

ДОСЛІДЖЕННЯ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ГУСТОГО ЕКСТРАКТУ ГРИБІВ ШИЇТАКЕ

Вступ. У статті розглянуто питання щодо визначення динаміки лабораторних показників у сироватці крові та гомогенаті печінки щурів, уражених парацетамолом, і після корекції густим екстрактом грибів шиїтаке.

Мета дослідження – вивчити гепатопротекторні властивості густого екстракту грибів шиїтаке в експерименті на щурах з модельованим парацетамоловим гепатитом.

Методи дослідження. Дослідження проводили на білих щурах-самцях. Тварин поділили на 10 груп, кожна з яких включала 6 щурів. Гострий гепатит моделювали шляхом введення парацетамолу інтрагастрально в дозі 1250 мг/кг 1 раз на добу (протягом 2-х діб) у вигляді суспензії в 2 % розчині крохмально-го гелю. Для корекції токсичного ураження застосовували густий екстракт грибів шиїтаке, який вводили інтрагастрально за 2 год до введення парацетамолу та щоденно після ураження в дозі 150 мг/кг маси тіла. Препарат порівняння “Силібор” вводили за тією ж схемою, що й екстракт грибів шиїтаке, в дозі 20мг/кг маси тіла тварини. На 3-тю, 7-му і 10-ту доби від початку ураження проводили евтаназію щурів з використанням барбамілу натрію. Дослідженням піддавали гомогенат печінки та сироватку крові. Ступінь цитолізу гепатоцитів після введення коригувальних чинників оцінювали за активністю аланін- та аспаратамінотрансфераз, гамма-глутамілтранспептидази, лужної фосфатази і величиною тимолової проби.

Результати й обговорення. Виявлено виражений цитоліз гепатоцитів після введення щурам токсиканта на основі дослідження активності амінотрансфераз, гамма-глутамілтранспептидази, лужної фосфатази та величини тимолової проби. Застосування густого екстракту грибів шиїтаке сприяло нормалізації досліджуваних показників, що свідчило про гепато- та цитопротекторні властивості цього фармакологічного препарату.

Висновки. Отримані результати підтверджують порушення структурно-функціональної цілісності печінки, формування явищ цитолізу і холестази в печінці після ураження щурів токсичними дозами парацетамолу. Виявлено позитивний вплив густого екстракту грибів шиїтаке на динаміку лабораторних показників у сироватці крові та гомогенаті печінки тварин за умов змодельованого парацетамолового гепатиту.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гриби шиїтаке; парацетамол; гепатит; густий екстракт; гепатопротекторні властивості.

ВСТУП. Результати проведених клінічних досліджень показують, що приймання лікарських засобів є однією з найважливіших причин ураження печінки. Доведено, що медикаментозне ураження печінки становить близько 10 % усіх побічних реакцій, пов'язаних із використанням цитостатичних препаратів [1–3]. Насправді гепатотоксичність розвивається, мабуть, частіше, ніж свідчить офіційна медична статистика, оскільки печінка є однією з основних ланок біотрансформації лікарських засобів. Медикаментозно-індуковане ураження печінки – найбільш поширена причина вилучення з обігу схвалених до застосування лікарських препаратів.

© І. І. Герасимець, Л. С. Фіра, І. І. Медвідь, 2019.

Пошук нових дієвих засобів, які можна було б використовувати при патологіях, що супроводжуються ураженням печінки внаслідок активації вільнорадикальних процесів, набуває все більшої актуальності [1–6].

Сучасні дослідження доводять, що вищі базидіальні гриби не тільки є збалансованим природним комплексом біологічно активних речовин, а й здатні проявляти різноманітну фармакологічну дію на організм людини. Нашу увагу привернув гриб шиїтаке (*Lentinus Edodes*), який містить у своєму складі глікани, хітин, терпени, протеїни, ліпіди, каротиноїди, меланін, поліфеноли, полісахариди, ензими, ненасичені жирні кислоти, незамінні амінокислоти, десятки

різних вітамінів і мікроелементів. Зокрема, цей гриб містить особливий полісахарид лентинан, здатний пригнічувати розвиток ракових клітин, а також бореться з вірусами грипу і гепатитом. Регулярно споживаючи шиїтаке, можна очистити організм від токсинів, солей важких металів і радіонуклідів, а також посилити імунний захист. Корисні речовини гриба активізують роботу мозку та нервової системи, допомагають боротися із синдромом хронічної втоми. Позитивно впливає шиїтаке і на кровоносну систему, сприяючи зміцненню серцевого м'яза, еластичності судин і очищенню крові від холестеролу. З'явилися підтвердження того, що цей гриб допомагає лікувати чоловіче безпліддя [7–13].

