

# ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОТИВИРАЗКОВОЇ АКТИВНОСТІ ДЕАЛКОГОЛІЗОВАНОГО СПИРТОВО-ВОДНОГО ЕКСТРАКТУ ЛЕПЕХИ ЗВИЧАЙНОЇ (*Acorus calamus* L.)

Деримедвідь Л. В., Коранг Л. А.

Удосконалення терапії захворювань органів шлунково-кишкового тракту (ШКТ) є актуальною проблемою сьогодення. Патології ШКТ характеризуються широкою розповсюдженістю, хронічним перебігом із сезонними загостреннями, високою коморбідністю з патологіями інших органів та систем, наявністю низки неспецифічних симптомів, які ускладнюють диференційну постановку діагнозу [11, 12]. Наразі в Україні за даними статистичної служби більше 2/3 населення страждає на функціональні та хронічні хвороби з боку ШКТ [6].

Одним з можливих напрямків удосконалення терапії органів ШКТ, зокрема пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, є застосування лікарських засобів (ЛЗ) природного походження. Вони діють комплексно, забезпечуючи високу ефективність особливо при хронічних захворюваннях. Також, ЛЗ природного походження характеризуються високою безпекою, політропним механізмом дії, що дозволяє уникнути необґрунтованої поліпрагмазії. До того ж, ЛЗ природного походження притаманний загальнооздоровлюючий вплив на організм [9].

Однією з традиційних для гастроентерології рослин є лепеха звичайна (*Acorus calamus* L.). Проте, починаючи з 90х років минулого століття спостерігається значне зменшення заростей рослини, що пов'язане, з одного боку, із осушенням заболочених земель, виснаженням запасів в наслідок неконтрольованої заготівлі кореневищ. Саме тому усесторонні дослідження надземної частини рослини є досить актуальними, адже, на відміну від заготівлі кореневищ, використання листя лепехи звичайної не несе значної шкоди популяції виду і зберігає можливість розмноження виду, адже лепеха розмножується виключно вегетативним способом.

На кафедрі ботаніки НФаУ під керівництвом професора Т. М. Гонтової був отриманий рідкий спирто-водний екстракт листя лепехи звичайної [7]. Шляхом упарювання рідкого екстракту на роторному упарювачу отримували деалкоголізований екстракт листя лепехи звичайної (ДЕЛЛ). В наших попередніх дослідженнях встановлено наявність протизапальної, нейротропної та антиоксидантної дії у цього екстракту [4, 8].

*Метою* дослідження стало встановлення противиразкової активності ДЕЛЛ.

**Матеріали та методи.** Модельну ПВШДК відтворюють шляхом одноразового внутрішньошлункового введення комбінації 80% етанолу (0,6 мл на 100,0 маси тварини) та преднізолону (20 мг/кг) щурам [1]. *Етанол* є аліментарною гастротоксичною речовиною, що викликає дегідратацію та коагуляцію слизової оболонки шлунка (СОШ) та її некроз. Крім того, етанол спричиняє розвиток оксидативного стресу. Останній, як відомо, є одним із чинників розвитку патології шлунково-кишкового тракту [13]. *Преднізолон* є

глюкокортикоїдним гормоном, що потенціює ульцерогенну дію етанолу. У високих дозах преднізолон викликає порушення пластичного та енергетичного обміну, трофіки СОШ та її репарації. Механізм пошкоджувальної дії преднізолону на СОШ полягає у пригніченні активності фосфоліпази та синтезу простагландинів. До того ж, етанол та преднізолон метаболізуються за участю одного і того ж ферменту – 3-ізоформи алкогольдегідрогенази. У результаті синергізму ульцерогенного ефекту сила пошкоджувальної дії міцного алкоголю на СОШ зростає у десятки разів [2]. Комбінацію препаратів вводять щурам після 24 год голодування (вільний доступ до води). Через добу після введення комбінації алкоголь+преднізолон тварин піддають евтаназії із подальшим дослідженням СОШ [1].

ДЕЛЛ вводили внутрішньошлунково профілактично 1 раз на день у дозі 1 мл/кг протягом 3 днів до відтворення патології.

За препарат порівняння обрано ранітидин («Ранітидин-Здоров'я», таб. 0,15 № 20). Вводили референс-препарат внутрішньошлунково у дозі 20 мг/кг у аналогічному режимі [1].

