

DOI: 10.21802/artm.2023.4.28.23
УДК 615. 451.1 + 582.921 + 616. 36-002

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЕКСТРАКТІВ ТИРЛИЧУ ВАТОЧНИКОВИДНОГО ЗА УМОВ ГОСТРОГО ПАРАЦЕТАМОЛОВОГО ГЕПАТИТУ У ЩУРІВ

Н.Ю. Грицик, Г.М. Ерстенюк

*Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра біологічної та медичної хімії імені Г.О. Бабенка, м. Івано-Франківськ, Україна
ORCID ID:0000-0003-2513-0314, e-mail: hrodiuknatalia@gmail.com
ORCID ID:0000-0002-5291-5347, e-mail: erst@ifnmu.edu.ua*

Резюме. На сьогодні відзначається зростання кількості токсичних гепатитів, які викликані прийомом лікарських препаратів. До найпоширеніших гепатотоксичних препаратів відносять парацетамол, лікарські препарати якого підлягають безрецептурному відпуску і тому мають широке застосування серед населення.

Мета: вивчити гепатозахисний вплив екстрактів коренів тирличу (т.) ваточниковидного на моделі гострого парацетамолового гепатиту у щурів.

Матеріали і методи. Об'єктами дослідження були густих (ГЕКТв) та рідкий (РЕКТв) екстракти коренів т. ваточниковидного. Експериментальні дослідження виконано на білих нелінійних статевозрілих щурах, яким моделювали гострий гепатит шляхом ураження печінки. Гепатопротекторну активність екстрактів оцінювали за показником коефіцієнта маси печінки (КМП) і за біохімічними та функціональними показниками стану печінки й сироватки крові.

Результати дослідження. Встановлено, що введення парацетамолу щурам контрольної групи призводить до підвищення активності амінотрансфераз та лужної фосфатази у сироватці крові (АлАТ - у 5,25 разів, АсАТ – у 3,79 разів, ЛФ – в 1,47 разів) та активації ПОЛ у тканині печінки (зростання показників ДК у печінці в 1,73 рази та ТБК-АП – у 4,39 разів), порівняно з показниками групи інтактних тварин. Застосування ГЕКТв, РЕКТв та препарату порівняння «Силібор 35» у цілому проявляло позитивну тенденцію до нормалізації біохімічних показників крові та гомогенату печінки. Найкращу гепатопротекторну активність виявляв ГЕКТв, знижуючи активність досліджуваних ферментів у сироватці крові (АлАТ – у 2,20 разів, АсАТ – у 2,11 разів, ЛФ – у 1,44 рази) та спричиняючи зниження вмісту ДК (в 1,53 рази) та ТБК-АП (у 3,27 разів) у гомогенаті печінки тварин відносно значень у контрольної групи тварин.

Висновки. Досліджувані екстракти коренів т. ваточниковидного в експерименті на моделі гострого парацетамолового гепатиту виявляли позитивний вплив на вільнорадикальні окиснювальні процеси. Доведено більш виражену гепатопротекторну дію ГЕКТв, порівняно з препаратом порівняння «Силібор 35», та на відміну від РЕКТв.

Ключові слова: гепатопротекторна активність, гепатит, перекисне окислення ліпідів, амінотрансферази (аланінамінотрансфераза - АлАТ, аспартатамінотрансфераза – АсАТ), лужна фосфатаза – ЛФ, дієсові кон'югати -ДК, ТБК-активні продукти -ТБК-АП.

Вступ. Упродовж багатьох десятиліть науковці відзначають важливість дослідження процесів вільнорадикального окиснення, зокрема перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ). Процеси ПОЛ належать до фізіологічних та відіграють важливу роль у біологічних процесах організму (синтез простагландинів, лейкотрієнів, перенесення електронів у дихальному ланцюзі, обмін ліпідів, білків, нуклеїнових кислот, фагоцитоз, метаболізм деяких ксенобіотиків тощо). Первинним етапом ПОЛ є утворення активних форм кисню, надмірне утворення яких призводить до накопичення продуктів ПОЛ, що негативно впливає на організм і є причиною багатьох захворювань [1, 2]. Активність процесів ПОЛ спричиняє ряд негативних наслідків для організму: пошкодження ліпідного шару мембран, зміну в'язкості мембран, порушення активності мембранозв'язаних ферментів та рецепторів, передчасне старіння клітин та організму в цілому [3]. Підвищення рівня продуктів ПОЛ спостерігається при артеріальній гіпертензії, атеросклерозі, ішемічній хворобі серця, гепатиті, виразковій хворобі шлунку,

цукровому діабеті, при онкологічних захворюваннях тощо [3, 4].

Важливим завданням є пошук нових лікарських засобів з антиоксидантними властивостями, які відіграють важливу роль у запобіганні порушенням функцій печінки при різноманітних патологічних станах, прискорять регенерацію та відновлять функцію гепатоцитів.

Обґрунтування дослідження. У сучасному світі наявна велика кількість зовнішніх токсичних чинників, що сприяють виникненню порушень, пов'язаних зі зміною біохімічних показників [1]. У першу чергу екзогенні чинники, такі як: надмірне споживання алкоголю, неправильне харчування, неконтрольований прийом ліків, токсичний вплив хімічних речовин негативно впливають на функціональну діяльність печінки [5, 6].