Мета дослідження – вивчити гепатопротекторні властивості густого екстракту грибів шиїтаке в експерименті на щурах з модельованим парацетамоловим гепатитом.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Матеріалом для проведення фармакологічних досліджень слугував густий екстракт грибів шиїтаке (ГЕГШ), виготовлений та наданий для досліджень кафедрою хімії природних сполук Національного фармацевтичного університету і стандартизований за стероїдними сполуками відповідно до вимог ДФУ.

Дослідження проводили на 60-ти білих щурах-самцях масою 180–210 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України з дотриманням правил біоетики відповідно до Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986) [14].

Гострий гепатит моделювали шляхом введення парацетамолу інтрагастрально в дозі 1250 мг/кг 1 раз на добу (протягом 2-х діб) у вигляді суспензії в 2 % розчині крохмального гелю. Для корекції токсичного ураження застосовували густий екстракт грибів шиїтаке, який вводили інтрагастрально за 2 год до введення токсиканта і щоденно після ураження в дозі 150 мг/кг маси тіла. Препарат порівняння “Силібор” вводили за тією ж схемою, що й екстракт грибів шиїтаке, в дозі 20 мг/кг маси тіла тварини.

Тварин поділили на 10 груп, кожна з яких включала 6 щурів: 1-ша – тварини інтактного контролю (ІК); 2-га, 3-тя, 4-та – щури, отруєні парацетамолом (3-тя, 7-ма і 10-та доби дослідження відповідно); 5-та, 6-та, 7-ма – тварини, яким вводили екстракт грибів шиїтаке в дозі 150 мг/кг маси тіла (3-тя, 7-ма і 10-та доби експерименту відповідно); 8-ма, 9-та, 10-та – щури,

яким інтрагастрально вводили препарат “Силібор” (3-тя, 7-ма і 10-та доби дослідження відповідно).

На 3-тю, 7-му та 10-ту доби від початку ураження проводили евтаназію щурів з використанням барбамілу натрію. Дослідженням піддавали гомогенат печінки та сироватку крові. Кров забирали із серця тварин. Ступінь цитолізу гепатоцитів в організмі тварин після ураження парацетамолом та введення коригувальних чинників оцінювали за активністю аланінамінотрансферази (АлАТ) [15], аспартатамінотрансферази (АсАТ) [15], гамма-глутамілтранспептидази (ГГТП) [16], лужної фосфатази (ЛФ) [16] і величиною тимолової проби [17].

Отримані результати піддавали статистичній обробці в програмі STATISTICA 12. Достовірність міжгрупових відмінностей визначали за допомогою критерію рангових сум Вілкоксона та критерію Манна – Уїтні. Результати вважали достовірними при $p \leq 0,05$ [18, 19].

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Дія токсичних сполук різної хімічної природи супроводжується інтенсифікацією вільнорадикальних процесів, деструкцією плазматичних та цитоплазматичних мембран у печінці, про що свідчать дані літератури [1, 2, 4, 5].

На порушення структурно-функціональної цілісності печінки, формування явищ цитолізу та холестазу в печінці після ураження парацетамолом вказувало достовірне зростання активності відповідних індикаторних ензимів у сироватці крові тварин. Отруєння токсикантом призвело до виходу ензимів із цитозолу, підвищена їх активність у сироватці крові свідчила про ступінь ушкодження клітин.

Для оцінки функціонального стану мембран гепатоцитів печінки після ураження парацетамолом та застосування густого екстракту грибів шиїтаке визначали активність АлАТ, АсАТ, ГГТП – маркерів цитолітичного процесу, ЛФ – маркера холестазу і величину тимолової проби, що збільшувалась при запальних процесах у печінці.

Було встановлено, що за умов токсичного ураження печінки парацетамолом у сироватці крові щурів зросла активність АлАТ (табл. 1). На 10-ту добу дослідження вона перевищувала таку в групі ІК у 2,4 рази. Застосування як коригувального чинника ГЕГШ викликало зниження активності АлАТ, і на 10-ту добу експерименту вона зменшилась в 1,6 рази відносно групи контрольної патології (КП).

Розвиток деструктивних процесів у гепатоцитах та зміна їх проникності підтверджуються зниженням активності органоспецифічних ензимів у гомогенаті печінки після ураження токсикантом [16].

