

Серебровська З.О. , Толстун Д.О. , Сикало Н.В. , Фархїдінов І.О. , Кропива В. ,
Мигован С.А. , Чижова В.П. , Ковтонюк Т.І. , Самоць І.А. , Маньковський Б.М. 
ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова» НАМН України, м. Київ, Україна

Синергічний вплив екстрактів леспедези та артишоку в терапії хронічного захворювання нирок: механізми та перспективи

For citation: *Kidneys*. 2025;14(1):63-70. doi: 10.22141/2307-1257.14.1.2025.499

Резюме. Хронічне захворювання нирок (ХЗН) є однією з провідних глобальних проблем охорони здоров'я, що супроводжується оксидативним стресом, запаленням і фіброзом. Традиційні фармакологічні підходи мають певні обмеження через побічні ефекти та недостатню ефективність на пізніх стадіях захворювання. У цьому дослідженні розглянуто потенціал комбінованого використання екстрактів леспедези (*Lespedeza spp.*) та артишоку (*Cynara scolymus*) у лікуванні ХЗН. Нефропротекторний ефект екстракту леспедези проявляється у зменшенні альбумінурії, азоту та креатиніну в сечі. Цей ефект забезпечується як прямим антиоксидантним впливом, що захищає мембранні структури, ДНК та мітохондрії, так і опосередкованим антизапальним впливом, зменшуючи активність NF-κB та інфламасом, вивільнення прозапальних цитокінів та хемокинів. Нефропротекторний ефект артишоку зумовлений пригніченням сигнального шляху Wnt/β-катеніну, що сприяє зменшенню фіброзу, а також зниженням рівня прозапальних цитокінів (IL-1β, IL-2, IL-6, TNF-α, NF-κB, TGF-β1), що запобігає прогресуванню хронічного запалення в нирках. Додатково артишок інгібує ангіотензинперетворюючий фермент, зменшуючи ниркову гіпертензію та захищаючи ниркову тканину від ушкоджень. Синергія впливу леспедези та артишоку може забезпечити багатофакторний захист нефронів, мінімізуючи запалення та гальмуючи прогресування фіброзу. Огляд літератури підтверджує перспективність такого підходу та необхідність подальших доклінічних і клінічних досліджень для визначення оптимальних схем застосування екстрактів у терапії ХЗН.

Ключові слова: нефропротекція; оксидативний стрес; запальний каскад; гіпоазотемічний ефект; фітотерапія; поліфенольні сполуки; огляд

Вступ

Хронічне захворювання нирок (ХЗН) є поступовим, необоротним зниженням функції нирок, що призводить до порушення їх здатності підтримувати гомеостаз організму. ХЗН — глобальна медична проблема, що супроводжується фіброзом, оксидативним стресом та хронічним запаленням. Основними причинами є тривале пошкодження нефронів, канальцевого епітелію та ендотелію судин нирок. Найпоширенішими є цукровий діабет [1] та артеріальна гіпертензія [2], а також аутоімунні процеси, інфекційні запалення в

клубочках і обструктивні уropатії [3]. Поширеність ХЗН становить від 8 до 16 %, з високим ризиком прогресування до термінальної ниркової недостатності [4].

Сучасні фармакологічні підходи, зокрема застосування інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту або блокаторів рецепторів ангіотензину II, не завжди ефективні та можуть спричиняти побічні ефекти. Наприклад, блокатори ангіотензинових рецепторів можуть впливати на ендокринну регуляцію [5], а блокада ендотелінових рецепторів призводить до затримки рідини [6]. Зважаючи на це, рослинні препарати мають

© 2025. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Зоя О. Серебровська, к.м.н., керівник відділу фізіології, ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», вул. Вишгородська, 67, м. Київ, 04114, Україна, e-mail: belyak-serebrovska@hotmail.com; тел. +380 (97) 253-75-00

For correspondence: Zoya Serebrovska, PhD, Physiology Department, head, D.F. Chebotaryov Institute of Gerontology, National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Vyshhorodska, 67, Kyiv, 04114, Ukraine, e-mail: belyak-serebrovska@hotmail.com, phone +380 (97) 253-75-00

Full list of authors information is available at the end of the article.

великий потенціал завдяки здатності впливати на кілька патогенетичних механізмів ХЗН одночасно, при мінімальних побічних ефектах.

Леспедеза (*Lespedeza*) — рід рослин родини бобових з понад 150 видами. Леспедеза головчаста (*Lespedeza capitata*) та леспедеза двоколірна (*Lespedeza bicolor*) використовуються в традиційній медицині для лікування захворювань нирок. Екстракти леспедези застосовували для лікування нефриту, азотемії та як діуретичний засіб, вважаючи, що вони сприяють зниженню рівня азотистих сполук та поліпшенню функції нирок [7]. Препарати леспедези головчастої використовували для лікування гострих і хронічних гломерулонефритів, зокрема за азотемії. Відомо, що застосування леспедези знижує рівень креатиніну, азоту сечовини та загальних білків на тваринних моделях ХЗН [8]. Леспедеза також продемонструвала ефективність як антагоніст ангіотензину [9] та у зменшенні протеїнурії й маркерів запалення в експериментальних моделях нефропатії [10].

Артишок (*Cynara scolymus*) має виражені гепатопротекторні, антиоксидантні та протизапальні властивості завдяки високому вмісту біологічно активних сполук, зокрема цинарину, флавоноїдів та сесквітерпєнів. Його антифібротичний ефект полягає в інгібуванні TGF- β -залежного фіброгенезу, зниженні експресії колагену та поліпшенні балансу між синтезом і деградацією позаклітинного матриксу. Антиоксидантні компоненти артишоку нейтралізують активні форми кисню, знижуючи фіброз і запалення, а також поліпшують мікроциркуляцію та нирковий кровотік, що сприяє захисту ниркових тканин від ішемії.