На сьогодні спостерігається зростання кількості токсичних гепатитів, які викликані прийомом лікарських препаратів. Це пов'язано як з безпосередньою токсичною дією лікарських препаратів або їх метаболітів на печінку, так і опосередкованим

пошкодженням органу, наприклад при розвитку реакції підвищеної чутливості. Перелік препаратів, які викликають ураження печінки, налічує більше 1000 найменувань. Найчастіше гепатотоксичну дію виявляють ненаркотичні анальгетики, антиретровірусні засоби, цитостатики, протипухлинні, протисудомні, антимикробні, протитуберкульозні, нестероїдні протизапальні засоби та ін. [7].

За джерелами багатьох дослідників [7, 8, 9], до таких препаратів відносять парацетамол. Парацетамол, який належить до похідних *n*-амінофенолу, відносять до найпоширеніших гепатотоксичних препаратів, що чинить дозозалежний гепатотоксичний ефект [8]. Його широко використовують у медичній практиці як знеболювальний, жарознижувальний, протизапальний засіб [10]. За даними Державного реєстру лікарських засобів України, станом на серпень 2023 року в Україні зареєстровано 336 лікарських препаратів, що містять парацетамол. Серед зареєстрованих лікарських препаратів 95,5 % становлять готові лікарські засоби та 4,5 % - порошок кристалічний (субстанція) для фармацевтичного застосування. 3-поміж готових лікарських засобів переважають таблетки (39,8 %) та порошки для приготування оральних розчинів (31,5 %) [11]. Лікарські препарати, що містять парацетамол, підлягають безрецептурному відпуску, тому мають широке застосування серед населення. Гепатотоксична дія парацетамолу може спостерігатися при одноразовому прийомі препарату дорослими у дозі 10 г і більше, а дітьми у дозі більше 150 мг/кг маси тіла. Гепатотоксична дія парацетамолу посилюється при одночасному прийомі алкоголю та деяких лікарських засобів (антигістамінних препаратів, глюкокортикоїдів, фенobarбіталу тощо) [11].

Гостре ураження печінки парацетамолом супроводжується активацією процесів ПОЛ. У результаті окиснення ліпідів утворюються продукти пероксидації – дієнові кон'югати (ДК), ТБК-активні продукти (ТБК-АП) та основи Шиффа. Ці речовини проявляють цитотоксичну та мутагенну дію, пошкоджуючи клітинні та субклітинні мембрани, що призводить до некрозу гепатоцитів [12, 13].

У фармакотерапії токсичних гепатитів використовують гепатопротектори, які інгібують процеси ПОЛ, стабілізують мембрани гепатоцитів і прискорюють регенеративні процеси в печінці.

Перспективним є дослідження лікарських рослин та створення на їх основі нових лікарських препаратів з антиоксидантними властивостями. Оскільки біологічно активні речовини (БАР), такі як флавоноїди, вітаміни А, Е, С, жирні та органічні кислоти мають здатність зв'язувати вільні радикали, знижуючи інтенсивність процесів окиснення в організмі. Особливо виразну антиоксидантну активність виявляють БАР фенольної природи. Рослинні поліфеноли не лише перешкоджають запуску реакцій вільнорадикального окиснення, але й переривають ланцюг ПОЛ [14].

Рослини роду Тирлич та препарати на їх основі застосовують у медицині як засоби із жовчогінними, гепатопротекторними, протизапальними, антиоксидантними властивостями, що зумовлено наявністю у їх складі фенольних сполук [15, 16, 17, 18]. Тому перспективним є дослідження

гепатопротекторної активності екстрактів т. ваточниковидного за умов гострого парацетамолового гепатиту.

Наше дослідження є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри фармацевтичного управління, технології ліків та фармакогнозії ІФНМУ «Дослідження культивованих і дикорослих лікарських рослин Західного регіону України та розробка технологій їх застосування з лікувальною метою» (номер державної реєстрації 0118U003809).

Мета дослідження. Вивчити гепатозахисний вплив екстрактів коренів тирличу ваточниковидного на моделі гострого парацетамолового гепатиту у щурів.

Матеріали і методи. Матеріалом для проведення експериментальних досліджень були екстракти коренів тирличу (т.) ваточниковидного – густий (ГЕКТв) та рідкий (РЕКТв). Досліджувані екстракти одержували методом ремацерації з використанням екстрагенту 40 % етанолу за стандартними методами.

Дослідження гепатопротекторної активності екстрактів т. ваточниковидного проводили на моделі гострого парацетамолового гепатиту згідно з Методичними рекомендаціями ДФЦ [19]. Досліди проведено на 36 білих нелінійних статевозрілих щурах масою 180 – 240 г, яких утримували згідно з вимогами санітарно-гігієнічних норм на стандартному харчовому раціоні з вільним доступом до води у розпліднику клініко-біологічної експериментальної бази ІФНМУ.

Тварини були поділені на 6 груп, кожна з яких включала 6 щурів: 1 група – інтактні тварини; 2 група – контрольна група з моделлю парацетамолового гепатиту (ПГ); 3 група – контрольна група тварин, які отримували 40 % етанол; 4 група – тварини, які отримували ГЕКТв; 5 група – тварини, які отримували РЕКТв; 6 група – тварини, що отримували препарат порівняння «Силібор 35».