Щодо активності АлАТ у гомогенаті печінки щурів, уражених парацетамолом, то на 10-ту добу дослідження вона знизилась майже у 2 рази відносно групи ІК. Після введення тваринам ГЕГШ активність ензиму почала зростати на 7-му добу експерименту відносно щурів з некоригованим гепатитом (КП). Про ушкодження плазматичних мембран гепатоцитів свідчило підвищення активності АсАТ у сироватці крові уражених тварин. Активність ензиму до кінця експерименту зросла в 3,1 рази відносно групи ІК (табл. 2). Введення в уражений організм ГЕГШ викликало зниження активності АсАТ у сироватці крові тварин на 37 та 47 % на 7-му і 10-ту доби дослідження відповідно відносно групи контрольної патології.

У печінці щурів з парацетамоловим гепатитом відмічали достовірне ($p \leq 0,05$) зниження активності цього ензиму впродовж усіх термінів дослідження, і в кінці експерименту активність АсАТ зменшилась на 37 % порівняно з нормою. Після введення екстракту даний показник підвищився на 21 та 38 % на 7-му і 10-ту доби дослідження відповідно щодо рівня уражених тварин. На 3-тю добу експерименту достовірних змін відмічено не було.

Застосування силібору як препарату порівняння позитивно вплинуло на активність амінотрансфераз, нормалізуючи її протягом усього експерименту.

За умов ураження гепатобіліарної системи велике діагностичне значення має одночасне дослідження в сироватці крові активності ГГТП, амінотрансфераз і ЛФ.

Ми дослідили динаміку активності ГГТП у сироватці крові та гомогенаті печінки тварин з парацетамоловим гепатитом і після введення ГЕГШ. Гамма-глутамілтранспептидаза – ензим, який відіграє важливу роль у багатьох біохімічних процесах організму, поряд з АлАТ і АсАТ його визнано безперечним маркером гепатобіліарних порушень [4, 15, 20]. Активність ензиму проявляється також у тканинах серця, мозку, простати, скелетних м'язах. Вважають, що в сироватці крові активність ензиму представлена його печінковим походженням. Різке підвищення цього показника спостерігають при ураженнях печінки, особливо при механічній жовтяниці, викликаній новоутворенням, і холангіті. Зростання його активності вказує на наявність холестазу. Помірне підвищення відзначають при хронічному гепатиті та серцево-судинній недостатності.

Ми відмітили значне зростання активності ГГТП у сироватці крові щурів, уражених парацетамолом. Так, активність ензиму підвищилася, порівняно з контролем, на 53, 63 та 57 % на 3-тю, 7-му і 10-ту доби експерименту відповідно (табл. 3).

У печінці щурів, уражених парацетамолом, цей показник поступово зменшувався впродовж усього експерименту та зазнав максимального зниження на 10-ту добу ураження.

Застосування ГЕГШ і препарату порівняння "Силібор" позитивно вплинуло на активність ГГТП у сироватці крові та печінці щурів, нормалізуючи її протягом усіх термінів дослідження. Результати показали, що ефективність досліджуваного екстракту виявилась на рівні препарату порівняння.

Таблиця 1 – Активність аланінамінотрансферази в сироватці крові (мкмоль/л·год) та печінці (мкмоль/кг·год) щурів, уражених парацетамолом, і після застосування екстракту грибів шиїтаке ($M \pm m$, $n=60$)

Група тварин	Показник					
	3-тя доба		7-ма доба		10-та доба	
	кров	печінка	кров	печінка	кров	печінка
ІК	1,29±0,08	6,35±0,19	1,29±0,08	6,35±0,19	1,29±0,08	6,35±0,19
КП	2,52±0,14*	4,11±0,23*	3,06±0,09*	3,64±0,15*	3,12±0,09*	3,22±0,12*
КП+силібор	2,04±0,09**	4,23±0,12	2,34±0,11**	4,99±0,15**	2,04±0,08**	5,67±0,17**
КП+ГЕГШ	2,08±0,08**	4,30±0,14	2,45±0,09**	4,80±0,24**	1,98±0,09**	5,86±0,23**

Примітка. Тут і в таблицях 2–5: * – достовірні зміни між показниками контрольних та уражених парацетамолом тварин; ** – достовірні зміни між показниками уражених парацетамолом та лікованих щурів.