Комбіноване використання екстрактів артишоку та леспедези для лікування хронічного захворювання нирок має значний потенціал завдяки синергічному ефекту обох рослин. Леспедеза завдяки своїм діуретичним та антигіпертензивним властивостям може підтримувати нормалізацію функції нирок, знижуючи рівень азотистих сполук та протеїнурії. Артишок зі своїми антиоксидантними, протизапальними та антифібротичними властивостями може допомогти зменшити оксидативний стрес та фіброз, що часто супроводжують прогресування ХЗН. Завдяки багатогранному механізму дії комбіноване використання цих рослинних препаратів може посилити їх терапевтичний ефект, знижуючи запалення, зменшуючи рівень токсичних метаболітів та підтримуючи стабільність клітинного середовища в нирках. Цей підхід також може мінімізувати ризик розвитку побічних ефектів, що часто виникають при використанні синтетичних препаратів, і сприяти більш ефективному управлінню ХЗН на різних стадіях захворювання.

Таким чином, екстракти леспедези та артишоку можуть стати ефективними засобами для поліпшення функції нирок при ХЗН, зокрема через їх вплив на ключові патогенетичні механізми, як-от запалення, оксидативний стрес та фіброз. У цьому дослідженні ми проаналізуємо наявні дані щодо використання цих рослин для лікування ХЗН, а також обговоримо переваги їх комбінованого застосування.

Молекулярні механізми пошкодження нирок при ХЗН: у пошуках таргетів для леспедези та артишоку

Молекулярні механізми пошкодження нирок при ХЗН є складним процесом, що включає численні шляхи запалення, окиснювального стресу, фіброзу та порушення ліпідного метаболізму [11]. Окиснювальний стрес, зокрема активація активних форм кисню (АФК), відіграє ключову роль у пошкодженні ниркових клітин, зокрема подоцитів. Перекисне окиснення ліпідів призводить до пошкодження мітохондріальних мембран, що, у свою чергу, веде до порушення електронно-транспортного ланцюга (ЕТЛ), втрати електронів і подальшого утворення АФК. Це створює замкнуте коло пошкодження, яке підсилюється вивільненням іонів кальцію (Ca^{2+}) і активацією апоптозу. Пошкодження мембран може також спричинити некроз і вивільнення DAMPs (damage-associated molecular patterns), що активують запальні шляхи через NF- κB і інфламасоми (NLRP3), збільшуючи ступінь запалення [12]. Ці процеси взаємно посилюються, що веде до прогресування захворювання (рис. 1).

Якщо ХЗН розвивається в умовах діабету, гіперглікемія сприяє збільшеному виробленню пірувату та активації циклу Кребса, що призводить до перенавантаження ЕТЛ і надмірного вироблення АФК, які індукують окиснювальний стрес і активують інфламасому NLRP3, що сприяє хронічному пошкодженню нирок [13, 14]. Активація NLRP3 веде до надмірної запальної відповіді, ініціюючи активацію каспаз і продукцію інтерлейкінів, а також до піроптозу, що ще більше ушкоджує тканини нирок [15].

Прозапальні цитокіни, що виробляються внаслідок активації інфламасоми, сприяють фосфорилуванню І κB (p-I κB) і транслокації NF- κB в ядро, що ініціює вироблення додаткових прозапальних цитокінів, як-от IL-6 і IL-1 β . Це підсилює запальну відповідь, яка активує лейкоцити та стимулює їх протеолітичну активність, що ушкоджує ендотелій нирок [12]. Запалення, індуковане інфламасомою, є важливим механізмом прогресування ХЗН, і її пригнічення може стати перспективною терапевтичною стратегією для зменшення хронічного запалення нирок [16].

Окрім цього, сигналізація через AMPK/SIRT1/PGC-1 α відіграє важливу роль у захисті нирок від пошкоджень, оскільки ці молекули мають здатність знижувати вироблення АФК і захищати подоцити від окиснювального стресу [17–19]. SIRT1, зокрема, має протекторну дію на подоцити, пригнічуючи активність NF- κB і інфламасом [18].

Процес фіброзу є ще одним важливим етапом у розвитку ХЗН. Він виникає внаслідок хронічного запалення та пошкодження тканин нирок і характеризується накопиченням позаклітинного матриксу, зокрема колагену та фібронектину. Цей процес активується прозапальними цитокінами, як-от TGF- β , що стимулюють перетворення фібробластів на міофібробласти — клітини, які виробляють компоненти позаклітинного матриксу. Фіброз нирок веде до втрати функції органа,

зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) та розвитку термінальної ниркової недостатності [12, 16]. Крім того, фіброз може викликати зміни в мікроциркуляції, що призводить до хронічної гіпоксії і ще більше посилює процеси фіброзу через активацію гіпоксія-індукованого фактора (HIF-1 α). Надмірна активність ренін-ангіотензинової системи також сприяє розвитку артеріальної гіпертензії і збільшує ризик серцево-судинних ускладнень у пацієнтів із ХЗН.

Таким чином, молекулярні механізми пошкодження нирок при ХЗН включають складні шляхи запалення, окиснювального стресу, фіброзу та порушення ліпідного обміну, що взаємно посилюють одне одного і ведуть до прогресування захворювання. Основними молекулами, через які замикаються порочні патоген-

нетичні кола при хронічному ХЗН, є АФК та ядерний фактор NF- κ B. АФК запускають каскад пошкоджень, що включає окисне ураження подоцитів, активацію інфламасоми NLRP3, вивільнення прозапальних цитокінів і подальше посилення запальної відповіді. Водночас NF- κ B, активуючись під впливом DAMPs, гіперглікемії та цитокінів, підсилює експресію прозапальних генів, посилюючи хронічне запалення та фіброз. Додаткову роль у цих процесах відіграють TNF- α , TGF- β , IL-6, а також порушення функції AMPK/SIRT1/PGC-1 α -шляху, що унеможливає адекватну антиоксидантну та протизапальну відповідь. Нижче ми детально проаналізуємо, як препарати леспедези та артишоку здатні впливати на ці та інші молекули, перериваючи порочні кола і таким чином зменшуючи хронічне запалення та пошкодження нирок.

