

Л. В. Деримедвідь, Л. А. Коранг, К. О. Калько, В. П. Вереїтінова

Вплив екстракту листа лепехи звичайної (*Acorus calamus L.*) на показники холестазу та жовчовидільну функцію печінки за експериментального гепатиту

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова: етанол-тетрахлорметановий гепатит, екстракт листа лепехи звичайної, антихолестатична активність, секреція жовчі

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), майже 2 млрд людей на земній кулі вживають спиртні напої, а 76,3 млн мають патологічні стани, зумовлені вживанням алкоголю. 6 % від усіх смертей у світі пов'язані з вживанням алкоголю [1, 2]. Серед тих осіб, що зловживають спиртними напоями, у 15–20 % випадків виникає патологія печінки [3–5].

Алкогольна хвороба печінки (АХП) проявляється у вигляді 4 нозологічних форм: алкогольний стеатоз, алкогольний гепатит, алкогольний фіброз печінки та алкогольний цироз печінки [4–6].

Слід зазначити, що в багатьох пацієнтів АХП протікає на тлі відсутності явної стабільної алкогольної залежності. Цей стан ВООЗ визначає як «шкідливе вживання алкоголю» [4].

Однією зі складових уражень печінки є холестатичний синдром, який обумовлено порушенням утворення та відтоку жовчі в кишечник, накопиченням її компонентів у печінці та крові, що проявляється підвищенням активності в крові лужної фосфатази (ЛФ), вмісту холестерину, білірубину, жовчних кислот тощо [4, 7].

Незалежно від етіологічних чинників ураження печінки, будь-який патологічний процес, який розвивається в межах паренхіми печінки та протікає з ураженням гепатоцитів і/або жовчних каналців, може супроводжуватися холестатичним синдромом [4, 7].

Для корекції синдрому холестазу за АХП та інших уражень печінки часто використовують рослинні та синтетичні гепатопротективні засоби з жовчогінною активністю – силімарин, алохол, холосас, урсодезоксихолеву кислоту та ін. [7–9].

Мета дослідження – вивчення впливу деалкоголізованого екстракту листа лепехи звичайної (*Acorus calamus L.*) на процеси жовчоутворення, жовчовиділення та холестазу за умов етанол-тетрахлорметанового гепатиту в щурів. Вибір листа лепехи звичайної для подальших досліджень обумовлено тим, що для нього була встановлена наявність антиокиснювальної активності, яка була підтвержена в наших попередніх дослідженнях на моделі парацетамолового гепатиту в щурів [10, 11]. Як відомо, лепеха звичайна досить широко використовується в медичній практиці багатьох країн. На жаль, осушення заболочених земель і неконтрольована заготівля сировини, насамперед кореневищ лепехи, призвели до значного зменшення природного ареалу *Acorus calamus L.* Саме тому всебічне дослідження надземних частин рослини є досить актуальними, адже лепеха розмножується виключно вегетативним способом [13].

Матеріали та методи. Дослідження проводили на базі Навчально-наукового тренінгового центру медико-біологічних досліджень Навчально-наукового інституту прикладної фармації Національного фармацевтичного університету (НФаУ). Під час експерименту тварини знаходилися у віварії тренінгового центру НФаУ за температури повітря 20–22 °С, природного світлового

режиму «день-ніч», у стандартних клітках, на стандартному харчовому раціоні. Усі маніпуляції з тваринами проводилися відповідно до вимог GLP, рекомендацій Державного експертного центру МОЗУ, «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах (Україна, 2001 р.), Закону України від 21 лютого 2006 року № 3447-IV зі змінами «Про захист тварин від жорсткого поводження», ухвали I Національного конгресу з біоетики (Київ, 2007 р.) та Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються з експериментальною або іншою науковою метою [12].

Рідкий спиртово-водний екстракт листя лепехи звичайної був отриманий на кафедрі ботаніки НФаУ під керівництвом професора Т. М. Гонтової. Досліджуваний екстракт отримали методом реперколяції, у батареї з п'яти перколяторів. Як екстрагент використовували 70 % спирт етиловий. Фітохімічний склад досліджували методом тонкошарової хроматографії (ТШХ), високо-ефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) та спектрофотометрії.