Таблиця 2 – Активність аспартатамінотрансферази в сироватці крові (мкмоль/л·год) та печінці (мкмоль/кг·год) щурів, уражених парацетамолом, і після застосування екстракту грибів шиїтаке ($M \pm m$, $n=60$)

Група тварин	Показник					
	3-тя доба		7-ма доба		10-та доба	
	кров	печінка	кров	печінка	кров	печінка
ІК	0,99±0,06	3,82±0,10	0,99±0,06	3,82±0,10	0,99±0,06	3,82±0,10
КП	2,51±0,12*	2,96±0,16*	3,23±0,14*	2,63±0,11*	3,09±0,10*	2,40±0,10*
КП+силібор	2,28±0,08	2,89±0,07	2,08±0,07**	3,06±0,09**	1,78±0,11**	3,06±0,13**
КП+ГЕГШ	2,36±0,08**	2,98±0,12	2,02±0,11**	3,17±0,10**	1,64±0,11**	3,31±0,10**

Таблиця 3 – Активність гамма-глутамілтранспептидази в сироватці крові (мккат/л) та печінці (мккат/кг) щурів, уражених парацетамолом, і після застосування екстракту грибів шиїтаке ($M \pm m$, $n=60$)

Група тварин	Показник					
	3-тя доба		7-ма доба		10-та доба	
	кров	печінка	кров	печінка	кров	печінка
ІК	1,04±0,03	1,35±0,04	1,04±0,03	1,35±0,04	1,04±0,03	1,35±0,04
КП	1,59±0,04*	1,05±0,05*	1,70±0,04*	0,96±0,04**	1,63±0,03*	0,99±0,11*
КП+силібор	1,40±0,03	1,10±0,05	1,46±0,04**	1,22±0,02**	1,28±0,02**	1,28±0,02**
КП+ГЕГШ	1,36±0,05**	1,09±0,04	1,39±0,03**	1,24±0,03**	1,27±0,03**	1,30±0,03**

Під час дослідження активності ЛФ, яка є маркерним для печінки ферментом, встановлено, що в сироватці крові щурів з парацетамоловим гепатитом вона зросла, порівняно з контролем, в 1,5, 1,6 та 1,6 рази на 3-тю, 7-му і 10-ту доби експерименту відповідно. Однією з причин високої активності ЛФ у сироватці крові може бути розвиток запальних процесів у печінці. Після корекції ГЕГШ активність ферменту на 3-тю, 7-му і 10-ту доби дослідження знизилась, відповідно, на 10, 21 та 27 % відносно уражених тварин (табл. 4).

Відмічено достовірне зниження ($p \leq 0,05$) активності ЛФ у печінці щурів після потрапляння до організму токсичного агента у всі терміни дослідження. До кінця експерименту активність ферменту знизилась в 1,6 рази щодо групи ІК.

Використання ГЕГШ та препарату порівняння "Силібор" позитивно вплинуло на цей показник. Введення їх в уражений організм супроводжувалось достовірним підвищенням активності ЛФ у печінці уражених щурів уже на 3-тю добу експерименту.

Результати вивчення рівня активності трансаміназ свідчать про те, що при парацетамоловому ураженні відбувається не тільки uszkodження зовнішніх мембран гепатоцитів (підвищення

активності цитоплазматичного ферменту – АЛТ), а і глибокий некроз гепатоцитів (зростання активності АсАТ, який має мітохондріально-цитоплазматичну локалізацію) [20].

Отже, вивчення активності мембранозалежних ферментів та маркерів запального процесу в печінці зумовило подальше дослідження функціонального стану цього органу. Доцільним було визначити тимолову пробу в сироватці крові тварин, яких піддавали токсичному впливу парацетамолу, та виявити ефективність від застосування коригувальних чинників щодо даного показника.

Тимолова проба відображає кількість білково-ліпідних комплексів, що не знешкоджені печінкою, тобто її загальну детоксикаційну функцію.

В умовах нашого експерименту встановлено збільшення показника тимолової проби в сироватці крові уражених тварин у 2,9, 3,2 та 3,4 рази на 3-тю, 7-му і 10-ту доби дослідження відповідно порівняно з групою ІК (табл. 5).

У щурів, яким проводили корекцію ГЕГШ, показник тимолової проби зменшився в 1,7, 2,0 та 2,3 рази на 3-тю, 7-му і 10-ту доби експерименту відповідно щодо рівня уражених тварин. Препарат порівняння також позитивно впливав на цей показник, достовірно знижуючи його.