Дослідні тварини були розділені на IV групи по 6 тварин в кожній: I – інтактний контроль (ІК); II – контрольна патологія (КП); III – ранітидин; IV – ДЕЛЛ.

На момент введення суміші етанол+преднізолон та через 24 год оцінювали загальний стан тварин: стан шкіри та шерсті, колір слизових оболонок, реакцію на світло та звукові подразники, орієнтовні, харчові рефлекси тощо.

Через 24 год після відтворення контрольної патології щурів евтанували, вилучали шлунки, розрізали за великою кривизною, промивали фізіологічним розчином, проводили макроскопічний огляд СОШ [1]. Оцінювали показники шлунка, кишечника і СОШ: наявність/відсутність здуття, геморагій, гіперемії, набряку, порушень складчастості.

Дослідження проводили на базі Навчально-наукового тренінгового центру медико-біологічних досліджень Навчально-наукового інституту прикладної фармації 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 [1].

Результати оброблено статистично з використанням t-критерію Стьюдента за нормального розподілу,  $\chi^2$ -критерію Манна-Уїтні за його відсутності, кутового перетворення Фішера  $\phi$  – при урахуванні в альтернативній формі (наявність/відсутність ознаки).

**Результати та їх обговорення.** Серед тварин групи ІК спостерігали нормальну рефлекторну збудливість, задовільний стан шерсті та шкіри, слизові оболонки нормального кольору та ступеню зволоженості. Усі тварини нормально реагували на світлові та звукові подразники. Загибелі тварин групи ІК не спостерігалось. Макроскопічний огляд СОШ вказав на відсутність геморагій, гіперемії, набряку, виразок. Здуття шлунку та кишечника не спостерігали (табл. 1).

Через 24 год після моделювання експериментальної ПВДД у 5 із 6 тварин (83,33%) контрольної патології відмічено загальмованість та загальну слабкість, пілоерекцію різного ступеню, сухість слизових оболонок та відсутність харчової поведінки. У 1 тварини групи КП (16,67%) стан був наближеним до характерного тваринам фізіологічної норми. Гіперемія СОШ виявлено в усіх тварин контрольної патології (100%), геморагії з лейкоцитарним інфільтратом – у 5 (83,33%), геморагії без лейкоцитарного інфільтрату – у 1 (16,67%), порушення складчастості СОШ – у 5 (83,33%), здуття шлунка – у 5 тварин (83,33%), кишкового – у 5 (83,33%).

Таблиця 1  
Виразність загальноклінічних симптомів ураження ШКТ

Клінічна ознака	Експериментальна група, доза, n			
	ІК, n=6	КП, n=6	Ранітидин 20 мг/кг, n=6	ДЕЛЛ, 1 мл/кг, n=6
Здуття шлунка	0/6 [0%]	5/6* [83,33%]	3/3 [50%]	0/6** [0%]
Здуття кишечника	0/6 [0%]	5/6* [83,33%]	3/3 [50%]	1/6** [13,33%]
Гіперемія	0/6 [0%]	6/6* [100%]	3/6** [50%]	4/6 [66,7%]
Набряк	0/6 [0%]	6/6* [100%]	3/6** [50%]	4/6 [66,7%]
Порушення складчастості СОШ	0/6 [0%]	5/6* [83,33%]	2/6 [33,3%]	1/6** [13,33%]
Геморагії без лейкоцитарного інфільтрату	0/6 [0%]	1/6 [16,67%]	2/6 [33,3%]	1/6 [13,33%]
Геморагії лейкоцитарним інфільтратом <sup>3</sup>	0/6 [0%]	5/6* [83,33%]	0/6** [0%]	0/6** [0%]

*Примітка.* статистично значущі відмінності ( $p < 0,05$ ): \* – із групою ІК; \*\* – із групою КП; \*\*\* – із групою ранітидину. У квадратних дужках – значення показника у %. ІК – інтактний контроль, КП – контрольна патологія, СОШ – слизова оболонка шлунка, n – число тварин у групі.

Профілактичне введення препарату порівняння ранітидину характеризувалося зменшення кількості тварин з усіма клінічними ознаками контрольної патології (табл. 1). Більшість тварин групи ранітидину (85,7%) мали нормальний вигляд, задовільний стан шкіри та слизових оболонок, шерсті. Рефлекторна активність знаходилися у межах норми. Тільки у 14,3% тварин відмічено незначну пілоерекцію та знижені харчові рефлекси.

