

О. О. Койро, А. І. Шемаруліна, А. В. Кононенко, С. Ю. Штриголь

## Гіпоурикемічна дія та гостра токсичність екстракту листя любистку лікарського (*Levisticum officinale Koch*)

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова: любисток лікарський, сечова кислота, гостра токсичність

Поширеність подагри в Україні становить близько 0,4 %, тим часом як безсимптомної гіперурикемії – 15–20 % [1]. Підвищення рівня сечової кислоти (СК) у крові є фактором ризику розвитку не лише подагри, а й захворювань серцево-судинної системи та ниркової недостатності. Відомий взаємозв'язок між підвищеним рівнем СК і розвитком метаболічного синдрому, ожирінням, зловживанням алкоголю і захворюванням нирок [1, 2]. Проте асортимент препаратів для лікування подагри досить обмежений. Гіпоурикемічні засоби на вітчизняному ринку представлені лише алопуринолом і фебуксостатом. Алопуринол, хоча й широко застосовується для лікування подагри, має низку недоліків, зокрема, неселективне інгібування ксантиноксидази (КО) і необхідність титрування дози [3]. Фебуксостат рекомендований до застосування лише в тих хворих, які не чутливі до алопуринолу або мають протипоказання до його застосування. При застосуванні фебуксостату зростає ризик серцево-судинної смерті [4]. Наявність побічних ефектів унеможливорює застосування зазначених препаратів у пацієнтів, що мають реакції гіперчутливості, супутні захворювання нирок,

додатково приймають ампіцилін і тіазидні діуретики [5].

Зважаючи на це, актуальним і перспективним є пошук інших гіпоурикемічних засобів з-поміж лікарських рослин. Однією з них є любисток лікарський (ЛЛ, *Levisticum officinale Koch*) – багаторічна трав'яниста рослина родини селерових (*Apiaceae*). На теренах України ЛЛ росте у здичавілому вигляді, його розводять у городах і садах як декоративну та пряну рослину. В Україні ЛЛ використовується лише в народній медицині. До Європейської Фармакопеї включені кореневища та корені ЛЛ, у народній медицині застосовується трава.

ЛЛ містить ефірну олію, у складі якої наявні фталіди (до 70 %), зокрема, 3-бутилфталід, 3-бутиліденфторид, седанолід; серед інших складових ідентифіковані  $\alpha$ - і  $\beta$ -пінен,  $\alpha$ - і  $\beta$ -феландрен,  $\alpha$ -терпінеол, етери оцтової та валеріанової кислот і вільні оцтова й ізовалеріанова кислоти. Більшою мірою терапевтична дія ЛЛ зумовлена наявністю кумаринів (вільний кумарин, умбеліферон), фурукумаринів (псорален, бергаптен), дубильних речовин, макро- та мікроелементів [6]. Останнім часом у листях і стеблах ЛЛ виявлено фенольні кислоти, флавоноїди (переважно кверцетин-3-О-рутинозид і маклюрин-3-С-глюкозид), поліненасичені жирні кислоти (переважно  $\alpha$ -ліноленова),  $\alpha$ - і  $\gamma$ -токоферол; у гідродистильованій ефірній олії –

монотерпени, особливо  $\alpha$ -терпініл-ацетат і *p*-цимол [7]. Є повідомлення про антиоксидантну активність *in vitro*, протимікробну дію екстракту надземної частини ЛЛ щодо грам-позитивних (*Enterococcus faecalis*, *Listeria monocytogenes*, метицилін-резистентні штами *Staphylococcus aureus*) та грамнегативних бактерій (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis* та *Pseudomonas aeruginosa*), цитотоксичність відвару щодо лінії пухлинних клітин НерG2 [7].

Корені ЛЛ містять речовини, що зумовлюють протизапальну, урикозуричну та сечогінну дію, завдяки чому входять до складу комплексних лікарських препаратів [8]: «Канефрон Н» (6 мг/мл у краплях і 18 мг у таблетках), «Фітолізин» (10 частин), «Уронефрон» (0,6 г/5 мл), «Тринефрон-Здоров'я» (18 мг). Ці препарати застосовуються для лікування гострих і хронічних захворювань нирок й сечового міхура завдяки протизапальній, спазмолітичній, антимікробній, урикозуричній та сечогінній дії. Зазначені фармакологічні ефекти реалізуються саме за рахунок наявності екстракту коренів ЛЛ у складі фітопрепаратів [6, 8].