Встановлено, що в спиртово-водному екстракті листя лепехи звичайної знаходяться флавоноїди (кількісний вміст у перерахунку на гіперозид – 0,83 мг/100 мл; ідентифіковано – рутин); гідроксикоричні кислоти (кількісний вміст у перерахунку на розмаринову кислоту – 0,51 мг/100 мл; ідентифіковано – ферулову та розмаринову кислоти) та незначна кількість азарону (сума в перерахунку на α -азарон – 0,14 мг/100 мл) [14].

Деалкоголізований екстракт листя лепехи звичайної (ДЕЛЛ) отримували шляхом випарювання 70 % спиртового екстракту. Упарювання проводили на ротаторному упарювачі за наступних умов: температура – 50 °С, швидкість обертання – 100 обертів/хв, сила вакууму – 900 мБар. Наведені умови дозволяють вилучити спирт етиловий, мінімізуючи вплив на склад біологічно активних компонентів.

Деалкоголізована фракція екстракту листя лепехи звичайної представляє собою рідку речовину темно-коричневого кольору з сильним пряним специ-

фічним запахом. ДЕЛЛ, як і спиртово-водний екстракт листя лепехи звичайної, містить флавоноїди (кількісний вміст у перерахунку на гіперозид – 0,75 мг/100 мл; ідентифіковано – рутин); гідроксикоричні кислоти (кількісний вміст у перерахунку на розмаринову кислоту – 0,39 мг/100 мл; ідентифіковано – ферулову та розмаринову кислоти). Отримані результати вказують на те, що вміст флавоноїдів у перерахунку на гіперозид в 70 % спиртово-водному екстракті та отриманій з нього деалкоголізованій витяжці знаходяться приблизно на одному рівні. Також в екстрактах встановлено наявність робініну, трифоліну, ізоорієнтину, галової кислоти. Слід зазначити, що в деалкоголізованій фракції екстракту, отриманій із 70 % спиртово-водного екстракту листя лепехи звичайної, азарон ідентифікований не був [14].

Вивчення впливу ДЕЛЛ на стан жовчовидільної функції печінки та показники холестази проводили на моделі етанол-тетрахлорметанового гепатиту в щурів [16, 17]. Піддослідні тварини масою 190–230 г були розподілені на групи по вісім щурів у кожній: I – інтактний контроль (ІК); II – контрольна патологія (КП); III – тварини, яким застосовували ДЕЛЛ у лікувально-профілактичному режимі в дозі 1 мл/кг (ефективна доза, встановлена в наших попередніх дослідженнях); IV – щури, яким вводили препарат порівняння силімарин у дозі 100 мг/кг («Силібор», таблетки 35 мг, виробництва ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна). V групу склали тварини, яким вводили адеметіонін («Гептрал», таблетки 500 мг, виробництво Abbott Lab. (Швейцарія) у дозі 105 мг/кг в аналогічному режимі [17, 18]. Вибір препаратів порівняння зумовлено тим, що й силібор і адеметіонін зменшують прояви холестагичного синдрому за гепатитів [8, 19, 20].

Пошкодження печінки викликали 4 доби шляхом підшкірного введення 50 % олійного розчину тетрачлорметану в дозі 0,4 мл/100 г маси та внутрішньощлункового введення 40 % спирту етилового в дозі 1,3 мл/100 г маси тіла тварини [13, 21]. ДЕЛЛ і препарати

порівняння вводили внутрішньошлунково за 1 год до введення патогенних агентів і через 2 год після (лікувально-профілактичний режим). Даний режим введення є типовим для вивчення фармакологічної активності гепатопротекторів [21].

Через 72 год після останнього застосування токсикантів на фоні тиопенталнатрієвого наркозу (внутрішньочеревинно, 60 мг/кг) у щурів досліджували жовчоутворювальну та жовчовидільну функції печінки за оцінкою швидкості секреції жовчі (ШСЖ) та її кількісних складових: вміст жовчних кислот (ЖК) і холестеролу [16, 22]. Після цього тварин декапітували, отримували сироватку крові для подальшим біохімічних визначень.

Вплив ДЕЛЛ і препаратів порівняння на показники холестази оцінювали за активністю лужної фосфатази (ЛФ) і гамма-глутамілтранспептидази (γ -ГТТП) за допомогою наборів реагентів фірми Філісіт-Діагностика (Дніпро). γ -ГТТП визначали кінетичним методом. Також у сироватці крові за допомогою наборів реагентів фірми Філісіт-Діагностика (м. Дніпро) визначали рівень загального та прямого білірубину (за методом Ендрашика) і вираховували рівень непрямого білірубину.