Біологічна активність леспедези та її роль у лікуванні хронічного запалення нирок

Lespedeza bicolor, а також *Lespedeza capitata* є видами багаторічного листопадного чагарника, який належить до роду *Lespedeza* (Leguminosae); вони значно поширені в США, Азії та Австралії і традиційно використовуються для лікування запалення сечовивідних шляхів, нефриту [20]. Екстракти рослин роду *Lespedeza* містять різноманітні біологічно активні речовини, серед яких: флавоноїди, як-от кверцетин, кемпферол, ізокверцитрин, леспідин, рутин, лютеолін, нарингін, сполуки, подібні до вітаміну Р, фенолкарбонові кислоти, аскорбінова кислота та алкалоїди [21, 22].

Головна і найбільш досліджена біологічна активність флавоноїдів полягає в їх антиоксидантних властивостях. Завдяки наявності фенольних груп (—ОН) на кільцях, які можуть донувати електрони або водень, вони здатні нейтралізувати вільні радикали, як-от гідроксильний радикал ($\cdot$ ОН), супероксид-аніон ($O_2\cdot^-$) і пероксид водню (H_2O_2). Завдяки наявності ароматичних кілець може відбуватися делокалізація електронів, що дозволяє електронному потоку рухатися вздовж молекули, сприяючи стабілізації вільних радикалів. Існує також імовірність, що ці сполуки можуть впливати на клітинні процеси безпосередньо, минаючи опосередковану антиоксидантну дію через активні форми кисню. Є дослідження, які демонструють модуляцію активності Nrf2 під впли-

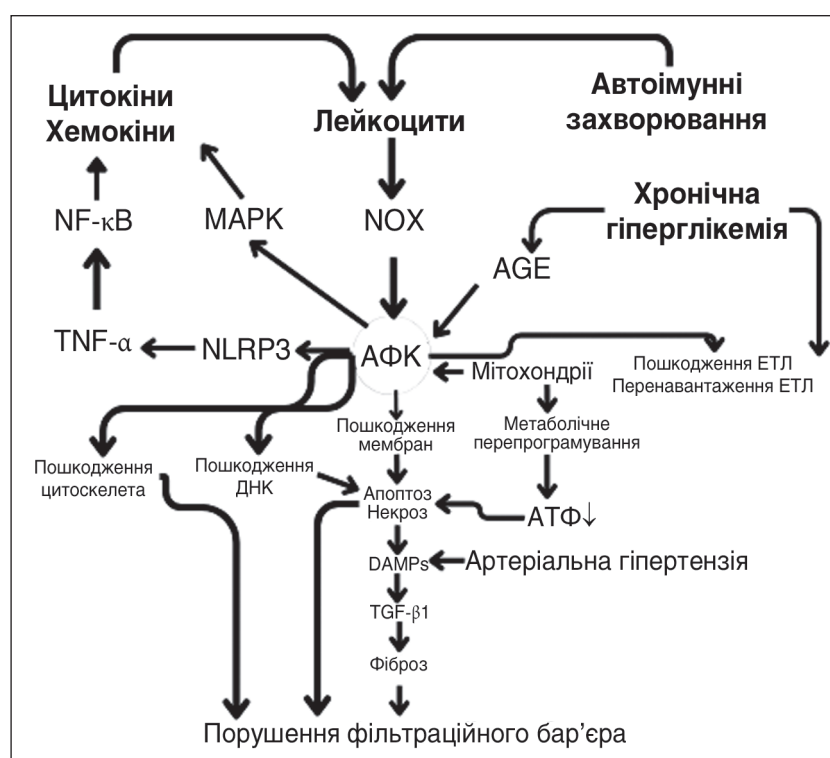


Рисунок 1. Порочні кола генерації запалення, які призводять до пошкодження та дисфункції нефрона при хронічному захворюванні нирок

Примітки: АФК спричиняють окисне пошкодження ліпідів, білків та ДНК у паренхімних і стромальних клітинах нирки. Перекисне окиснення ліпідів руйнує мембрани, зокрема мітохондріальні, що порушує роботу ЕТЛ, спричиняє втрату електронів, надмірне утворення АФК, вихід Ca^{2+} у цитоплазму та запуск апоптозу. Пошкодження плазматичної мембрани призводить до некрозу та вивільнення DAMPs, які активують NF- κ B і NLRP3-інфламасому, підсилюючи запальну відповідь. АФК також викликають ДНК-пошкодження, що може спричинити клітинну загибель, епігенетичні зміни та порушення функції. Вони ініціюють збірку NLRP3-інфламасоми, стабілізують NF- κ B та сприяють його транслокації в ядро, що підсилює продукцію прозапальних цитокінів, хемокинів і додаткових АФК через NOX-залежний механізм. Хронічне запалення змушує клітини нефрона та інтерстицію переходити на анаеробний гліколіз, знижуючи їхню адаптаційну здатність. Загибель клітин у різних шарах нефрона витончує фільтраційний бар'єр, підвищує проникність до білків, сприяє альбумінурії та прогресуванню нефропатії. **Скорочення:** АФК — активні форми кисню, ЕТЛ — електронно-транспортний ланцюг, DAMPs — damage associated molecular patterns — молекулярні патерни, асоційовані з пошкодженням, NOX — NADPH-оксидаза, TNF- α — tumor necrosis factor alpha, фактор некрозу пухлини альфа, NF- κ B — nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, підсилювач легкого ланцюга ядерного фактора каппа активованих В-клітин.

вом кверцетину або інгібування активності протеаз [23–27]. Припускається, що флавоноїди здатні регулювати ці молекули через прямі взаємодії з їх активними центрами або через зміни в їх конформаціях, але це потребує додаткового вивчення. Тобто завдяки різноманітній молекулярній будові компонентів екстракти леспедези демонструють активність у різних напрямках. Новий полісахарид, який виділили з *Lepedeza formosa*, виявляє антизапальний ефект, який зменшує виділення NO та АФК. Зменшується виділення запальних цитокінів. Ефект здійснюється через NF- κ B [28]. Дослідження H.S. Woo [29] показало, що флавоноїди, виділені з *Lepedeza bicolor*, виявляють інгібіторну дію на PLpro (papain-like protease), цистеїнову протеазу вірусу SARS-CoV-2, яка бере участь у вивільненні неструктурних білків з поліпротеїнів під час вірусної реплікації, а також виконує додаткові функції, як-от деубіквітинування та пригнічення імунної відповіді. Завдяки наявності в складі екстракту фенолкарбонових кислот *Lepedeza bicolor* проявляє антиракову дію [30].