Усі етапи експериментальних досліджень проводили відповідно до закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (2006), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2013) та вимог Комісії з питань етики ІФНМУ (протокол № 117/20 від 19.11.2020 р.).

Токсичне ураження печінки у піддослідних тварин, крім інтактних, викликали шляхом внутрішньошлункового введення парацетамолу (виробник – Хебей Цзіхен (Груп) Фармасьютикал Ко. Лтд, Китай) у дозі 1250 мг/кг маси тіла тварини 1 раз на добу впродовж двох діб з проміжком 24 год у вигляді суспензії у 2%-му розчині крохмального гелю [20, 21].

Для лікування токсичного ураження печінки дослідним тваринам внутрішньошлунково вводили водний розчин ГЕКТв у дозі 25 мг/кг та РЕКТв у дозі 5 мл/кг маси тіла тварини. Як препарат порівняння використовували гепатопротектор «Силібор 35» (виробник – ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна), який вводили внутрішньошлунково в дозі 25 мг/кг маси тіла тварини у вигляді 1 % крохмальної суспензії. Інтактним тваринам вводили воду очищену (5 мл/кг маси тіла тварини). Для вивчення впливу етанолу окремій групі тварин вводили 40 % етанол у дозі 5 мл/кг маси тіла тварини. Досліджувані екстракти т.

ваточниковидного, «Силібор 35», воду очищену та 40 % етанол тваринам вводили внутрішньошлунково за 1 год до та через 2 год після введення гепатотропної отрути.

Після закінчення експерименту на 3 добу з моменту першого введення парацетамолу тварин декапітували під тіопентал натрієвим наркозом, після чого забирали кров та видаляли печінку.

Висновок про ефективність застосування досліджуваних екстрактів робили за показником коефіцієнта маси печінки (КМП) та за результатами аналізу динаміки біохімічних та функціональних показників стану печінки, які визначали через 24 год після останнього введення парацетамолу.

Коефіцієнт маси печінки (КМП) досліджуваних тварин встановлювали за наступною формулою:

$$\text{КМП} = \frac{m_{\text{печінки}}}{M_{\text{тварини}}} \cdot 100 \%$$

Для оцінки функціонального стану печінки визначали у сироватці крові активність аланінаміно-трансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази

(АсАТ), лужної фосфатази (ЛФ). Вивчення стану ПОЛ проводили за вмістом у гомогенаті печінки ДК (первинні продукти ПОЛ) та ТБК-АП (вторинні продукти ПОЛ) [19].

Вивчення біохімічних показників проводили на базі Центру біоелементології Івано-Франківського національного медичного університету (свідоцтво про технічну компетентність № 037/19 від 13 червня 2019 р. до 12 червня 2024 р.) за загальноприйнятими методиками з використанням стандартних наборів реактивів фірми «Філісіт-Діагностика» (Україна).

Результати експериментальних досліджень аналізували, використовуючи пакет математичних програм StatisticSoft 7,0 з використанням *t*-критерію Стьюдента за програмою Microsoft office 365 Excel (Exchange Online (план 2) для працівників навчальних закладів). Статистично достовірною вважали різницю при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення.

Вплив досліджуваних екстрактів коренів т. ваточниковидного на масу тіла та печінки щурів на фоні гострого парацетамолового гепатиту наведено в табл.1.

Таблиця 1

Вплив досліджуваних екстрактів коренів т. ваточниковидного на масу тіла та печінки щурів на фоні гострого парацетамолового гепатиту

Група тварин	Досліджуваний об'єкт, доза	Маса тіла щурів після виведення з експерименту, г	Маса печінки, г	Коефіцієнт маси печінки, %
I група (інтактні тварини)	Вода очищена, 5 мл/кг	232,5 ± 7,76	7,19 ± 0,40	3,09 ± 0,08
II група	Парацетамол, 1250 мг/кг + вода очищена, 5 мл/кг	200,0 ± 14,84	7,28 ± 0,61	3,64 ± 0,16
III група	Парацетамол, 1250 мг/кг, + 40 % етанол, 5 мл/кг	206,7 ± 14,43	7,85 ± 0,86	3,81 ± 0,36
IV група	Парацетамол, 1250 мг/кг + ГЕКТв, 25 мг/кг	203,3 ± 17,13	6,86 ± 0,43	3,38 ± 0,14
V група	Парацетамол, 1250 мг/кг + РЕКТв, 5мл/кг	193,3 ± 12,71	6,75 ± 0,41	3,50 ± 0,20
VI група	Парацетамол, 1250 мг/кг + «Силібор 35», 25 мг/кг	231,7 ± 10,31	8,02 ± 1,04	3,45 ± 0,34

За результатами проведеного експерименту встановлено, що інтоксикація щурів парацетамолом призводила до значного збільшення маси печінки та КМП у контрольних групах тварин (група II та група III) і незначного збільшення у групах тварин, які отримували досліджувані екстракти коренів т. ваточниковидного та препарат «Силібор 35», порівняно з групою інтактних тварин.