Отриманий масив даних обробляли методами варіаційної статистики (медіана, верхній і нижній квантилі) з вико-

ристанням непараметричних методів аналізу (критерій Крускала-Уолліса, Манна-Вітні). Прийнятий рівень значущості $p < 0,05$. При проведенні статистичних досліджень використовували стандартний пакет програм Statistica (версія 8).

Результати та їх обговорення. Як видно з наведених у таблицях 1–3 даних, ураження печінки тетрахлорметаном й етанолом супроводжувалося значним порушенням її функціонального стану. Встановлено, що на тлі патології, викликаній комплексним введенням тетрахлорметану та алкоголю, спостерігались значні порушення жовчосекреторної та жовчовидільної функції печінки, про що свідчило пригнічення процесів синтезу ЖК і холестеролу та їхнього виділення з жовчю. Зокрема, спостерігалось достовірне зменшення ШСЖ у 1,78 разу, а вміст у жовчі ЖК і холестеролу зменшився відповідно в 1,74 і 1,90 разу порівняно з показниками тварин інтактного контролю (табл. 1).

У разі використання ДЕЛЛ порівняно з тваринами групи КП ШСЖ збільшилась у 1,87 разу й відповідала показникам ІК. Застосування препаратів порівняння – силімарину й адеметіоніну також покращало жовчовидільну функцію печінки, про що свідчить збільшення ШСЖ на фоні використання силіма-

Таблиця 1

Показники жовчовидільної та жовчоутворювальної функції печінки щурів за умов етанол-тетрахлорметанового гепатиту та впливу деалкоголізованого екстракту листя лопуха звичайної ($n = 8$; Median, Q_{25} , Q_{75})

Експериментальна група	Швидкість секреції жовчі, мг/хв/100 г маси тіла	Жовчні кислоти, г/л	Холестерол, г/л
Інтактний контроль (ІК)	4,78 (4,70; 5,30)	9,336 (8,436; 9,804)	0,287 (0,27; 0,31)
Контрольна патологія (КП)	2,68 (2,49; 3,05)*	5,355 (5,335; 5,745)*	0,150 (0,1415; 0,178)*
Силімарин, 100 мг/кг	4,55 (4,00; 5,01)**	9,849 (9,804; 10,077)**	0,265 (0,167; 0,278)**
Адеметіонін, 105 мг/кг	4,04 (3,77; 4,27)**	9,769 (9,074; 10,761)**	0,259 (0,181; 0,293)**
ДЕЛЛ, 1 мл/кг	5,02 (3,97; 5,78)**	9,986 (9,393; 10,966)**	0,264 (0,238; 0,283)**

Примітка. Тут і в табл. 2, 3: ДЕЛЛ – щури, які отримували деалкоголізований екстракт листя лопуха звичайної, *достовірно значуще щодо показника групи інтактного контролю ($p < 0,05$), **достовірно значуще щодо показника групи контрольної патології ($p < 0,05$), n – кількість тварин у групі.

рину в 1,70 разу та 1,50 разу на тлі використання адеметіоніну (табл. 1).

Застосування ДЕЛЛ, силімарину й адеметіоніну покращило й жовчоутворювальну функцію печінки. У тварин з гепатитом під впливом ДЕЛЛ спостерігалось зменшення вмісту ЖК у 1,86 разу. У разі застосування силімарину та адеметіоніну вміст ЖК збільшився в 1,84 і 1,82 разу відповідно (табл. 1). Використання ДЕЛЛ, силімарину та адеметіоніну також позитивно вплинуло на вміст холестеролу жовчі (табл. 2).

Таким чином, отримані дані свідчать про достовірне покращання жовчоутворювальної та жовчовидільної функції під впливом препаратів порівняння та екстракту, що досліджувався.

Експериментальний гепатит у щурів призвів й до розвитку холестатичного синдрому. У нелікованих тварин активність γ -ГТТП збільшилась у 1,94 разу, ЛФ – у 2,44 разу, вміст загального та непрямого білірубину зріс у 4,0 разу, прямого – у 4,46 разу (табл. 2–3).

Застосування ДЕЛЛ, адеметіоніну та силібору достовірно зменшило прояви холестази в тварин з модельною патологією. На тлі застосування ДЕЛЛ активність γ -ГТТП зменшилась у 1,34 разу, ЛФ – у 1,50 разу; за використання адеметіоніну зазначені показники зменшились порівняно з нелікованими тваринами в 1,40 і 1,54 разу відповідно. На тлі використання силімарину активність γ -ГТТП зменшилась у 1,28 разу, ЛФ – у 1,42 разу.