Ці властивості мають також велике значення при дослідженні ефектів леспедези при лікуванні ХЗН. Застосування *Lepedeza capitata* у пацієнтів із ХЗН III–IV стадії сприяло вірогідному поліпшенню швидкості клубочкової фільтрації порівняно з контрольною групою. Зокрема, у пацієнтів із ХЗН III стадії ШКФ зросла значно більше в основній групі ($p < 0,001$), тоді як у пацієнтів із ХЗН IV стадії також відзначалося зростання ШКФ, хоча різниця між групами була менш вираженою ($p < 0,05$). Отримані результати підтверджують доцільність використання *Lepedeza capitata* як додаткового засобу для сповільнення прогресування ХЗН [31]. Додавання дієтичної добавки Лібера до стандартної терапії пацієнтів з ХЗН III стадії та цукровим діабетом 1-го і 2-го типу сприяло вірогідному підвищенню ШКФ через 3 місяці лікування ($p < 0,05–0,001$). Це свідчить про позитивний вплив препарату на функцію нирок, особливо у пацієнтів, які отримували інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу [32].

Оскільки хронічна гіперглікемія, яка має місце при діабеті як 1-го, так і 2-го типу, є одним з основних факторів ризику виникнення ХЗН, ефекти леспедези, пов'язані зі зменшенням наслідків гіперглікемічного пошкодження, роблять значний внесок у лікувальний ефект [33].

Нейропротекторний ефект різних доз екстракту леспедези було продемонстровано в експерименті на мишах з модельованим діабетом 2-го типу. Лікування знизило рівень азоту сечовини крові, сироваткового креатиніну та співвідношення альбуміну й креатиніну, зменшувало альбумінурію та потовщення базальної мембрани [35].

Механізми цього лікувального ефекту пов'язані перш за все з антиоксидантною активністю на різних рівнях. Оскільки гіперглікемічні стани, пов'язані з діабетом, призводять до утворення кінцевих продуктів глікації (AGE), взаємодія між AGE та їх рецептором

(RAGE) може спричинити додатковий окиснювальний стрес та запальні реакції. Екстракт леспедези значно зменшував рівень AGE та HbA1 у мишей з модельованим діабетом 2-го типу [34]. Леспедеза також зменшувала рівень білка RAGE в крові експериментальних тварин і рівень 4-HNE, яка є маркером перекисного окиснення ліпідів [35].

Антиоксидантний ефект леспедези не обмежується зниженням глікотоксичності та маркерів перекисного окиснення. Завдяки антиоксидантним властивостям леспедеза має здатність зменшувати гіперзапалення при ХЗН. Головними мішенями при цьому є інфламасома NLRP3, а також фактор NF- κ B. Інфламасома — це великий молекулярний комплекс, який формується в лейкоциті у відповідь на прозапальні стимули, зокрема АФК, цитокіни, DAMPs, і спричинює потужне вивільнення TNF- α та інших прозапальних цитокінів і хемокінів, багаторазово підвищуючи інтенсивність запальної реакції. Гальмування активності інфламасоми — це важлива мішень при лікуванні хронічного запалення. Було показано, що застосування леспедези у високій дозі значно зменшує запалення шляхом блокування NLRP3-інфламасоми та NF- κ B.

Ще один шлях, який зменшує запалення і активується леспедезою, це AMPK $\rightarrow$ SIRT1. Показано, що SIRT1 виявляє нефропротекторний ефект через гальмування CLAUDIN-1, NF- κ B та NLRP3-інфламасоми [36, 37]. У дослідженні J.E. Park [35] показано, що леспедеза активує AMPK $\rightarrow$ SIRT1 шлях.

Таким чином, нефропротекторний ефект екстракту леспедези проявляється у зменшенні альбумінурії, азоту та креатиніну в сечі. Цей ефект забезпечується як прямим антиоксидантним впливом, що захищає мембранні структури, ДНК та мітохондрії, так і опосередкованим антизапальним впливом, зменшуючи активність NF- κ B та інфламасом, вивільнення прозапальних цитокінів і хемокінів.

Нефропротекторний потенціал артишоку при хронічних захворюваннях нирок

Артишок (*Cynara scolymus* L.) — багаторічна трав'яниста рослина родини айстрових (Asteraceae), що здавна використовується в медицині завдяки численним біологічно активним сполукам. Його головні лікарські властивості пов'язані з вмістом цинарину, флавоноїдів, фенольних кислот, інуліну та інших компонентів, які мають гепатопротекторну, антиоксидантну, жовчогінну та протизапальну дію.

Традиційно артишок застосовували для підтримки функції печінки, поліпшення травлення та зниження рівня холестерину. Його екстракти стимулюють вироблення жовчі, сприяючи детоксикації організму та полегшенню симптомів диспепсії. Крім того, артишок має антидіабетичний потенціал, оскільки може знижувати рівень глюкози в крові.

Сучасні дослідження підтверджують, що біоактивні компоненти артишоку впливають на ключові молекулярні шляхи, пов'язані із запаленням, окиснювальним

стресом і метаболічними порушеннями, що робить його перспективним засобом для профілактики та лікування захворювань нирок.

В експерименті з модельованою інтоксикацією фтором у риб екстракт артишоку зменшував патологічні порушення в селезінці, печінці та нирках, а також знижував експресію мРНК прозапальних цитокінів, білка теплового шоку 70 та протеази 3 цистеїну/аспарагінової кислоти, одночасно підвищуючи експресію генів супероксиддисмутази та каталази [38].

Нефропротекторний та антиоксидантний ефект артишоку виявлено у щурів із нирковою дисфункцією, спричиненою дієтою з високим вмістом жиру [39]. Його захисна дія також підтверджена на моделі нефротоксичності, викликаній гамма-опроміненням або чотирихлористим вуглецем. У цих умовах у щурів спостерігалася підвищення рівня сечовини та креатиніну, зниження загального білка та альбуміну в сироватці, а також посилення оксидативного стресу й запальних маркерів (IL-1 β , IL-2, IL-6, TNF- α , NF- κ B, TGF- β 1). Також зафіксовано підвищене співвідношення експресії білків Wnt/ β -катеніну, що сприяє нирковому фіброзу. Екстракт артишоку значно поліпшував ці показники, а його нефропротекторний ефект відбувався через пригнічення сигнального шляху Wnt/ β -катеніну, що гальмує фіброзні процеси [40].