В експерименті встановлено, що в контрольній групі тварин з моделлю ПГ збільшення КМП було на 17,8 %, порівняно з групою інтактних тварин, а в контрольній групі тварин, що додатково отримувала 40 % етанол, спостерігали збільшення КМП на 23,3 %. Після введення екстрактів коренів тирличу ваточниковидного за КМП найближче до інтактної групи тварин була група тварин, яка отримували ГЕКТв у дозі 25 мг/кг маси тіла тварини, при цьому КМП зменшувався на 7,2 %, порівняно з контрольною групою

тварин (II група). Після застосування РЕКТв та препарату «Силібор 35» спостерігали зменшення КМП щурів на 3,9 % та 5,2 % відповідно, порівняно з контрольною групою тварин (II група).

Таким чином, ГЕКТв виявляв кращий коригувальний ефект на КМП, порівняно з препаратом «Силібор 35», та на відміну від РЕКТв.

Отже, застосування екстрактів коренів т. ваточниковидного та препарату «Силібор 35» сприяє зменшенню набряку печінки.

Результати біохімічних досліджень сироватки крові тварин (рис. 1 та 2), свідчать, що одноразове введення парацетамолу супроводжувалося розвитком гострого токсичного ураження печінки. У контрольній групі тварин з моделлю ПГ (II група) спостерігали суттєву інтенсифікацію процесів перекисного окислення ліпідів, у результаті чого порушувалася структурна та функціональна цілісність мембран. Руйнування

компонентів клітинної мембрани обумовило розвиток виразного цитолітичного синдрому, про що свідчить зростання активності АлАТ у сироватці крові у 5,25 разів, АсАТ – у 3,79 разів, ЛФ – в 1,47 разів, порівняно з показниками групи інтактних тварин.

Біохімічні показники крові тварин III групи зростали, порівняно з інтактними тваринами, – АлАТ у 5,61 раз, АсАТ у 3,96 разів, ЛФ у 1,5 разів та перевершували показники контрольної групи тварин з моделлю ПГ (II група).

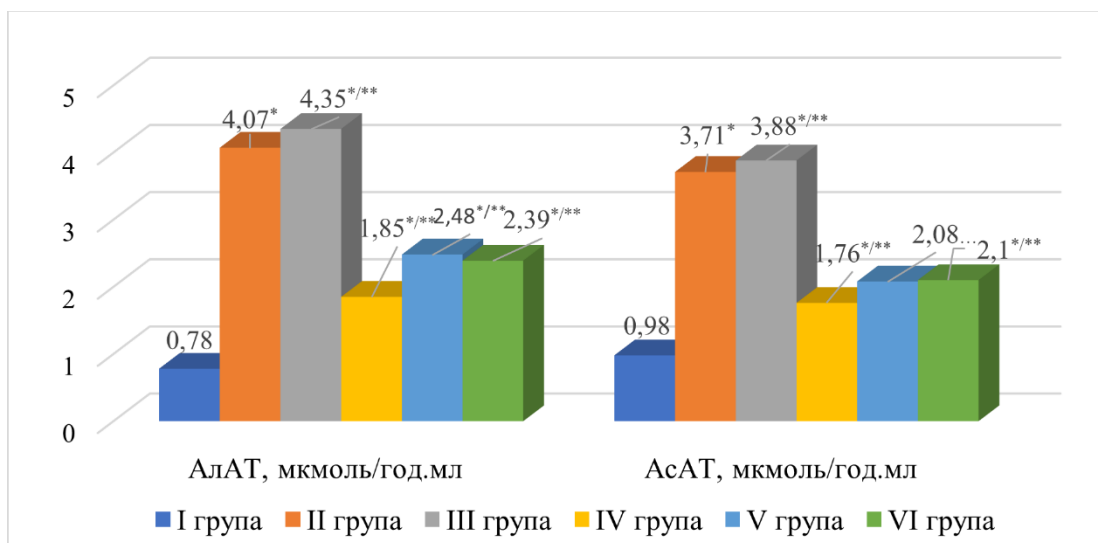


Рис. 1. Активність АлАТ та АсАТ у сироватці крові тварин, уражених парацетамолом

Примітки. * - достовірність відхилення по відношенню до даних групи інтактних тварин ($p \leq 0,05$).