Таблиця 2

Активність лужної фосфатази та γ -глутамілтранспептидази за умов етанол-тетрахлорметанового гепатиту в щурів і впливу деалкоголізованого спиртового водного екстракту листя лопуха звичайної (n = 8; Median, Q₂₅, Q₇₅)

Умова досліджу	Гамма-глутамілтранспептидаза, МО/л	Лужна фосфатаза, нмоль/с · л
Інтактний контроль (ІК)	13,15 (12,66; 13,52)	286,9 (248,8; 310,5)
Контрольна патологія (КП)	25,58 (25,335; 26,51)*	699,3 (644,7; 756,7)*
Силімарин, 100 мг/кг	19,99 (19,29; 21,16)*, **	493,4 (466,38; 505,36)*, **
Адеметіонін, 105 мг/кг	18,315 (17,34; 19,40)*, **	454,65 (443,5; 480,7)*, **
ДЕЛЛ, 1 мл/кг	19,05 (17,96; 20,18)*, **	467,85 (447,2; 506,5)*, **

Таблиця 3

Вміст білірубину в крові щурів за умов етанол-тетрахлорметанового гепатиту та впливу деалкоголізованого екстракту листя лопуха звичайної (n = 8; Median, Q₂₅, Q₇₅)

Умова досліджу	Загальний білірубін, мкмоль/л	Прямий білірубін, мкмоль/л	Непрямий білірубін, мкмоль/л
Інтактний контроль (ІК)	16,2 (15,15; 17,25)	3,55 (3,35; 3,9)	12,6 (12,0; 13,3)
Контрольна патологія (КП)	66,0 (61,65; 73,9)*	15,85 (15,1; 17,3)*	50,9 (45,5; 56,45)*
Силімарин, 100 мг/кг	35,35 (33,35; 38,3)*, **	9,35 (8,8; 9,85)*, **	26,15 (23,20; 29,4)*, **
Адеметіонін, 105 мг/кг	31,35 (29,25; 35,85)*, **	9,15 (8,2; 9,6)*, **	23,0 (20,8; 26,7)*, **
ДЕЛЛ, 1 мл/кг	33,45 (30,45; 37,9)*, **	9,3 (8,2; 9,65)*, **	24,15 (21,35; 27,9)*, **

Аналогічна тенденція зберігалась і за ступенем зменшення рівня загально-го, прямого та непрямого білірубину (табл. 3). Так, за введення ДЕЛЛ рівень загального білірубину зменшився в 1,97 разу, адеметіоніну – у 2,10 разу, силімарину – у 1,86 разу, прямого білірубіну – у 1,83 разу, 1,70 разу та 1,70 разу відповідно, вміст непрямого білірубину зменшився на фоні використання ДЕЛЛ у 2,10 разу, адеметіоніну – у 2,21 разу, силімарину – у 1,94 разу відповідно (табл. 3).

Таким чином, результати дослідження свідчать про наявність у ДЕЛЛ антихолестатичної дії. Відомо, що в патогенезі уражень печінки за гепатиту, викликаного введенням тетрахлорметану та етанолу, суттєву роль відіграє синергічний негативний вплив токсикантів, які спричиняють дисфункцію клітинних і субклітинних структур й призводять до пошкодження гепатоцитів [23]. У процесі метаболізму тетрахлорметану утворюються вільні радикали: активний трихлорметильний радикал ($CCl_3\cdot$) та високореактивний трихлорметилпероксильний радикал ($CCl_3OO\cdot$), які змінюють структурно-функціональні властивості мембран. У результаті накопичення окиснених ліпідів та утворення низькомолекулярних токсичних продуктів окиснення мембранних ліпідів [24, 25] тетрахлорметан спричиняє пошкодження гепатоцитів. Прооксидантні речовини утворюються й за метаболізму етанолу. Як відомо, метаболіти етанолу, і особливо, ацетальдегід, утворюючи комплекси з білками, викликають порушення репарації ДНК, виснажують запаси глутатіону й інших внутрішньоклітинних антиоксидантів, роз'єднують окиснення та фосфорилування, сприяють інтенсифікації процесів ВРО та ін. [4, 5, 26]. Цитохром P450-залежна мікросомальна етанолокиснювальна система (МЕОС) відіграє значну роль у метаболізмі етанолу. Проте за зловживання алкоголем або дії інших токсикантів генерація вільних радикалів мікросомальними монооксигеназами значно збільшується, що підсилює процес цитодеструкції [27, 28]. Якщо функціональна активність компонентів анти-