Ще один механізм нефропротекції артишоку — здатність інгібувати ангіотензинперетворюючий фермент, що зменшує ниркові ушкодження, тиск у легеневій артерії та гіпертензію [41].

Антизапальна дія артишоку підтверджена на культурі клітин у моделі ліпополісахарид-індукованого

запалення: екстракт артишоку знижував експресію молекули адгезії судинних клітин 1 та прозапальних медіаторів (MCP-1, TNF- α , IL-1 β), що відбувалося через пригнічення NF- κ B та MAPK [42].

Зважаючи на здатність артишоку знижувати запалення, оксидативний стрес, гальмувати фіброзні процеси та поліпшувати функціональний стан нирок, його застосування є доцільним у комплексній терапії ХЗН. Його біоактивні сполуки діють через кілька молекулярних механізмів, що сприяє зменшенню нефротоксичних уражень, підтримці антиоксидантного статусу та нормалізації обміну речовин. Завдяки цим властивостям артишок може бути перспективним фітотерапевтичним засобом для сповільнення прогресування ХЗН і зниження ризику ускладнень.

Переваги комбінованого застосування леспедези та артишоку для лікування хронічного захворювання нирок

Комбіноване застосування леспедези (*Lespedeza bicolor*, *Lespedeza capitata*) та артишоку (*Cynara scolymus* L.) є перспективною стратегією для лікування ХЗН, оскільки поєднання їх біологічно активних компонентів посилює нефропротекторні ефекти, зменшуючи запалення, оксидативний стрес та фіброз ниркової тканини (рис. 2).

Екстракти леспедези містять флавоноїди (кверцетин, кемпферол, ізокверцитрин, рутин, лютеолін, нарингін), фенолкарбонові кислоти та алкалоїди, які забезпечують виражену антиоксидантну та протизапальну дію. Головний механізм полягає у нейтраліза-

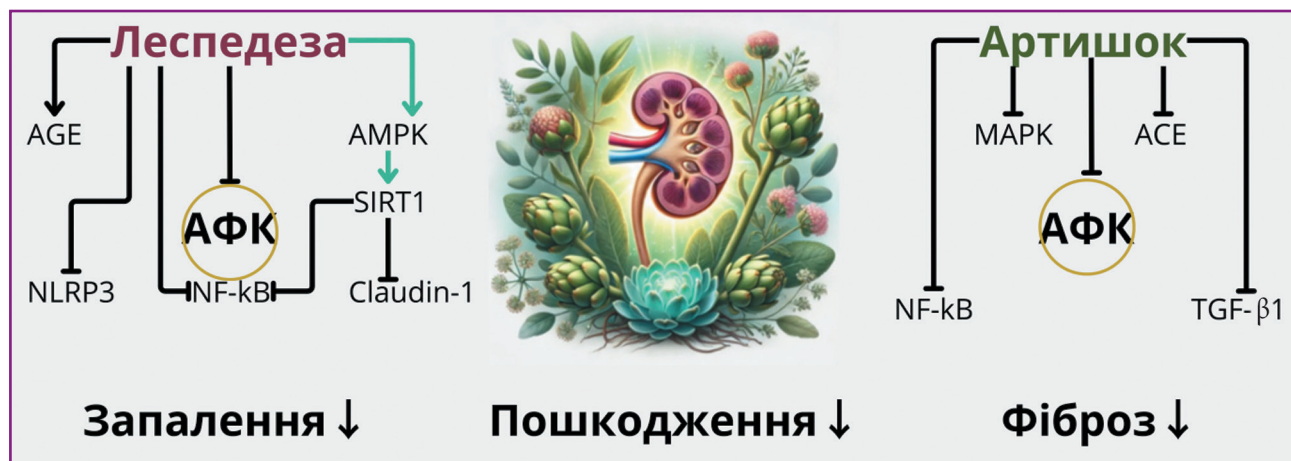


Рисунок 2. Переваги комбінованої дії леспедези та артишоку при лікуванні ХЗН

Примітки: на рисунку показано синергічний і комплементарний вплив екстрактів леспедези та артишоку при ХЗН. Обидва нейтралізують АФК, гальмують перекисне окиснення ліпідів і пригнічують транслокацію NF- κ B. Леспедеза запобігає гіперзапаленню через блокування NLRP3-інфламасоми та AGE-рецепторних взаємодій, що особливо важливо при гіперглікемії, а також активує AMPK→SIRT1. Артишок додатково знижує артеріальний тиск через блокування ACE, пригнічує TGF- β 1, зменшуючи фіброз, і гальмує запалення через MAPK. Їхня спільна дія зменшує пошкодження, запалення та фіброз, сприяючи відновленню функції нирок. **Скорочення:** AGE — advanced glycation end-products (кінцеві продукти глікування); AMPK — AMP-activated protein kinase (АМФ-активована протеїнкіназа); SIRT1 — sirtuin 1 (сиртуїн-1, регулятор клітинного метаболізму та довголіття); АФК — активні форми кисню (reactive oxygen species, ROS); NLRP3 — NOD-, LRR- and pyrin domain-containing protein 3 (інфламасома NLRP3, ключовий регулятор запалення); NF- κ B — nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (ядерний фактор каппа-В, регулятор запальних процесів); MAPK — mitogen-activated protein kinase (мітоген-активована протеїнкіназа, залучена у запальні й стресові сигнальні шляхи); ACE — angiotensin-converting enzyme (ангіотензинперетворюючий фермент, регулятор артеріального тиску); TGF- β 1 — transforming growth factor beta 1 (трансформуючий фактор росту бета 1, сприяє фіброзу).

ції вільних радикалів ($\cdot\text{OH}$, $\text{O}_2\cdot^-$, H_2O_2), що захищає ниркові клітини від оксидативного пошкодження.