Аналіз даних літератури дозволяє припустити, що листя ЛЛ є перспективним джерелом для створення препаратів з гіпоурикемічними властивостями. Імовірно його фармакологічна дія асоційована з наявністю в хімічному складі лікарської рослинної сировини кумаринів і більшою мірою фурукумаринів. Оскільки хімічний склад підземних і надземних частин рослини, як правило, відрізняється, необхідно вивчити гіпоурикемічну дію саме екстракту листя ЛЛ, а також показники його безпеки, зокрема, гостру токсичність.

*Мета дослідження* – з'ясувати в експерименті вплив рідкого водно-спиртового екстракту листя ЛЛ на обмін СК у нормі та на моделі гіперурикемії, визначити гостру токсичність зазначеного екстракту.

**Матеріали та методи.** Експерименти виконано на дорослих білих рандомбредних мишах-самках масою 20–22 г, яких утримували в умовах віварію Національного фармацевтичного університету (НФаУ). Досліди проведено в Навчально-науковому інституті прикладної фармації НФаУ. Протокол дослідження відповідає положенням Гельсінської декларації щодо гуманного поводження з тваринами (2000 р.) та Європейської конвенції щодо захисту тварин, які використовуються з експериментальною та іншою науковою метою (1986 р.).

Рідкий екстракт листя ЛЛ (ЕЛЛЛ) отримано методом перколяції, як екстрагент використано 70 % етиловий спирт. Перед уведенням тваринам ЕЛЛЛ позбавляли від спирту шляхом нагрівання на водяній бані (сухий залишок складав 20 %), після чого об'єм відновлювали до вихідного водою дистильованою. ЕЛЛЛ вводили в дозах 1 мл/кг і 5 мл/кг внутрішньощлунково (в/ш) крізь зонд протягом 7 днів.

Гіперурикемію моделювали внутрішньочеревинним (в/о) введенням 250 мг/кг калію оксонату (Aldrich, Німеччина). Цей інгібітор урикази запобігає перетворенню СК на алантоїн [9, 10], і СК стає в гризунів кінцевим продуктом пуринового обміну, як і в людини. Як препарат порівняння використовували алопуринол (Sandoz, Швейцарія) у дозі 10 мг/кг [11], який у вигляді стабілізованої твіном-80 суспензії таблеток вводили в/ш протягом 7 днів. Мишей випадковим чином розподіляли на 8 груп, з

яких у групах 1–4 аналізували вплив ЕЛЛЛ на інтактних тварин, у групах 5–8 – на тлі модифікації пуринового обміну калію оксонатом. 1 група (n = 7) – інтактний контроль (ІК) (миші, які отримували в/ш воду); 2 група (n = 5) – миші, яким вводили в/ш ЕЛЛЛ у дозі 1 мл/кг; 3 група (n = 6) – миші, які отримували в/ш ЕЛЛЛ у дозі 5 мл/кг; 4 група (n = 6) – миші, які отримували в/ш алопуринол у дозі 10 мг/кг. Тваринам груп 5–8 (n = 7) вводили ті самі препарати, що й групам 1–4, але після шостого та сьомого введення препаратів ці миші отримували калію оксонат в/о (250 мг/кг).

У тварин визначали рівень урикемії. Для з'ясування механізму гіпоурикемічної дії аналізували активність КО та ниркову екскрецію СК. Участь ниркових механізмів у дії препаратів визначали за умов водного діурезу. Після примусового випорожнення сечового міхура мишам, попередньо адаптованим до умов досліду, вводили в шлунок крізь зонд водне навантаження (5 % від маси тіла) і вміщували в обмінні клітки. Протягом 2 год збирали сечу, в якій визначали вміст СК з використанням набору реактивів «Філісіт-Діагностика» (Україна) за реакцією з фосфорно-вольфрамовим реактивом, розраховували екскрецію СК. Через 1 добу тварин декапітували під легким ефірним наркозом. У плазмі крові (антикоагулянт – гепарин *in vitro*) визначали вміст СК ензиматичним колориметричним методом з використанням набору реактивів «Філісіт-Діагностика» (Україна). Печінку та нирки вилучали, зважували та зберігали до аналізу за температури -50 °С. Активність КО в гомогенатах печінки та нирок визначали спектрофотометрично з використанням 0,05 моль/л