оксидантної системи є недостатньою, то вільнорадикальні пошкодження біомолекул й інтенсифікація перекисного окиснення ліпідів спричиняє каскад пошкоджень субклітинних і клітинних структур [24]. Усе це призводить до розвитку цитолітичного та холестатичного синдромів, порушує секреторну та жовчовидільну функції печінки [4, 5, 7]. Спричинене дією метаболітів та активних форм кисню пошкодження мембран мітохондрій лежить в основі жирової дистрофії печінки [4, 5, 8].

Токсичні ураження печінки супроводжуються порушенням жовчовидільної функції печінки. За холестази порушення печінкової екскреції органічних аніонів (білірубину, ЖК), води та ін. компонентів жовчі в жовчні шляхи спричиняє розвиток жовчної гіпертензії. Зміни властивостей і структури клітинних мембран, зумовлені дисбалансом складу мембранних ліпідів, призводять до порушення активності мембранопов'язаних ферментів, що спричиняє порушення функції гепатоцитів [3, 4, 7]. Імовірно, покращання жовчоутворювальної й жовчовидільної функцій печінки в разі застосування ДЕЛЛ обумовлено наявністю в складі екстракту широкого спектра біологічно активних речовин – гіперозиду, рутину та оксикоричних кислот.

Типовими маркерами холестази є ЛФ (фермент, локалізований в ендотелії жовчних протоків й епітелії синусоїдів, який проходить через плазматичні мембрани гепатоцитів під впливом компонентів жовчі в кров) і γ -ГТТП [4, 7]. Зменшення активності ЛФ та γ -ГТТП на фоні використання ДЕЛЛ і препаратів порівняння свідчить про зменшення процесів цитодеструкції плазматичних мембран гепатоцитів.

Використання ДЕЛЛ, силімарину й адеметіоніну зменшило рівень білірубину. Як відомо, печінковий кліренс білірубину досягається за рахунок захоплення та накопичення непрямого білірубину гепатоцитами, подальшої кон'югації вільного білірубину з глюкуроновою кислотою з утворенням кон'югованого прямого білірубину (цей процес прискорюється за участі глутатіон-S-трансфе-

рази) з наступною екскрецією кон'югованого білірубину в жовч і частково в синусоїдальну кров [7]. Враховуючи те, що за використання тетрахлорметану та етанолу пул глутатіону виснажується, то розвиток гіпербілірубінемії є прогнозованим [21]. Зменшення рівня білірубину, особливо непрямого, свідчить про збереження функціональної активності гепатоцитів при використанні ДЕЛЛ, силімарину та адеметіоніну.

Таким чином, отримані дані свідчать про доцільність подальших поглиблених досліджень екстракту листя лепехи звичайної для створення на його основі ефективного гепатопротектора.

Висновки

1. Використання деалкоголізованого екстракту листя лепехи звичайної в ліку-

вально-профілактичному режимі за гепатиту в щурів, спричиненого введенням тетрахлорметану й етанолу, призводить до достовірного зменшення інтенсивності процесу холестазу, покращує жовчосекреторну та жовчотворювальну функцію печінки.

2. За показниками нормалізації швидкості секретії жовчі, вмісту в жовчі ЖК і холестерину, зменшенням активності ЛФ, γ -ГТПП, зменшенням рівня непрямого та прямого білірубину, деалкоголізований екстракт листя лепехи звичайної не поступався препаратам порівняння.

3. Отримані дані свідчать про доцільність подальших поглиблених досліджень екстракту листя лепехи звичайної для створення на його основі ефективних гепатопротекторів.