Флавоноїди леспедези регулюють активність Nrf2, інгібують NF- κ B та блокують NLRP3-інфламасому, зменшуючи продукцію прозапальних цитокінів (TNF- α , IL-1 β). Окрім того, активується AMPK $\rightarrow$ SIRT1 шлях, що додатково зменшує запалення та підтримує клітинний гомеостаз. Дослідження показують, що застосування екстракту леспедези сприяє зниженню альбумінурії, азоту сечовини та креатиніну в крові, що вказує на поліпшення функції нирок.

На відміну від леспедези артишок проявляє потужний антифіброзний ефект, що є ключовим фактором у запобіганні прогресуванню ХЗН. Основні активні компоненти артишоку — цинарин, флавоноїди та фенольні кислоти — зменшують фіброз, інгібуючи синтез колагену та активність TGF- β . Дослідження показали, що екстракт артишоку знижує рівень маркерів оксидативного стресу (4-HNE, MDA) та пригнічує експресію мРНК прозапальних цитокінів. Антифіброзна дія артишоку поєднується з його антиоксидантними та протизапальними властивостями. Було встановлено, що біологічно активні компоненти артишоку стимулюють активність супероксиддисмутази і каталази, що сприяє зменшенню оксидативного стресу в нирках.

Поєднання двох рослинних екстрактів має кілька важливих переваг, а саме:

1. Посилення антиоксидантного ефекту — леспедеза нейтралізує вільні радикали та регулює антиоксидантні шляхи, тоді як артишок додатково активує ферментативну антиоксидантну систему.

2. Синергічне пригнічення запалення — обидва екстракти інгібують NF- κ B та зменшують вивільнення прозапальних цитокінів.

3. Запобігання фіброзу — артишок гальмує TGF- β -залежний фіброз, що запобігає рубцюванню ниркової тканини та зменшує ризик прогресування ХЗН.

4. Поліпшення функції нирок — клінічні дослідження підтверджують, що застосування комбінації екстрактів сприяє підвищенню швидкості клубочкової фільтрації та зменшенню протеїнурії.

Таким чином, комбіноване застосування леспедези та артишоку створює потужний терапевтичний потенціал для лікування хронічних захворювань нирок, забезпечуючи комплексний вплив на ключові патогенетичні механізми — оксидативний стрес, запалення та фіброз.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

References

1. Hauwanga WN, Abdalhamed TY, Ezike LA, et al. The Pathophysiology and Vascular Complications of Diabetes in Chronic Kidney Disease: A Comprehensive Review. *Cureus*. 2024 Dec 28;16(12):e76498. doi: 10.7759/cureus.76498.
2. Romagnani P, Agarwal R, Chan JCN, et al. Chronic kidney disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2025 Jan 30;11(1):8. doi: 10.1038/s41572-024-00589-9.

3. Hanaoka H, Aoki T, Kosaka T, et al. Chronic kidney disease and inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis: a potential pathogenic link. *Immunol Med*. 2025 Jan 31:1-10. doi: 10.1080/25785826.2025.2460267.
4. Minutolo R, Lapi F, Chiodini P, et al. Risk of ESRD and death in patients with CKD not referred to a nephrologist: a 7-year prospective study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014 Sep 5;9(9):1586-1593. doi: 10.2215/CJN.10481013.
5. Mazziere A, Timio F, Patera F, Trepiccione F, Bonomini M, Reboldi G. Aldosterone Synthase Inhibitors for Cardio-renal Protection: Ready for Prime Time? *Kidney Blood Press Res*. 2024;49(1):1041-1056. doi: 10.1159/000542621.
6. Rakotoarison A, Kepinska M, Konieczny A, et al. Endothelin Inhibitors in Chronic Kidney Disease: New Treatment Prospects. *J Clin Med*. 2024 Oct 11;13(20):6056. doi: 10.3390/jcm13206056.
7. Zaychenko G, Kyslychenko V, Protska V, Fedosov A, Simonov P. Prospects for the Application of Nephroprotectors of Plant Origin Based on *Lespedeza bicolor*. *Family Medicine. European Practices*. 2024;(2):55-61. Ukrainian. doi: 10.30841/2786-720X.2.2024.307535.
8. Di Cerbo A, Iannitti T, Guidetti G, Centenaro S, Canello S, Cocco R. A nutraceutical diet based on *Lespedeza* spp., *Vaccinium macrocarpon* and *Taraxacum officinale* improves spontaneous feline chronic kidney disease. *Physiol Rep*. 2018 Jun;6(12):e13737. doi: 10.14814/phy2.13737.
9. Yarnell EL. Botanical medicines used for kidney disease in the United States. *Iran J Kidney Dis*. 2012 Nov;6(6):407-418.
10. Wang CY, Deng HZ, Li H. Experimental study on treatment of minimal change nephropathy with *Lespedeza michx*. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2005 Apr;30(8):614-617. Chinese.
11. Zhang R, Wang J, Wu C, Wang L, Liu P, Li P. Lipidomics-based natural products for chronic kidney disease treatment. *Heliyon*. 2025 Jan 2;11(1):e41620. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e41620.
12. Mitchell S, Vargas J, Hoffmann A. Signaling via the NF κ B system. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*. 2016 May;8(3):227-241. doi: 10.1002/wsbm.1331.
13. Ratliff BB, Abdulmahdi W, Pawar R, Wolin MS. Oxidant Mechanisms in Renal Injury and Disease. *Antioxid Redox Signal*. 2016 Jul 20;25(3):119-146. doi: 10.1089/ars.2016.6665.
14. Jha JC, Banal C, Chow BS, Cooper ME, Jandeleit-Dahm K. Diabetes and Kidney Disease: Role of Oxidative Stress. *Antioxid Redox Signal*. 2016 Oct 20;25(12):657-684. doi: 10.1089/ars.2016.6664.
15. DeWolf SE, Shigeoka AA, Scheinok A, Kasimsetty SG, Welch AK, McKay DB. Expression of TLR2, NOD1, and NOD2 and the NLRP3 Inflammasome in Renal Tubular Epithelial Cells of Male versus Female Mice. *Nephron*. 2017;137(1):68-76. doi: 10.1159/000456016.
16. Kim SM, Kim YG, Kim DJ, et al. Inflammasome-Independent Role of NLRP3 Mediates Mitochondrial Regulation in Renal Injury. *Front Immunol*. 2018 Nov 12;9:2563. doi: 10.3389/fimmu.2018.02563.
17. Park HS, Lim JH, Kim MY, et al. Resveratrol increases AdipoR1 and AdipoR2 expression in type 2 diabetic nephropathy. *J Transl Med*. 2016 Jun 11;14(1):176. doi: 10.1186/s12967-016-0922-9.
18. Zhou L, Xu DY, Sha WG, et al. High glucose induces renal tubular epithelial injury via Sirt1/NF- κ B/microR-29/Keap1