** - достовірність відхилення по відношенню до даних групи тварин контрольної патології ($p \leq 0,05$).

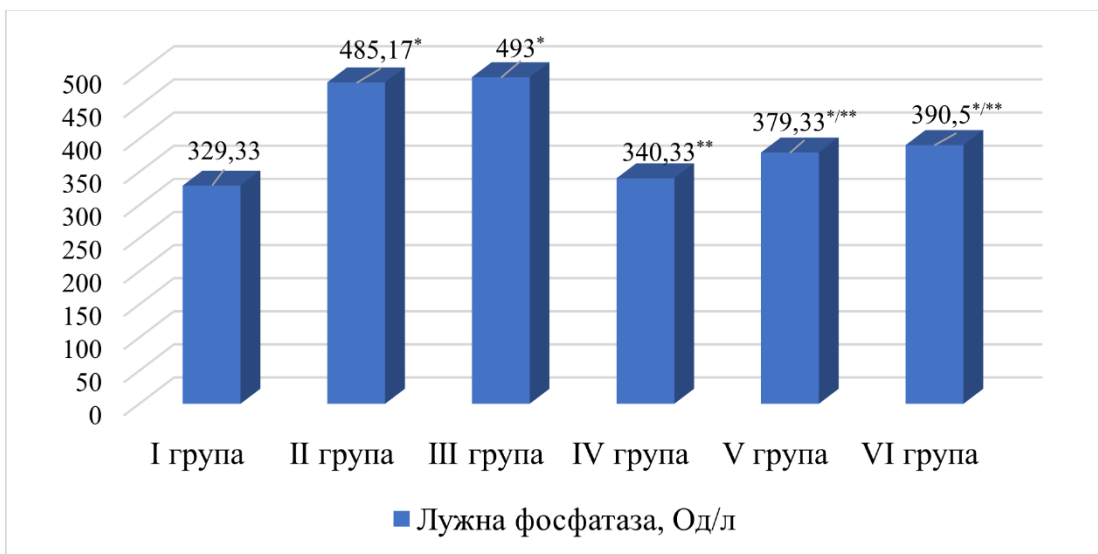


Рис. 2. Активність лужної фосфатази у сироватці крові тварин, уражених парацетамолом

Примітки. * - достовірність відхилення по відношенню до даних групи інтактних тварин ($p \leq 0,05$).

** - достовірність відхилення по відношенню до даних групи тварин контрольної патології ($p \leq 0,05$).

Застосування екстрактів коренів тирличу ваточниковидного та препарату порівняння «Силібор 35» за умов парацетамолового гепатиту в умовах лікувального режиму в цілому проявляло позитивну тенденцію до нормалізації біохімічних показників крові.

При введенні густого екстракту коренів тирличу ваточниковидного у дозі 25 мг/кг маси активність досліджуваних ферментів у сироватці крові підслідних тварин зменшувалася відносно значень у контрольній групі тварин (II група): АлАТ – у 2,20 разів, АсАТ – у 2,11 разів, ЛФ – у 1,44 рази. Препарат порівняння «Силібор 35» мав дещо нижчий вплив на

розвиток синдрому цитолізу, зменшуючи активність АлАТ у 1,70 разів, АсАТ – у 1,77 разів, ЛФ – у 1,24 рази відносно значень у контрольній групі тварин. Введення рідкого екстракту коренів тирличу (5 мл/кг маси) призводило до зниження активності АлАТ у 1,64 рази, АсАТ – у 1,78 разів, ЛФ – у 1,28 разів, порівняно з групою нелікованих тварин (II група).

Дослідження гомогенату печінки дослідних тварин засвідчує, що введення парацетамолу в дозі 1250 мг/кг маси тіла тварини призводить до підвищення інтенсивності процесів ПОЛ, про що свідчить зростання рівня ДК та ТБК-АП (рис. 3 та 4).

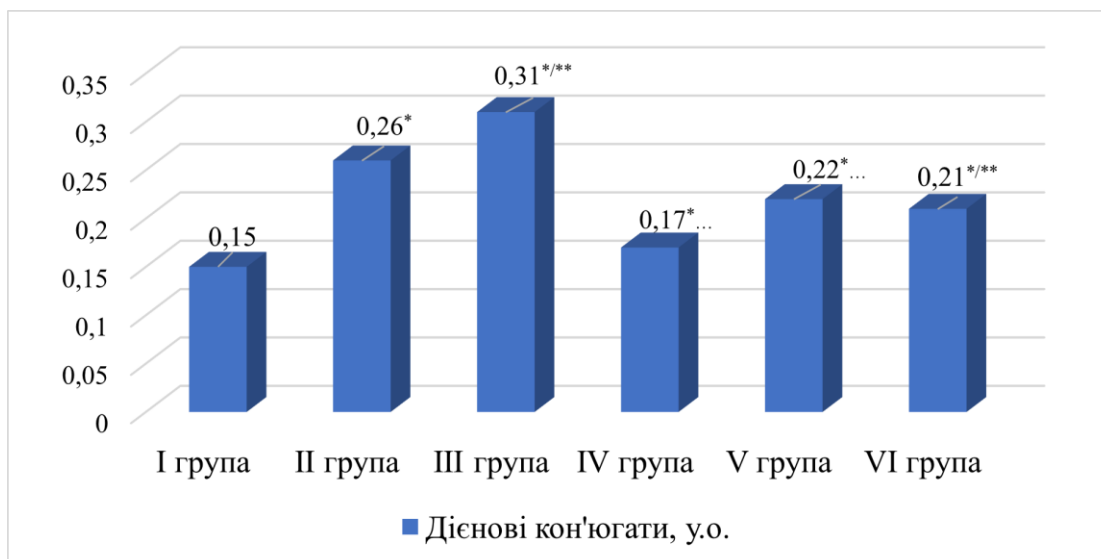


Рис. 3. Вміст дієнових кон'югатів у гомогенаті печінки тварин, уражених парацетамолом

Примітки. * - достовірність відхилення по відношенню до даних групи інтактних тварин ($p \leq 0,05$).