1. ACG Clinical Guideline: Alcoholic Liver Disease. A. Singal, R. Bataller. J. Ahn et al. *Am. J. Gastroenterol.* 2018. V. 113 (2). P. 175–194. <https://doi.org/10.1038/ajg.2017.469>.
2. Yoon Y-H., Chen C. M. Surveillance Report #105. Liver cirrhosis mortality in the United States: national, state, and regional trends, 2000-2013. 2016 (cited 19 April 2017). URL: <https://pubs.niaaa.nih.gov/publications/surveillance105/Cirr13.htm>.
3. Азжаргал Б., Батбаатар Г., Бира Н. Сравнительный анализ некоторых лабораторных показателей при алкогольном и вирусных гепатитах. *Сибирский медицинский журнал.* 2013. Т. 118, № 3. С. 38–40.
4. Белякин С. А. Алкогольная болезнь печени: дис. докт. мед. наук : 14.00.05 – внутренние болезни. Москва, 2009. 405 с.
5. Костюкевич О. И. Алкогольный гепатит: современные алгоритмы диагностики и лечения. *РМЖ.* 2016. № 3. С. 177–182.
6. Билалова А. Р. Особенности клиники и системы гемостаза у больных хроническими гепатитами и циррозами печени: дис. канд. мед. наук : 14.01.09 – инфекционные болезни. Москва, 2015. 175 с.
7. Подымова С. Д. Болезни печени: руководство для врачей. Изд. 5-е, перераб. и доп. Москва : ООО «Медицинское информационное агентство», 2018. 984 с.
8. Беловол А. Н., Князькова И. И. Клиническая фармакология гепатопротекторов. *Ліки України.* 2019. № 5–6 (231–232). С. 18–25.
9. Попович В. П., Громовик Б. П., Сятиня В. А. Гепатопротекторный потенциал растений: монографія. Київ : Інтерсервіс, 2012. 188 с.
10. Kho See Li, Chan Sook Wah. Antioxidant and antibacterial activity of *Acorus calamus*. L leaf and rhizome extracts. *Jurnal Gizi Klinik Indonesia.* 2017. V. 13, № 4. P. 144–158.
11. Деримедвідь Л. В., Коранг Л. А. Антиокиснювальні й антицитолітичні властивості екстракту листя лепехи звичайної. *Фармакологія та лікарська токсикологія.* 2019. Т. 13, № 6. С. 393–398. <https://doi.org/10.33250/13.06.393>.
12. Мінарченко В. М. Ресурси лікарських рослин України: диференціація, динаміка, стратегія оптимізації використання і збереження: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д. біол. наук; 03.00.05. Київ, 2012. 37 с.
13. Зубченко Н. І. Міжнародно-правове співробітництво держав у сфері забезпечення добробуту тварин та їх захисту від жорстокого поводження: монографія; під наук. ред. Т. Р. Короткого. Одеса : Фенікс, 2016. 284 с.
14. Спосіб одержання лікувально-профілактичного засобу на основі рослинної сировини з протизапальною дією: пат. 138526 України № u201906408; заявл. 10.06.2019; опубл. 25.11.2019, бюл. №22.
15. Державна Фармакопея України. 2-е вид. Доповнення 2. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2018. 336 с.
16. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рек.; за ред. О. В. Стефанова. Київ : ВД «Авіцена», 2001. 528 с.
17. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. Москва : Гриф и К, 2012. 944 с.

18. Гепатотропное действие рунихола и адеметионина при повреждении печени противотуберкулезными препаратами основного ряда в эксперименте. Д. С. Суханов, Т. И. Виноградова, Н. В. Заболотных и др. *Архив патологии*. 2014. № 2. С. 26–30.
19. Federico A., Dallio M., Loguercio C. Silymarin/Silybin and Chronic Liver Disease: A Marriage of Many Years. *Molecules*. 2017. V. 24, 22 (2). P. E191. <https://doi.org/10.3390/molecules22020191>.
20. The protective effect of silymarin on cholestatic liver injury. В. Ç. Bilgin, S. Tokgöz et al. *Acta Medica Mediterranea*. 2015. V. 31. P. 953–959.
21. A Screening Study of Hepatoprotective Activity of Liquid Extract from Common Tansy *Tanacetum vulgare* L. Herb in the setting of Subchronic Hepatitis in Rats. К. О. Калко, О. Я. Мещенко, Л. В. Деримедвид et al. *RJPT*. 2018. V. 11, № 10. P. 1–3.
22. Определение содержания желчных кислот и холестерина в желчи. В. П. Мирошниченко, Л. Л. Громашевская, М. Г. Касаткина и др. *Лабораторное дело*. 1978. № 3. С. 149–153.
23. Онищенко Г. Г., Зайцева Н. В., Землянова М. А. Гигиеническая индикация последствий для здоровья при внешнесредовой экспозиции химических факторов; под ред. Г. Г. Онищенко. Пермь : Книжный формат, 2011. 532 с.
24. Костюк В. А., Поталович А. И. Биорадикалы и биоантиоксиданты. Монография. Минск : БГУ, 2004. 174 с.
25. Дослідження гепатопротекторної активності рідкого екстракту трави чаберу садового при тетрахлорметановому гепатиті. М. І. Шанайда, О. М. Олещук, П. Г. Лихацький, І. З. Кернична. *Фармацевтичний часопис*. 2017. № 2. С. 91–97. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2017.2.7899>.
26. Lieber C. S. Metabolism of alcohol. *Clin. Liver Dis*. 2005. V. 9. P. 1–35.
27. Liver disease selectively modulates cytochrome P450-mediated metabolism. R. F. Frye et al. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2006. V. 80. P. 235–245.
28. Chan L. N., Anderson G. D. Pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions with ethanol (alcohol). *Clin Pharmacokinet*. 2014. № 53 (12). P. 1115–36. <https://doi.org/10.1007/s40262-014-0190-x>.