signal pathway. *J Transl Med.* 2015 Nov 9;13:352. doi: 10.1186/s12967-015-0710-y.

19. Chou X, Ding F, Zhang X, Ding X, Gao H, Wu Q. Sir-tuin-1 ameliorates cadmium-induced endoplasmic reticulum stress and pyroptosis through XBP-1s deacetylation in human renal tubular epithelial cells. *Arch Toxicol.* 2019 Apr;93(4):965-986. doi: 10.1007/s00204-019-02415-8.

20. Lee JH, Parveen A, Do MH, Lim Y, Shim SH, Kim SY. *Lespedeza cuneata* protects the endothelial dysfunction via eNOS phosphorylation of PI3K/Akt signaling pathway in HUVECs. *Phyto-medicine.* 2018 Sep 15;48:1-9. doi: 10.1016/j.phymed.2018.05.005.

21. Baek J, Lee TK, Song JH, et al. Lignan Glycosides and Flavanoid Glycosides from the Aerial Portion of *Lespedeza cuneata* and Their Biological Evaluations. *Molecules.* 2018 Aug 1;23(8):1920. doi: 10.3390/molecules23081920.

22. Dyshlovoy SA, Tarbeeva D, Fedoreyev S, et al. Polyphenolic Compounds from *Lespedeza Bicolor* Root Bark Inhibit Progression of Human Prostate Cancer Cells via Induction of Apoptosis and Cell Cycle Arrest. *Biomolecules.* 2020 Mar 14;10(3):451. doi: 10.3390/biom10030451.

23. Ruiz PA, Braune A, Hlzlzimmer G, Quintanilla-Fend L, Haller D. Quercetin inhibits TNF-induced NF-kappaB transcription factor recruitment to proinflammatory gene promoters in murine intestinal epithelial cells. *J Nutr.* 2007 May;137(5):1208-1215. doi: 10.1093/jn/137.5.1208.

24. Joma N, Zhang I, Righetto GL, et al. Flavonoids Regulate Redox-Responsive Transcription Factors in Glioblastoma and Microglia. *Cells.* 2023 Dec 12;12(24):2821. doi: 10.3390/cells12242821.

25. Yao C, Xi C, Hu K, et al. Inhibition of enterovirus 71 replication and viral 3C protease by quercetin. *Virol J.* 2018 Jul 31;15(1):116. doi: 10.1186/s12985-018-1023-6.

26. Bhattacharya K, Bordoloi R, Chanu NR, Kalita R, Saha-riah BJ, Bhattacharjee A. In silico discovery of 3 novel quercetin derivatives against papain-like protease, spike protein, and 3C-like protease of SARS-CoV-2. *J Genet Eng Biotechnol.* 2022 Mar 9;20(1):43. doi: 10.1186/s43141-022-00314-7.

27. Zhang RM, Oh J, Wice BM, Dusso A, Bernal-Mizrachi C. Acute hyperglycemia induces podocyte apoptosis by monocyte TNF-release, a process attenuated by vitamin D and GLP-1 receptor agonists. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2025 Jan 14;247:106676. doi: 10.1016/j.jsmb.2025.106676.

28. Tan X, Chen P, Xiao L, et al. Extraction, purification, structural characterization, and anti-inflammatory activity of a polysaccharide from *Lespedeza formosa*. *Int J Biol Macromol.* 2025 Jan 22;300:140154. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2025.140154.

29. Woo HS, Lee KH, Park KH, Kim DW. Flavonoids Derived from the Roots of *Lespedeza bicolor* Inhibit the Activity of SARS-CoV Papain-like Protease. *Plants (Basel).* 2024 Nov 26;13(23):3319. doi: 10.3390/plants13233319.

30. Sami U. Methanolic extract from *Lespedeza bicolor*: potential candidates for natural antioxidant and anticancer agent. *J Tradit Chin Med.* 2017 Aug;37(4):444-451.

31. Dudar IO, Loboda OM. Effectiveness of *Lespedeza capitata* use in patients with chronic kidney disease stage III–IV. *Kidneys.* 2023;12(3):37-43. Ukrainian.

32. Sokolova LK, Belchina JuB, Cymbal TS, Chervjakova SA, Sokolova AM. Use of *Lespedeza capitata* extract in the complex treatment of chronic kidney disease. *Mіžnarodnij endokrinologіčnij žurnal.* 2023;19(5):26-32. Ukrainian.

33. Do MH, Lee JH, Cho K, et al. Therapeutic Potential of *Lespedeza bicolor* to Prevent Methylglyoxal-Induced Glucotoxicity in Familial Diabetic Nephropathy. *J Clin Med.* 2019 Jul 31;8(8):1138. doi: 10.3390/jcm8081138.

34. Do MH, Lee JH, Wahedi HM, et al. *Lespedeza bicolor* ameliorates endothelial dysfunction induced by methylglyoxal glucotoxicity. *Phytomedicine.* 2017 Dec 1;36:26-36. doi: 10.1016/j.phymed.2017.09.005.

35. Park JE, Lee H, Kim SY, Lim Y. *Lespedeza bicolor* Extract Ameliorated Renal Inflammation by Regulation of NLRP3 Inflammasome-Associated Hyperinflammation in Type 2 Diabetic Mice. *Antioxidants (Basel).* 2020 Feb 10;9(2):148. doi: 10.3390/antiox9020148.