Застосування ДЕЛЛ в профілактичному режимі на тлі експериментальної ПВДД сприяло достовірному попередженню розвитку всіх досліджуваних клінічних проявів. За деякими показниками (набряк, гіперемія СОШ) досліджуваний екстракт дещо поступався ранітидину, але за показниками здуття шлунка, здуття кишечника перевищував ефект останнього.

Усі щури, яким вводили ДЕЛЛ характеризувалися задовільним станом, рефлексії були у нормі.

Таким чином, досліджуваний делкоголізований рідкий спиртово-водний екстракт листя лепехи звичайної за профілактичного внутрішньошлункового введення у дозі 1,0 мл/кг чинить помірний противиразковий ефект на моделі моделі спирто-преднізолонової виразки у щурів.

#### Література

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) / За ред.: член-кор. АМН України О. В. Стефанова. К.: "Видавничий дім "Авіцена", 2001. 528 с.
2. Зупанець І. А., Яковлева Л. В., Прописнова В. В. Обґрунтування використання комбінації етанол-преднізолон у скринінгу гастропротекторів / *Клінічна фармація*. 1998. Т. 2, № 3. С. 29-33.
3. Коранг Л. А., Деримедвідь Л. В. Антиексудативні властивості рідкого спиртово-водного екстракту листя айру звичайного (*Acorus calamus L.*) / *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2019, № 4. С.263-269.
4. Коранг Л. А., Деримедвідь Л. В. Вплив спирто-водних екстрактів з листя лепехи звичайної (*Acorus calamus L.*) на показники окисного стресу за умов парацетамового гепатиту в щурів. *Актуальні питання клінічної фармакології та клінічної фармації* : мат. наук.-практ. internet-конф., м. Харків, 22-23 жовтня 2019 р. / редкол. : А. А. Котвіцька та ін. Х. : Вид-во НФаУ, 2019. С. 272.
5. Оболонцева Г. В., Яковлева Л. В., Брюзгинова Л. П. Методические рекомендации по экспериментальному изучению новых противоязвенных препаратов /– К.: Фармакологический комитет МЗ Украины, 1995. 16 с.
6. Профілактика захворювань шлунково-кишкового тракту. Режим доступу: <http://health.zp.ua/news-events-2/842-profilaktyka-zakhvoriuvan-shlunkovo-kyshkovoho-traktu> [Дата звернення 02.03.2020].
7. Спосіб одержання лікувально-профілактичного засобу на основі рослинної сировини з протизапальною дією / Яременко М. С., Гонтова Т. М., Коранг Л. А., Деримедвідь Л. В. Пат. на корисну модель № 118526 Україна. МПК (2006.01) А61К 36/882; заявник та патентовласник Національний фармацевтичний університет. № у 201906408; заявл. 10.06.2019; опубл. 25.11.2019.
8. Derymedvid L. V., Korang L. A., Tsyvunin V. V. The experimental study of psychotropic and neurotropic properties of *Acorus calamus* leaves / *Клінічна фармація*. 2019. Том 23, № 4. С. 10-16. <https://doi.org/10.24959/cphj.19.1511>
9. Herbal Remedies: Throwing Off Phenotype Prediction-A Culprit for Pharmacogenomic-Guided Drug Therapy and Drug Safety. Dandara C, Thomford N. E, Bapiro T. E. *Clin Pharmacol Ther.* 2019 Aug;106(2):302-304. doi: 10.1002/cpt.1509. Epub 2019 Jun 27.
10. Phytotherapeutic medicines: reality or myth? / Lopes CMC, Lima SMRR, Veiga ECA, Soares-Jr JM, Baracat EC. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2019 Mar;65(3):292-294. doi: 10.1590/1806-9282.65.3.292.
11. Role of gastrointestinal endoscopy in the screening of digestive tract cancers in Europe: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement / Săftoiu A, Hassan C, Areia M et al. *Endoscopy*. 2020 Feb 12. doi: 10.1055/a-1104-5245.
12. Suciu A, Popa SL, Dumitrascu DL. Upper Gastrointestinal Sensitization And Symptom Generation. *J Med Life*. 2019 Oct-Dec;12(4):316-321. doi: 10.25122/jml-2019-0111.
13. Suzuki H, Matsuzaki J, Hibi T. Ghrelin and oxidative stress in gastrointestinal tract.// *J Clin Biochem Nutr*. 2011;48:122–125. doi: : 10.3164/jcfn.10-16GFR