Л. В. Деримедвид, Л. А. Коранг, К. О. Калько, В. П. Верейтинова

Вплив екстракту листя лепехи звичайної (*Acorus calamus* L.) на показники холестаза та жовчовидільну функцію печінки за експериментального гепатиту

Однією з складових уражень печінки є холестатичний синдром, який обумовлено порушенням утворення та відтоку жовчі в кишечник, накопиченням її компонентів у печінці та крові, що проявляється підвищенням активності в крові лужної фосфатази (ЛФ), γ -глутамілтранспептидази (γ -ГТТП), трансаминаз, вмісту холестерину, білірубину, жовчних кислот тощо. Для корекції синдрому холестаза за алкогольної хвороби та інших уражень печінки часто використовують рослини та синтетичні засоби з гепатопротекторною й жовчогінною активністю.

Мета дослідження – вивчення впливу деалкоголізованого екстракту листя лепехи звичайної (*Acorus calamus* L.) на процеси жовчоутворення, жовчовиділення та холестаза за умов етанол-тетрахлорметанового гепатиту в щурів.

Встановлено, що використання деалкоголізованого екстракту листя лепехи звичайної в лікуваль-но-профілактичному режимі за умов гепатиту в щурів, спричиненого введенням тетрахлорметану та етанолу, достовірно зменшує інтенсивність процесу холестаза, покращує жовчосекреторну та жовчоутворювальну функції печінки. Антихолестатичні властивості деалкоголізованого екстракту листя лепехи звичайної підтверджено достовірним зменшенням рівня непрямого та прямого білірубину, зниженням активності ЛФ і γ -ГТТП. За показниками нормалізації швидкості секреції жовчі, вмісту в жовчі жовчних кислот і холестерину, зменшенням процесів холестаза деалкоголізований екстракт листя лепехи звичайної не поступався препаратам порівняння.

Отримані дані свідчать про доцільність подальших поглиблених досліджень екстракту листя лепехи звичайної для створення на її основі ефективних гепатопротекторів.

Ключові слова: етанол-тетрахлорметановий гепатит, екстракт листя лепехи звичайної, антихолестатична активність, секреція жовчі

Л. В. Деримедведь, Л. А. Коранг, Е. А. Калько, В. П. Верейтинова

Влияние экстракта листьев аира обыкновенного (*Acorus calamus* L.) на показатели холестаза и желчевыделительную функцию печени при экспериментальном гепатите

Одной из составляющих поражений печени является холестатический синдром, обусловленный нарушением образования и оттока желчи в кишечник, накоплением ее компонентов в печени и крови. Он проявляется повышением активности щелочной фосфатазы (ЩФ), γ -глутамилтранспептидазы (γ -ГТТП), трансаминаз, содержания в крови холестерина, билирубина, желчных кислот и т. д. Для коррекции синдрома холестаза при алкогольной болезни печени и других поражениях печени часто используют растительные и синтетические гепатопротекторные средства с желчегонной активностью.

Цель исследования – изучение влияния деалкоголизированного экстракта листьев аира обыкновенного (*Acorus calamus* L.) на процессы желчеобразования, желчеотделения и холестаза в условиях этанол-тетрахлорметанового гепатита у крыс.

Установлено, что использование dealкоголизованного экстракта листьев аира обыкновенного в лечебно-профилактическом режиме в условиях гепатита у крыс, вызванного введением тетра-хлорметана и этанола, достоверно уменьшает интенсивность процесса холестаза, улучшает желче-образовательную и желчевыделительную функции печени. Антихолестатические свойства dealко-голизованного экстракта подтверждены достоверным уменьшением уровня непрямого и прямо-го билирубина, снижением активности ЩФ и γ -ГТП. По показателям нормализации скорости секреции желчи, содержания в желчи желчных кислот и холестерина, уменьшению процессов холестаза, dealкоголизованный экстракт листьев аира не уступал препаратам сравнения.