36. Song W, Wei L, Du Y, Wang Y, Jiang S. Protective effect of ginsenoside metabolite compound K against diabetic nephropathy by inhibiting NLRP3 inflammasome activation and NF- κ B/p38 signaling pathway in high-fat diet/streptozotocin-induced diabetic mice. *Int Immunopharmacol.* 2018 Oct;63:227-238. doi: 10.1016/j.intimp.2018.07.027.

37. Hong Q, Zhang L, Das B, et al. Increased podocyte Sir-tuin-1 function attenuates diabetic kidney injury. *Kidney Int.* 2018 Jun;93(6):1330-1343. doi: 10.1016/j.kint.2017.12.008.

38. El-Houseiny W, Basher AW, Mahmoud YK, et al. Mitigation of sodium fluoride-induced growth inhibition, immunosuppression, hepatorenal damage, and dysregulation of oxidative stress, apoptosis, and inflammation-related genes by dietary artichoke (*Cynara scolymus*) leaf extract in *Oreochromis niloticus*. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol.* 2025 Apr-May;277:111068. doi: 10.1016/j.cbpb.2024.111068.

39. Ben Salem M, Affes H, Dhouibi R, et al. Preventive effect of Artichoke (*Cynara scolymus* L.) in kidney dysfunction against high fat-diet induced obesity in rats. *Arch Physiol Biochem.* 2022 Jun;128(3):586-592. doi: 10.1080/13813455.2019.1703755.

40. Eassawy MMT, Ismail AFM. Protective effect of chicory and/or artichoke leaves extracts on carbon tetrachloride and gamma-irradiation-induced chronic nephrotoxicity in rats. *Environ Toxicol.* 2024 Mar;39(3):1666-1681. doi: 10.1002/tox.24060.

41. Khaled A, Ahmed E, Mamdouh M, et al. Natural angiotensin converting enzyme inhibitors: A safeguard against hypertension, respiratory distress syndrome, and chronic kidney diseases. *Phytother Res.* 2023 Dec;37(12):5464-5472. doi: 10.1002/ptr.7987.

42. Kim DB, Unenkhuu B, Kim GJ, Kim SW, Kim HS. Cynarin attenuates LPS-induced endothelial inflammation via upregulation of the negative regulator MKP-3. *Anim Cells Syst (Seoul).* 2022 May 20;26(3):119-128. doi: 10.1080/19768354.2022.2077438.

Отримано/Received 17.01.2025

Рецензовано/Revised 19.02.2025

Прийнято до друку/Accepted 28.02.2025

Information about authors

Z.O. Serebrovska, PhD, Head of the Physiology Department, D.F. Chebotaryov Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: belayk-serebrovska@hotmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9890-8436>
D.A. Tolstun, PhD, Physiology Department, Group Leader, D.F. Chebotaryov Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: dtoldtun1@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9185-2644>
N.V. Sykalo, PhD, Physiology Department, Group Leader, D.F. Chebotaryov Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: sykalo@geront.kiev.ua; <https://orcid.org/0000-0001-7812-8504>
I.O. Farkhidin, Physiology Department, D.F. Chebotaryov Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: fa.ilya.19022@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0002-2128-4332>
V. Kropyva, Physiology Department, D.F. Chebotaryov Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine, e-mail: vladkropuva@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0004-5826-6917>
S.A. Myhovan, Physiology Department, researcher, D.F. Chebotaryov Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: migovansvetlana@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0009-6611-1946>
V.P. Chizhova, MD, DSc, PhD, Senior Researcher of the Department of Clinical Physiology and Pathology of Internal Organs, D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: vchizhova@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-2282-2975>
T.I. Kovtonyuk, MD, scientist of the Department of Clinical Physiology and Pathology of Internal Organs, D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: tetyanakovtonyuk@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-1093-8794>
I.A. Samots, scientist of the Department of Clinical Physiology and Pathology of Internal Organs, D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: irsamots@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4256-6155>
B.M. Mankovsky, MD, DSc, PhD, Professor, Corresponding member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Director of the D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: mankovsky1964@yahoo.com; <https://orcid.org/0000-0001-8289-3604>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Z.O. Serebrovska, D.O. Tolstun, N.V. Sykalo, I.O. Farkhidin, V. Kropyva, S.A. Myhovan,
V.P. Chizhova, T.I. Kovtonyuk, I.A. Samots, B.M. Mankovsky
D.F. Chebotaryov Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Synergistic effects of Lespedeza and artichoke extracts in the therapy of chronic kidney disease: mechanisms and perspectives

Abstract. Chronic kidney disease (CKD) is a major global health issue associated with oxidative stress, inflammation, and fibrosis. Traditional pharmacological approaches have limitations due to side effects and insufficient efficacy in the late stages of the disease. This study explores the potential of combining Lespedeza (*Lespedeza* spp.) and artichoke (*Cynara scolymus*) extracts in CKD treatment. The nephroprotective effect of Lespedeza extract is manifested in the reduction of albuminuria, nitrogen, and creatinine levels in urine. This is achieved through both direct antioxidant action, protecting membrane structures, DNA, and mitochondria, and indirect anti-inflammatory action, reducing NF- κ B and inflammasome activity, as well as the release of pro-inflammatory cytokines and chemokines. The nephroprotective effect of artichoke extract is primarily attributed to the inhibition of

the Wnt/ β -catenin signaling pathway, which reduces fibrosis, and the suppression of pro-inflammatory cytokines (IL-1 β , IL-2, IL-6, TNF- α , NF- κ B, TGF- β 1), preventing the progression of chronic inflammation in the kidneys. Additionally, artichoke extract inhibits angiotensin-converting enzyme, reducing renal hypertension and protecting kidney tissue from damage. The synergistic effect of Lespedeza and artichoke extracts may provide multifactorial nephron protection, minimizing inflammation and slowing fibrosis progression. A literature review confirms the promise of this approach and highlights the necessity of further preclinical and clinical studies to determine optimal dosing regimens for CKD therapy.

Keywords: nephroprotection; oxidative stress; inflammatory cascade; hypoazotemic effect; phytotherapy; polyphenolic compounds; review