$\text{KH}_2\text{PO}_4$  (рН 7,5) буферу, який містив 0,5 ммоль/л ЕДТА-Na і 1 ммоль/л аprotиніну [12]. Як субстрат використовували 1,5 ммоль/л ксантин, 1,0 ммоль/л калію оксонат у 0,02 моль/л NaOH. Калію оксонат додавали для інгібування урикази. Кожну пробу готували в двох повторюваностях. У першій – реакцію зупиняли шляхом депротейнування гомогенату 100 % розчином (маса/об'єм) трихлороцтової кислоти. Другу частину проб інкубували протягом 30 хв за температури 37 °С, після чого також депротейнували. Після 30-хв центрифугування вимірювали оптичну густину супернатанту за довжини хвилі 292 нм. Кількість СК у пробі розраховували за калібрувальною кривою. Вміст білка в гомогенаті визначали за методом Лоурі. Активність КО визначали як кількість ферменту, що потрібна для утворення з ксантину 1 мкмоль СК за 1 хв на 1 г білка [11, 13].

Для орієнтовного визначення гострої токсичності ЕЛЛЛ використовували експрес-метод Т. В. Пастушенко та співавт. [14]. Із ЕЛЛЛ відганяли спирт, як описано вище, та вводили 3 мишам в/ш у дозі 5 г/кг у перерахунку на сухий залишок. За тваринами спостерігали протягом 2 тижнів, оцінювали загальний стан і виживаність через 30 хв, 1 год, 3 год, 6 год, 12 год, 24 год, 7 діб і 14 діб.

Результати обробляли статистично з використанням програми Statistica 12.0. Найявність міжгрупових відмінностей визначали за непараметричним критерієм Манна-Вітні (U). Розраховували коефіцієнт кореляції (ρ) між урикемією та нирковою екскрецією СК, урикемією та активністю КО. Відмінності вважали статистично достовірними при  $p < 0,05$ .

**Результати та їх обговорення.** Вплив ЕЛЛЛЛ на обмін СК залежно від активності урикази наведено в таблиці 1.

В інтактних тварин ЕЛЛЛЛ дозозалежно тенденційно знижував концентрацію СК у крові (у дозі 1 мл/кг на 15 %, 5 мл/кг – на 21 %) і водночас зменшував її ниркову екскрецію відповідно на 6 % ( $p > 0,05$ ) і на 59 % ( $p < 0,005$ ), що може бути пов'язано з викликаною препаратом гіпоурикемією. Виразніше ЕЛЛЛЛ впливав на урикемію в дозі 5 мл/кг, аніж у дозі 1 мл/кг. Алопуринол більшою мірою

вплинув на концентрацію СК у плазмі крові (зменшив на 73 %,  $p < 0,005$ ) і на урикозурію (зменшив на 61 %,  $p < 0,005$ ).

На тлі інгібування урикази оксонатом калію, коли СК не перетворюється на алантоїн, а стає кінцевим продуктом пуринового обміну, у мишей виникла гіперурикемія (табл. 1).

Середній вміст СК у крові тварин групи КП збільшився на 135 % проти групи ІК. За цих умов ЕЛЛЛЛ спричинив виразніший гіпоурикемічний ефект: рівень СК знизився щодо показника групи КП на 34 % ( $p > 0,05$ ) під

Таблиця 1

*Обмін сечової кислоти в інтактних мишей, за умов оксонат-індукованої гіперурикемії та впливу спиртового екстракту листя любистку лікарського й алопуринолу ( $M \pm m$ )*