** - достовірність відхилення по відношенню до даних групи тварин контрольної патології ($p \leq 0,05$).

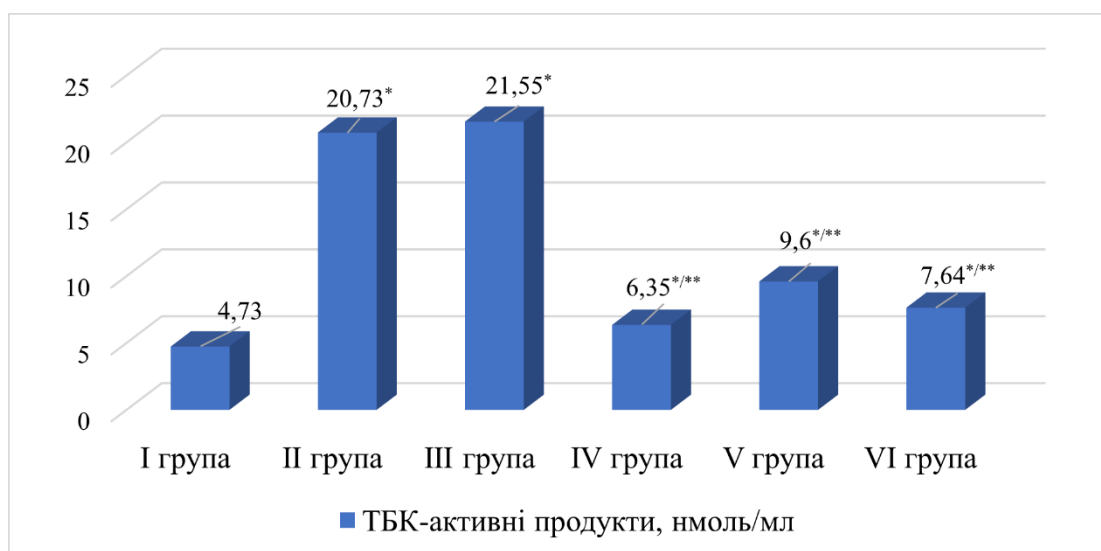


Рис. 4. Вміст ТБК-активних продуктів у гомогенаті печінки тварин, уражених парацетамолом

Примітки. * - достовірність відхилення по відношенню до даних групи інтактних тварин ($p \leq 0,05$).

** - достовірність відхилення по відношенню до даних групи тварин контрольної патології ($p \leq 0,05$).

Дослідження показали, що введення парацетамолу тваринам II групи зумовило активацію ПОЛ у тканинах печінки, що підтверджується вірогідним зростанням показників ДК у печінці в 1,73 рази та ТБК-АП у 4,39 разів, порівняно з показниками інтактних тварин.

Показники ПОЛ у гомогенаті печінки тварин III групи, які додатково отримували 40 % етанол, зростили, порівняно з інтактними тваринами, зокрема, ДК у 2,07 разів, ТБК-АП у 4,56 разів та перевершували показники контрольної групи тварин з моделлю ПГ (II група). Отримані результати свідчать, що одночасний прийом алкоголю посилює гепатотоксичність парацетамолу.

Введення ГЕКТв і РЕКТв та препарату порівняння «Силібор 35» виявляло позитивний вплив на процеси перекисного окислення ліпідів та спричиняло зниження вмісту ДК та ТБК-АП. Так на фоні парацетамолового гепатиту введення густого та рідкого

екстрактів коренів т. ваточниковидного та препарату порівняння «Силібор 35» призводило до зниження рівня ДК в гомогенаті печінки – у 1,53 рази, 1,18 разів та 1,24 рази відповідно. Показники ТБК-АП у тварин IV, V та VI груп на фоні парацетамолового гепатиту знижувались у 3,27 разів, 2,16 разів та 2,27 разів відповідно.

Таким чином, застосування екстрактів коренів т. ваточниковидного в експерименті на моделі гострого парацетамолового гепатиту проявило позитивний вплив на вільнорадикальні окиснювальні процеси, що підтверджено зниженням вмісту дієнових кон'югатів та ТБК-активних продуктів у тканині печінки та зниження активності ферментів АлАТ, АсАТ та ЛФ. Доведено більш виражену гепатопротекторну дію густого екстракту коренів тирличу ваточниковидного, порівняно з препаратом порівняння «Силібор 35», на відміну від рідкого екстракту коренів тирличу ваточниковидного.

Перспективи подальших досліджень. Отримані результати є передумовою для подальших фармакологічних досліджень екстрактів коренів тирличу ваточниковидного та розробки на їх основі ефективних лікарських форм з гепатопротекторною активністю.

Висновки:

1. Встановлено, що лікувальне введення щурів досліджуваних екстрактів коренів тирличу ваточниковидного при гострому токсичному ураженні печінки парацетамолом призводило до зниження інтенсивності процесу перекисного окислення ліпідів, порівняно з групою контрольної патології, що підтверджується тенденцією до нормалізації біохімічних показників крові тварин та гомогенату печінки.

2. Найбільш виражену гепатопротекторну активність встановлено при використанні густого екстракту коренів тирличу ваточниковидного у дозі 25 мг/кг маси тіла тварини, які за КМП, активністю ферментів АЛАТ, АсАТ, ЛФ та рівнем продуктів перекисного окислення ліпідів ДК та ТБК-АП вірогідно перевершували препарат порівняння «Силібор 35».