Полученные данные свидетельствуют о целесообразности дальнейших углубленных исследова-ний dealкоголизованного экстракта листьев аира обыкновенного для создания на его основе эффективных гепатопротекторов.

Ключевые слова: этанол-тетрахлорметановый гепатит, экстракт листьев аира обыкновенного, антихолестатическая активность, секреция желчи

L. V. Derymedvid, L. A. Korang, K. O. Kalko, V. P. Vereitinova

Effect of *Acorus calamus* leaf extract on cholestasis and biliary excretion at the experimental hepatitis

According to WHO, there are more than 2 billion people in the world using alcohol, and 76,3 million are suffering from alcohol – related diseases, in particular, pathology of the liver. Alcoholic pathology of the liver is manifested in 4 nosological forms: alcoholic steatosis, alcoholic hepatitis, alcoholic liver fibrosis and alcoholic liver cirrhosis. One of the components of liver damage is cholestatic syndrome, due to a violation of the bile formation and outflow into the intestine, the accumulation of its components in the liver and blood. It is manifested by an increase of alkaline phosphatase (ALP), gamma-glutamyl transpeptidase (γ -GTP), transaminases activities, the levels of cholesterol, bilirubin, bile acids, etc. in blood. To correct cholestasis syndrome in alcoholic liver diseases and other liver damages, plant and synthetic hepatoprotective agents with choleric activity are often used.

The aim of the study was to investigate the effect *Acorus calamus* leaf extract (*Acorus calamus* L.) on bile formation, bile secretion and cholestasis on the model of ethanol-tetrachloromethane hepatitis in rat.

The dealcoholized *Acorus calamus* leaf extract was obtained at the Department of Botany of the NFaU. The extract is a dark brown liquid substance with a strong spicy specific odor. The standardization of the extract was carried out by the content of flavonoids sum in terms of hyperoside. The anticholestatic and choleric action of the dealcoholized *Acorus calamus* leaf extract was studied using the model of ethanol-tetrachloromethane hepatitis in rats. The dealcoholized *Acorus calamus* leaf extract and comparison preparations were administered 1 hour before the introduction of pathogenic agents and 2 hours after (treatment and prophylactic regimen). 72 hours after the last use of toxicants in thiopental sodium anesthesia (intraperitoneal, 60 mg/kg), the bile and bile excretion were examined in rats by assessing the rate of bile secretion and its quantitative components: bile acids and cholesterol content. The anticholestatic properties of the dealcoholized *Acorus calamus* leaf extract and comparison drugs were evaluated by the serum content of indirect bilirubin, direct bilirubin, ALP and γ -GTP activities.

It has been established that the use of dealcoholized *Acorus calamus* leaf extract in the treatment and prophylactic mode of hepatitis in rat significantly reduces the intensity of the cholestasis process, improves bile excretory functions of the liver.

The anticholestatic properties of the dealcoholized extract of *Acorus calamus* leaf extract are confirmed by a significant decrease in the level of indirect and direct bilirubin, a decrease in the activity of ALP and γ -GTP. In terms of normalizing the rate of bile secretion, bile acids and cholesterol content in bile, reducing the processes of cholestasis *Acorus calamus* leaf extract was not inferior to comparison drugs.

The data obtained indicate the expediency for further in-depth studies of dealcoholized *Acorus calamus* leaf extract for creating effective hepatoprotectors.

Key words: ethanol-tetrachloromethane hepatitis, *Acorus calamus* leaf extract, anticholestatic activity, bile secretion

ORCID ID авторів:

Деримедвідь Л. В. (ORCID ID 0000-0002-5064-6550);

Коранг Л. А. (ORCID ID 0000-0002-9408-4561);

Калько К. О. (ORCID ID 0000-0002-8776-477X);

Вереїтинова В. П. (ORCID ID 0000-0003-4631-8447).

Надійшла: 14 лютого 2020 р.

Прийнята до друку: 22 квітня 2020 р.

Контактна особа: Деримедвідь Людмила Віталіївна, доктор медичних наук, професор, кафедра фармакології, Національний фармацевтичний університет, буд. 12, вул. Куликівська, м. Харків.
Тел.: + 38 0 57 706 30 69. Електронна пошта: derimedved67@gmail.com