Умова дослідю, препарат	Концентрація сечової кислоти в плазмі крові		Екскреція сечової кислоти	
	ммоль/л	зміни щодо ІК/КП, %	мкмоль/10 г за 2 год	зміни щодо ІК/КП, %
<i>Інтактні тварини</i>				
Інтактний контроль, n = 7	0,085 ± 0,010	–	0,178 ± 0,018	–
Екстракт любистку, 1 мл/кг, n = 5	0,072 ± 0,009 <sup>^^^</sup>	–15/–	0,168 ± 0,058	–6/–
Екстракт любистку, 5 мл/кг, n = 6	0,067 ± 0,012 <sup>^^</sup>	–21/–	0,073 ± 0,011 <sup>***</sup>	–59/–
Алопуринол, 10 мг/кг, n = 6	0,023 ± 0,004 <sup>***</sup>	–73/–	0,070 ± 0,018 <sup>***</sup>	–61/–
<i>Оксонат-індукована модель гіперурикемії</i>				
Контрольна патологія, n = 7	0,20 ± 0,031 <sup>****</sup>	+135/–	0,423 ± 0,050 <sup>****</sup>	+138/–
Екстракт любистку, 1 мл/кг, n = 7	0,132 ± 0,015 <sup>^^^^</sup>	+55/–34	0,433 ± 0,045 <sup>***</sup>	+149/+2
Екстракт любистку, 5 мл/кг, n = 7	0,107 ± 0,011 <sup>##, ^^^^^</sup>	+26/–47	0,346 ± 0,040 <sup>***</sup>	+94/–18
Алопуринол, 10 мг/кг, n = 7	0,034 ± 0,005 <sup>***, ####</sup>	–60/–83	0,281 ± 0,046 <sup>*, #</sup>	+58/–34

Примітка. Достовірні відмінності: з групою інтактного контролю (ІК) – \* $p < 0,05$ , \*\*\* $p < 0,005$ , \*\*\*\* $p < 0,001$ ; з групою контрольної патології (КП) – # $p < 0,05$ , ## $p < 0,01$ , #### $p < 0,001$ ; з групою алопуринолу – ^^ $p < 0,01$ , ^^ $p < 0,001$ , ^^^ $p < 0,001$ ; n – кількість тварин.

впливом дози 1 мл/кг і на 47 % – під впливом дози 5 мл/кг ( $p < 0,01$ ). Урикозуричного ефекту на тлі калію оксонату ЕЛЛЛ в обох дозах не спричинив, у вищій дозі екскреція СК тенденційно зменшилась на 18 %. Гіпоурикемічний ефект алопуринолу виявився дуже виразно – вміст СК у крові зменшився на 83 % ( $p < 0,001$ ) і навіть був нижче ніж в інтактних мишей на 60 % ( $p < 0,005$ ).

Постає питання щодо механізму гіпоурикемічної дії ЕЛЛЛ. Оскільки ниркова екскреція СК не зростала, цей ефект можна пояснити пригніченням утворення СК за рахунок інгібування КО. Перевірка такого припущення *in vivo* показала, що ЕЛЛЛ дійсно зменшує активність КО (табл. 2). Інгібування КО зростало зі збільшенням дози ЕЛЛЛ і було виразнішим в умовах пригнічення урикази, особ-

ливо для низької дози 1 мл/кг. Алопуринол у цих умовах чинив потужний пригнічувальний вплив на КО однаковою мірою як в інтактних мишей, так і на тлі застосування оксонату калію.

Для глибшого розуміння особливостей регуляції урикемії під впливом ЕЛЛЛ та алопуринолу виконано кореляційний аналіз зв'язку між вмістом СК у крові, її нирковою екскрецією та активністю КО. Певну роль ниркового механізму в регуляції урикемії в інтактних тварин підтверджує зворотна кореляція середньої сили між вмістом СК у плазмі крові та її екскрецією ( $p = -0,64$ ,  $p > 0,05$ ). Проте в умовах порушення перетворення СК на алантоїн калію оксонатом значення ниркового механізму зменшується: зв'язок зникає ( $p = -0,04$ ). ЕЛЛЛ у дозі 5 мл/кг сприяє збереженню недостовірного

Таблиця 2

*Активність ксантиноксидази в печінці інтактних мишей, за умов оксонат-індукованої гіперурикемії та впливу спиртового екстракту листя любистку лікарського й алопуринолу (M ± t)*

Умова дослідження, препарат	Активність ксантиноксидази печінки, мкмоль сечової кислоти/хв · г білка	Відсоток інгібування
<i>Інтактні тварини</i>		
Інтактний контроль, n = 7	0,84 ± 0,06	–
Екстракт любистку, 1 мл/кг, n = 5	0,54 ± 0,06*, ^^	36
Екстракт любистку, 5 мл/кг, n = 6	0,41 ± 0,07***, ^^	51
Алопуринол, 10 мг/кг, n = 6	0,10 ± 0,03***	88
<i>Оксонат-індукована модель гіперурикемії</i>		
Контрольна патологія, n = 7	0,82 ± 0,08	0
Екстракт любистку, 1 мл/кг, n = 7	0,40 ± 0,05***, ###, ^^	51
Екстракт любистку, 5 мл/кг, n = 7	0,35 ± 0,10***, ##, ^^	57
Алопуринол, 10 мг/кг, n = 7	0,12 ± 0,02****, ####	85