3. Використання рідкого екстракту коренів тирличу ваточниковидного у дозі 5 мл/кг маси тіла тварини не забезпечувало високої гепатопротекторної активності. Біохімічні показники сироватки крові та гомогенату печінки були на рівні або дещо нижчі від препарату порівняння «Силібор 35».

References:

1. Paltov YeV, Masna ZZ, Horbova NO. Pokaznyky oksydatyvnoho stresu v normi ta dynamika yikh zmin na riznykh terminakh eksperymentalnoho opioyidnoho vplyvu. *Klinichna anatomiya ta operatyvna khirurgiya*. 2022; 3(21):22-28. Dostupno na: <https://doi.org/10.24061/1727-0847.21.3.2022.33>
2. Leonenko NS. Stan perekysnoho okyslennya lipidiv ta shchyluvalnoyi modyfikatsiyi bilkiv v orhanizmi shchuriv pry diyi met-sulfuronmetylu v malykh dozakh. *Suchasni problemy toksykologiyi*. 2005; 4:53-57.
3. Podolsky VIV, Podolsky VV. Perekysne okyslennya lipidiv yak proyav oksydatyvnoho stresu v orhanizmi zhinok iz zminamy reproduktyvnoho zdorovya na tli somatofornnykh zakhvoryuvan iz porushennyamy vehetatyvnoho homeostazu. *Aktualni pytannya pediatriyi, akusherstva ta hinekologiyi*. 2017; 2:98-104. Dostupno na: http://nbuv.gov.ua/UJRN/appatg_2017_2_20
4. Herasymets II, Fira LS, Medvid II. Pokaznyky oksyduvalnoho stresu v shchuriv z parasetamolovym hepatytom ta yikh korektsiya hustym ekstraktom iz hrybiv maytake. *Medychna ta klinichna khimiya*. 2020; 3(22):54-60. Dostupno na: <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2020.v.i3.11534>
5. Hrytsyk RA, Kiryeyev IV, Struk OA, Ivanochko VM. Vyvchennya hostroyi toksychnosti ta hepatoprotektoyoi aktyvnosti ekstraktiv travy polynu hirkoho ta polynu zvychaynoho. *Farmatsevychnyy chasopys*. 2019; 2:67-75. Dostupno na: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2019.2.10247>
6. Kalko KO, Drohovor SM, Pazyuk DM. Tsyrkadialna zalezhnist vplyvu karsylu na aktyvnist markeriv tsytolizu ta vmist vidnovlenoho hlutationu za umov khronodeterminovanoho parasetamolovoho hepatytu. *Farmakologiya ta likarska toksykologiya*. 2016; 2(48):49-53.
7. Derymedvid LV, Koranh LA. Antyokysnyuvalni y antytsytolitychni vlastyvoli ekstraktu lystya lepekhy zvychaynoyi. *Farmakologiya ta likarska toksykologiya*. 2019; 13(6):393-398. Dostupno na: <https://doi.org/10.33250/13.06.393>
8. Drug-Induced Liver Injury Network. Available from: <http://www.dilin.org>
9. Drug and Therapeutics Bulletin. What dose of paracetamol for older people? *Drug. Ther. Bull.* 2018 Jun; 56(6):69-72.
10. Instruktsiya dlya medychnoho zastosuvannya preparatu PARATSETAMOL. Dostupno na: <https://mozdocs.kiev.ua/liki/view.php?id=31197>
11. Derzhavnyy reyestr likarskykh zasobiv Ukrainy. Dostupno na: <http://www.drz.com.ua>
12. Diorditsa YA. Antyoksydantna systema pechinky shchuriv za umov hostroho hepatytu pid chas korektsiyi kompleksamy antyoksydantiv. *Visnyk Lvivskoho universytetu. Seriya biolohichna*. 2019; 81:12-20. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.30970/vlubs.2019.81.02>
13. Kostyev IK. Pokaznyky perekysnoho okyslennya lipidiv u khvorykh z nealkoholnym steatohepatytom na tli tsukrovoho diabetu 2 typu v dynamitsi zahalnoprynyatoho likuvannya. *Problemy ekolohichnoyi ta medychnoyi henetyky i klinichnoyi imunolohiyi: zb. nauk. prats. Kyiv*. 2012; 6(114):224-231.
14. Haluzinska LV. Eksperymentalne vyvchennya hepatoprotektoyoi aktyvnosti polifenolnoho ekstraktu z nadzemnoyi chastyny lyadventsyu rohatoho. *Ukrayinskyy biofarmatsevychnyy zhurnal*. 2013; 1(24):28-33.
15. Hrodzinsky AM, redactor. *Likarski roslyny: Entsyklopedychnyy dovidnyk*. K.: Holov. red. URE. 1990. P. 120-121.
16. Nastasijević B, Lazarević-Pašti T, Dimitrijević-Branković S, Pašti I, Vujačić A, Joksić G, Vasić V. Inhibition of myeloperoxidase and antioxidative activity of *Gentiana lutea* extracts. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2012 Jul; 66:191-196.
17. Klymenko A, Grytsyk A, Tsveiuk N. Vyvchennya hepatozakhysnykh vlastyvolostey deyakykh roslyn rodu tyrylych. *Liky Ukrainy*. 2003; 5:9-20.
18. Orhan DD, Aslan M, Aktay G, Ergun E, Yesilada E, Ergun F. Evaluation of hepatoprotective effect of *Gentiana olivieri* herbs on subacute administration and isolation of active principle - *Life Sci*. 2003 Apr 4; 72(20):2273-2283.
19. Stefanov OV, redactor. *Doklinichni doslidzhennya likarskykh zasobiv: metodychni rekomendatsiyi*. K.: Avitsena. 2001. P. 528.
20. Kalko KO, Drohovor SM. Tsyrkadianna zalezhnist hepatoprotektoyoi aktyvnosti antralyu na modeli hostroho parasetamolovoho hepatytu u shchuriv. *Farmakologiya ta likarska toksykologiya*. 2017; 2(54):62-68.
21. Herasymets II, Fira LS, Medvid II. Aktyvnist protsesiv vilnoradykalnoho okysnennya u shchuriv iz parasetamolovym hepatytom ta korektsiyeyu hustym ekstraktom iz hrybiv shyyitak. 2021; 3(76):81-90.