*Примітка. Достовірні відмінності: з групою інтактного контролю – \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,005$ , \*\*\*\* $p < 0,001$ ; з групою контрольної патології – ## $p < 0,01$ , ### $p < 0,005$ , #### $p < 0,001$ ; з групою алопуринолу – ^^ $p < 0,01$ , ^^ $p < 0,005$ ; n – кількість тварин.*

зворотного зв'язку середньої сили між досліджуваними показниками ( $\rho = -0,57, p > 0,05$ ). На тлі гіперурикемії, індукованої калію оксонатом, ЕЛЛЛ у дозі 1 мл/кг забезпечує нормальний рівень екскреції СК, але її зв'язок з урикемією змінюється на прямий ( $\rho = 0,62, p > 0,05$ ). Алопуринол не спричиняє таких змін ( $\rho = -0,21, p > 0,05$ ), що цілком закономірно, оскільки його гіпоурикемічний ефект пов'язаний не зі збільшенням ниркової екскреції СК, а зі зменшенням її синтезу шляхом пригнічення КО.

В інтактних тварин встановлено сильний прямий кореляційний зв'язок між вмістом СК у плазмі крові та активністю КО печінки ( $\rho = 0,86, p < 0,05$ ), але за умов оксонат-індукованої гіперурикемії зв'язок між зазначеними показниками порушується ( $\rho = -0,04, p > 0,05$ ). Однак при введенні оксонату калію ЕЛЛЛ у дозі 5 мл/кг ( $\rho = 0,68, p > 0,05$ ) та алопуринолу в дозі 10 мг/кг ( $\rho = 0,88, p < 0,05$ ) на тлі зниження рівня СК у крові формували прямий кореляційний зв'язок між концентрацією в крові СК та активністю КО, притаманний інтактним тваринам. Це може свідчити про переважну залежність рівня урикемії від здатності алопуринолу та ЕЛЛЛ інгібувати КО. У мишей, яким вводили ЕЛЛЛ у дозі 1 мл/кг, зв'язок між зазначеними показниками був зворотним і не сягав достовірного рівня ( $\rho = -0,50, p > 0,05$ ), що може означати відсутність переважного впливу пригнічення КО або збільшення ниркової екскреції СК на регуляцію рівня урикемії на тлі низької дози ЕЛЛЛ.

При визначенні гострої токсичності ЕЛЛЛ загибелі мишей не було, отже встановити  $LD_{50}$  не вдалось. Протягом 20–30 хв після введення

тваринам 5 г/кг ЕЛЛЛ спостерігалось незначне зниження їхньої рухової активності, що може бути зумовлене значним об'ємом рідини, введеним у шлунок. Змін у поведінці, зовнішньому вигляді, стані шкірних покривів, слизових оболонок, масі тіла, поведінці впродовж наступних 14 днів не спостерігалось. Отже, згідно з класифікацією [15], виходячи з максимальних доз, що були використані в токсикологічному експерименті, рідкий екстракт листя ЛЛ попередньо може бути віднесений до практично нетоксичних речовин (V клас токсичності,  $5000 < LD_{50} < 15\ 000$  мг/кг).

Таким чином, ЕЛЛЛ чинить помірний гіпоурикемічний вплив, механізм якого пов'язаний переважно з інгібуванням КО. Урикозуричних властивостей, притаманних препаратам кореня ЛЛ [6, 8], не виявлено. Результати обґрунтовують доцільність подальшого фармакологічного та токсикологічного дослідження цього фітопрепарату, який може стати корисним як засіб м'якої дії для лікування захворювань, асоційованих з гіперурикемією. До того ж завдяки швидкому вегетативному розмноженню ЛЛ швидко оновлює сировинну базу [6], тому створення лікарських препаратів на основі листя цієї рослини буде економічно вигідним. Доцільне подальше фармакологічне та токсикологічне дослідження ЕЛЛЛ.

## Висновки

1. Водно-спиртовий ЕЛЛЛ (1 мл/кг, 5 мл/кг) чинить помірний дозозалежний гіпоурикемічний ефект в інтактних мишей і більш виразний – на моделі оксонат-індукованої гіперурикемії.
2. Провідну роль у механізмі гіпоурикемічної дії водно-спиртового

ЕЛЛЛЛ відіграє пригнічення активності КО. Ниркову екскрецію СК зазначений екстракт зменшує.

3. Позбавлений екстрагенту водно-спиртовий ЕЛЛЛЛ орієнтовно належить до практично нетоксичних

речовин (V клас токсичності,  $5000 < LD_{50} < 15\ 000$  мг/кг при визначенні експрес-методом), що обґрунтовує його перспективність як безпечного гіпоурикемічного засобу м'якої дії.

1. Лук'ячук Є. Рациональний вибір НПЗП для лікування у разі нападу подагричного артриту у пацієнтів із супутніми патологіями. *Український ревматологічний журнал*. 2020. № 82. С. 4. URL: <https://www.rheumatology.kiev.ua/article/15640/racziionalnij-vibir-npzz-dlya-likuvannya-u-razi-napadu-podagrighnogo-artritu-u-paczi%D1%94ntiv-iz-suputnimi-patologiyami> (дата звернення: 30.03.2022).
2. Borges F., Fernandes F., Roleira F. Progress towards the discovery of xanthine oxidase inhibitors. *Curr. Med. Chem.* 2002. V. 9, No. 2. P. 195–217.
3. Державний формуляр лікарських засобів. Вип. тринадцятий; під ред. В. Є. Бліхара та ін. О. Л. Апихтіна, В. Г. Бебешко, Н. О. Волошина та ін. Київ, 2021. 514 с.
4. Bardin T., Richette P. The role of febuxostat in gout. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2019. V. 31, No. 2. P. 152–158.
5. Rødevand E., Sletvold O., Kvande K. T. Bivirk ninger av allopurinol [Side effects off allopurinol]. *Tidsskr. Nor. Laegeforen.* 2004. V. 124, No. 20. P. 2618–2619.
6. Чекман І. С. Клінічна фітотерапія. Київ : Видавництво А.С.К., 2003. 552 с.
7. Chemical and bioactive characterization of the aromatic plant *Levisticum officinale* W. D. J. Koch: a comprehensive study. R. M. Spréa, Á. Fernandes, R. C. Calhelha et al. *Food Funct.* 2020. V. 11, No. 2. P. 1292–1303.
8. Мирошников В. М. Лекарственные растения и препараты растительного происхождения в урологии: учебное пособие. Москва : МЕДпресс-информ, 2005. 240 с.
9. Ding Z., Dai Y., Wang Z. Hypouricemic action of scopoletin arising from xanthine oxidase inhibition and uricosuric activity. *Planta Med.* 2005. V. 71, No. 2. P. 183–185.
10. Hypouricemic effects of phenylpropanoid glycosides acteoside of *Scrophularia ningpoensis* on serum uric acid levels in potassium oxonate-pretreated mice. C. G. Huang, Y. J. Shang, J. Zhang et al. *The American Journal of Chinese Medicine*. 2008. V. 36, No. 1. P. 149–157.
11. Hypouricemic action of selected flavonoids in mice: structure–activity relationships. S.-F. Mo, F. Zhou, Y.-Z. Lv et al. *Biol. Pharm. Bull.* 2007. V. 30, No. 8. P. 1551–1556.
12. Urinary excretion of purine derivatives and tissue xanthine oxidase (EC 1.2.3.2) activity in buffaloes (*Bubalis bubalis*) with special reference to differences between buffaloes and *Bostaurus* cattle. X. B. Chen, L. Samaraweera, D. J. Kyle et al. *Br. J. Nutr.* 1996. V. 75, No. 3. P. 397–407.
13. Hypouricemic effects of acacetin and 4,5-*o*-dicaffeoylquinic acid methyl ester on serum uric acid levels in potassium oxonate-pretreated rats. M. T. Nguyen, S. Awale, Y. Tezuka et al. *Biol. Pharm. Bull.* 2005. V. 28, No. 12. P. 2231–2234.
14. Экспресс-метод для определения среднесмертельных доз химических веществ. Т. В. Пастушенко, Л. Б. Маруший, А. А. Жуков, Ю. А. Пилипенко. *Гигиена и санитария*. 1985. № 6. С. 46–47.
15. Hodge H. C., Sterner J. H. Tabulation of toxicity classes. *Am. Ind. Hyg. Assoc. Q.* 1949. V. 10, No. 4. P. 93–96.