UDC: 615. 451.1 + 582.921 + 616. 36-002

**EFFICACY OF *GENTIANA ASCLEPIADEA*
EXTRACTS UNDER CONDITIONS OF ACUTE
PARACETAMOL HEPATITIS IN RATS**

N.Yu. Hrytsyk, H.M. Ersteniuk

*Ivano-Frankivsk National Medical University,
Biological and Medical
Chemistry Department named after G.O. Babenko,
Ivano-Frankivsk, Ukraine*

ORCID ID:0000-0003-2513-0314,
e-mail: hrodiuknatalia@gmail.com
ORCID ID:0000-0002-5291-5347,
e-mail: erst@ifnmu.edu.ua

Abstract. Today there is an increase in the number of toxic hepatitis, which are caused by the reception. The most common hepatotoxic drugs include paracetamol. Drugs containing paracetamol are subject to over-the-counter dispensing, therefore they have wide application among the population. Acute liver damage with paracetamol is accompanied by activation of lipid peroxidation processes. It is promising to study medicinal plants and create on their basis new drugs with antioxidant properties.

The aim. To study the hepatoprotective effect of *Gentiana asclepiadea* root extracts on acute paracetamol hepatitis models in rats.

Materials and methods. The objects of the study were thick and liquid extracts of the roots of *Gentiana asclepiadea*. Experiments were performed on 36 white non-linear sexually mature rats weighing 180-240 g, that were modeled acute hepatitis by injuring the liver with paracetamol. Animals were divided into 6 groups: 1 group - intact animals; 2 group - control group with paracetamol hepatitis model; 3 group - control group of animals receiving 40% ethanol; 4 groups - animals that received a thick extract of the roots of *Gentiana asclepiadea*; 5 groups - animals that received a liquid extract of the roots of *Gentiana asclepiadea*; 6 group - animals receiving the reference drug «Silybor 35». The hepatoprotective activity of the extracts was assessed by hepatic mass coefficient and hepatic functional parameters. To assess the functional

state of the liver, the serum activity of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase (ALP) was determined. The state of lipid peroxidation was studied by the content of diene conjugates (DC) and TBK-active products (TBK-AP) in the liver homogenate.

Research results. It was found that the use of extracts of the roots of *Gentiana asclepiadea* and the drug «Silybor 35» helps to reduce liver edema and normalize blood circulation. The best corrective effect on the liver mass coefficient compared to the drug «Silybor 35» showed a thick extract of the roots of *Gentiana asclepiadea*, as opposed to liquid extract.

Administration of paracetamol to rats of the control group will lead to an increase in the activity of aminotransferases and alkaline phosphatase in the blood serum (ALT - 5.25 times, AST - 3.79 times, ALP - 1.47 times) and activation of lipid peroxidation in the liver tissues (an increase in DC in the liver by 1.73 times and TBK-AP 4.39 times) compared to the group of intact animals. Application of thick and liquid extracts of the roots of *Gentiana asclepiadea* and the reference drug «Silybor 35» as a whole showed a positive tendency to normalize the biochemical parameters of blood and liver homogenate. The best hepatoprotective activity was shown by a thick extract of the roots of *Gentiana asclepiadea*, reducing the activity of the studied enzymes in serum (ALT - 2.20 times, AST - 2.11 times, ALP - 1.44 times) and causing a decrease in DC (1.53 times) and TBK-AP (3.27 times) in the homogenate of the liver of animals relative to the values in the control group of animals.

Conclusions. The studied *Gentiana asclepiadea* root extracts in an experiment on a model of acute paracetamol hepatitis showed a positive effect on free radical oxidation processes. Proved more pronounced hepatoprotective effect of thick extract of roots *Gentiana asclepiadea* in comparison with the reference drug «Silybor 35», in contrast to the liquid extract.

Keywords: hepatoprotective activity, hepatitis, peroxidation of lipids, aminotransferases (alanine aminotransferase - ALT, aspartate aminotransferase - AST), alkaline phosphatase - ALP, diene conjugates - DC, TBK-active products - TBK-AP.

Стаття надійшла в редакцію 01.10.2023 р.
Стаття прийнята до друку 21.11.2023 р.