### **О. О. Койро, А. І. Шемаруліна, А. В. Кононенко, С. Ю. Штриголь** **Гіпоурикемічна дія та гостра токсичність екстракту листа любистку** **лікарського (*Levisticum officinale* Koch)**

*Мета дослідження* – з'ясувати в експерименті вплив рідкого водно-спиртового екстракту листа любистку лікарського (ЕЛЛЛЛ) на обмін сечової кислоти (СК) у нормі та на моделі гіперурикемії, визначити гостру токсичність зазначеного екстракту.

ЕЛЛЛЛ отримано методом перколяції, як екстрагент використано 70 % етиловий спирт. В експерименті на мишах визначали вплив 7-денного введення ЕЛЛЛЛ (з якого попередньо відганяли спирт відновлювали об'єм водою) у дозах 1 мл/кг і 5 мл/кг на вміст СК у крові, на ниркову екскрецію СК в інтактних мишей і на моделі гіперурикемії, викликаній калію оксонатом, а також на активність ксантиноксидази (КО) у печінці. Як препарат порівняння використано алопуринол (10 мг/кг у шлунок). Аналізували кореляційні зв'язки між зазначеними показниками пуринового обміну. Експрес-методом визначали гостру токсичність ЕЛЛЛЛ.

Позбавлений спирту ЕЛЛЛЛ в інтактних тварин чинив помірний, а на моделі оксонат-індукованої гіперурикемії – виразніший гіпоурикемічний вплив (у дозі 5 мл/кг знижував вміст СК у крові

на 47 %,  $p < 0,01$ ). За виразністю гіпоурикемічного ефекту ЕЛЛЛ поступався алопуринолу. Механізм гіпоурикемічного впливу ЕЛЛЛ, як і алопуринолу, полягає в інгібуванні КО (активність ензиму зменшувалась на 37–51 % за нормоурикемії та на 51–57 % за гіперурикемії). Роль цього механізму підтверджується результатами кореляційного аналізу зв'язку між урикемією та активністю КО. Як ЕЛЛЛ у дозі 5 мг/кг, так і алопуринол в умовах оксонат-індукованої моделі гіперурикемії відновлювали прямий кореляційний зв'язок між концентрацією в крові СК та активністю КО (відповідно  $\rho = 0,68$  і  $\rho = 0,88$ ), притаманний інтактним тваринам ( $\rho = 0,86$ ) і порушений оксонатом калію ( $\rho = -0,04$ ). Ниркова екскреція СК під впливом ЕЛЛЛ зменшувалась. ЕЛЛЛ належить до практично нетоксичних речовин ( $V$  клас токсичності,  $5000 < LD_{50} < 15\ 000$  мг/кг при визначенні експрес-методом).

Таким чином, ЕЛЛЛ може розглядатися як перспективний гіпоурикемічний засіб для лікування захворювань, асоційованих з підвищенням вмісту СК у крові.

*Ключові слова: любисток лікарський, сечова кислота, гостра токсичність*

**О. О. Койро, А. И. Шемарулина, А. В. Кононенко, С. Ю. Штрыголь**  
**Гипоурикемическое действие и острая токсичность экстракта листьев любистка лекарственного (*Levisticum officinale* Koch)**

*Цель исследования* – выяснить в эксперименте влияние жидкого водно-спиртового экстракта листьев любистка лекарственного (ЭЛЛЛ) на обмен мочевой кислоты (МК) в норме и на модели гиперурикемии, определить острую токсичность указанного экстракта.

ЭЛЛЛ получен методом перколяции, в качестве экстрагента использовали 70 % этиловый спирт. В эксперименте на мышах определяли влияние 7-дневного введения ЭЛЛЛ (из которого предварительно отгоняли спирт и восстанавливали объем водой) в дозах 1 мг/кг и 5 мг/кг на содержание МК в крови, на почечную экскрецию МК у интактных мышей, а также на модели гиперурикемии, вызванной оксонатом калия, и на активность ксантиноксидазы (КО) в печени. В качестве препарата сравнения использован аллопуринол (10 мг/кг в желудок). Анализировали корреляционные связи между указанными показателями пуринового обмена. Экспрес-методом определяли острую токсичность ЭЛЛЛ.

Лишенный спирта ЭЛЛЛ у интактных животных оказывал умеренное, а на модели оксонат-индуцированной гиперурикемии – более выраженное гипоурикемическое действие (в дозе 5 мг/кг снижал содержание МК в крови на 47 %,  $p < 0,01$ ). По выраженности гипоурикемического эффекта ЭЛЛЛ уступал аллопуринолу. Механизм гипоурикемического воздействия ЭЛЛЛ, как и аллопуринола, заключается в ингибировании КО (активность энзима уменьшалась на 37–51 % при нормоурикемии и на 51–57 % при гиперурикемии). Роль этого механизма подтверждается результатами корреляционного анализа связи между урикемией и активностью КО. Как ЭЛЛЛ в дозе 5 мг/кг, так и аллопуринол в условиях оксонат-индуцированной модели гиперурикемии восстанавливали прямую корреляционную связь между концентрацией в крови МК и активностью КО (соответственно  $\rho = 0,68$  и  $\rho = 0,88$ ), присущую интактным животным ( $\rho = 0,86$ ) и нарушенную оксонатом калия ( $\rho = -0,04$ ). Почечная экскреция МК под влиянием ЭЛЛЛ уменьшалась. ЭЛЛЛ относится к практически нетоксичным веществам ( $V$  класс токсичности,  $5000 < LD_{50} < 15\ 000$  мг/кг при определении експрес-методом).

Таким образом, ЭЛЛЛ может рассматриваться как перспективное гипоурикемическое средство для лечения заболеваний, ассоциированных с повышением уровня МК в крови.

*Ключевые слова: любисток лекарственный, мочевая кислота, острая токсичность*

**О. О. Koירו, А. I. Shemarulina, А. V. Kononenko, S. Yu. Shtrygol'**  
**Hypouricemic effect and acute toxicity of lovage leaf extract (*Levisticum officinale* Koch)**

*The aim of the study* is to find out the effect of a liquid hydroalcoholic extract of lovage leaf (ELL) on the metabolism of uric acid (UA) in normal conditions and in a model of hyperuricemia, and to determine the acute toxicity of this extract.

ELL was obtained by percolation, 70 % ethanol was used as an extractant. In an experiment on mice, the effect of a 7-day administration of ELL (from which the alcohol was preliminarily distilled off and the volume restored with water) was determined at doses of 1 ml/kg and 5 ml/kg on the content of UA in the blood, on the renal excretion of UA in intact mice and on models of hyperuricemia caused by potassium oxonate, as well as xanthine oxidase (XO) activity in the liver. Allopurinol (10 mg/kg in the stomach) was used as a reference drug. Correlations between the indicators of purine metabolism were analyzed. The acute toxicity of ELL was determined by the express method.

Alcohol-deprived ELL in intact animals had a moderate, and in the model of oxonate-induced hyperuricemia, a more pronounced hypouricemic effect (at a dose of 5 ml/kg, it reduced the content of UA in the blood by 47 %,  $p < 0.01$ ). In terms of the severity of the hypouricemic effect, ELL was inferior to allopurinol. The mechanism of the hypouricemic effect of ELL, as well as allopurinol, is the inhibition of XO (enzyme activity decreased by 37–51 % with normouricemia and by 51–57 % with hyperuricemia). The role of this mechanism is confirmed by the results of the correlation analysis of the relationship between uricemia and



---

---

XO activity. Both ELL at a dose of 5 ml/kg and allopurinol in the conditions of the oxonate-induced model of hyperuricemia restored a direct correlation between the blood concentration of UA and the activity of XO ( $\rho = 0.68$  and  $\rho = 0.88$ , respectively), inherent in intact animals ( $\rho = 0.86$ ) and impaired by potassium oxonate ( $\rho = -0.04$ ). Renal excretion of UA under the influence of ELL decreased. ELL belongs to practically non-toxic substances (toxicity class V,  $5000 < LD_{50} < 15\ 000$  mg/kg when determined by the express method).

Thus, ELL can be considered as a promising hypouricemic agent for the treatment of diseases associated with an increase in the level of UA in the blood.

*Key words: lovage, uric acid, acute toxicity*

---

Надійшла: 31 березня 2022 р.

Прийнята до друку: 14 квітня 2022 р.

**Контактна особа:** Штриголь Сергій Юрійович, доктор медичних наук, професор, кафедра фармакології та фармакотерапії, Національний фармацевтичний університет, буд. 12, вул. Куликівська, м. Харків, 61003. Електронна пошта: shtrygol@ukr.net