Таблиця 4 – Активність лужної фосфатази в сироватці крові (нмоль/л) та печінці (нмоль/кг) щурів, уражених парацетамолом, і після застосування екстракту грибів шиїтаке ($M \pm m$, $n=60$)

Група тварин	Показник					
	3-тя доба		7-ма доба		10-та доба	
	кров	печінка	кров	печінка	кров	печінка
ІК	12,47±0,28	17,26±0,18	12,47±0,28	17,26±0,18	12,47±0,28	17,26±0,18
КП	18,64±0,22*	12,08±0,36*	20,30±0,36*	11,42±0,29*	20,91±0,31*	11,04±0,28*
КП+силібор	17,32±0,20**	14,68±0,26**	16,73±0,18**	15,53±0,24**	15,55±0,22**	16,00±0,10**
КП+ГЕГШ	16,80±0,18**	14,15±0,22**	16,07±0,20**	14,92±0,27**	15,36±0,17**	15,78±0,33**

Таблиця 5 – Величина тимолової проби в сироватці крові (ОД) щурів, уражених парацетамолом, і після застосування екстракту грибів шиїтаке ($M \pm m$, $n=60$)

Група тварин	Показник		
	3-тя доба	7-ма доба	10-та доба
ІК	0,94±0,03	0,94±0,03	0,94±0,03
КП	2,75±0,15*	3,05±0,09*	3,19±0,11*
КП+силібор	1,73±0,05**	1,64±0,05**	1,62±0,03**
КП+ГЕГШ	1,60±0,04**	1,51±0,07**	1,39±0,06**

Отже, проведені дослідження підтвердили позитивний вплив екстракту грибів шиїтаке на показники структурно-функціонального стану печінки, що свідчить про гепато- та цитопротекторні властивості цього фармакологічного препарату, які можуть проявитися за рахунок БАР, наявних у досліджуваних грибах.

ВИСНОВКИ. 1. Встановлено, що за умов ураження щурів токсичними дозами парацетамолу розвивається гострий запальний процес у печінці, що супроводжується підвищенням активності в сироватці крові індикаторів цитолізу – аланін- та аспартатамінотрансфераз, гамма-глутамілтранспептидази і лужної фосфатази, а також збільшенням величини тимолової проби.

У печінці тварин із парацетамоловим гепатитом у всі терміни дослідження знижується активність мембранозалежних ензимів.

2. Густий екстракт грибів шиїтаке сприяє зменшенню ознак ураження печінки, що відмічають за умов експериментального парацетамолового гепатиту. Це підтверджується позитивним впливом екстракту на активність ензимів, зокрема амінотрансфераз, гамма-глутамілтранспептидази та лужної фосфатази, що вказує на відновлення проникності плазматичних мембран гепатоцитів. Після застосування екстракту відзначають достовірне зниження величини тимолової проби. Це може бути прогностичним тестом на відновлення функціонального стану печінки за умов її токсичного ураження.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Калько К. О. Циркадіанна залежність гепатопротекторної активності антраю на моделі гострого парацетамолового гепатиту у щурів / К. О. Калько, С. М. Дроговоз // Фармакологія та лікар. токсикологія. – 2017. – № 2 (54). – С. 62–68.
2. Циркадіанні особливості антиоксидантних та мембранопротекторних властивостей глутаргіну в умовах гострого хронодетермінованого парацетамолового гепатиту / К. О. Калько, С. М. Дроговоз, О. О. Койро [та ін.] // Клініч. фармація. – 2017. – № 2 (21). – С. 46–52.
3. Волошина Н. Б. Фульмінантний парацетамоловий гепатит / Н. Б. Волошина, М. Ф. Осипенко, Н. В. Литвинова // Експерим. і клініч. гастроентерологія. – 2016. – № 9. – С. 103–106.
4. Shabat Y. Alpha-1 anti-trypsin exerts a hepatoprotective effect on immune-mediated hepatitis and acetaminophen-induced liver injury / Y. Shabat, A. B. Ya'acov, Y. Ilan // Journal of Clinical and translational hepatology. – 2018. – No. 6 (4). – P. 345–349. [PubMed].
5. Вашкеба-Бітлер Е. М. Дослідження антиоксидантних властивостей екстракту з листя хрину звичайного в умовах парацетамолового гепатиту / Е. М. Вашкеба-Бітлер // Вісн. проблем біології і медицини. – 2014. – № 4 (4). – С. 58–62.
6. Гриби як перспективна сировина для застосування в медицині / В. С. Кисличенко, Т. П. Гарник, І. О. Журавель [та ін.] // Фітотерапія. Часопис. – 2013. – № 1. – С. 31–35.
7. Выявление противоопухолевой активности грибоного мицелия и плодовых тел базидиальных грибов / Е. Ветчинкина, А. А. Широков, А. Б. Бучарская [и др.] // Успехи мед. микологии. – 2015. – № 14 (14). – С. 462–471.
8. Дослідження специфічної активності та антимікробної дії порошку гриба шиїтаке (*Lentinus edodes*) /

Л. О. Бобрицька, Н. В. Попова, Т. П. Солодченко [та ін.] // Annals of Mechnikov Institute. – 2013. – № 4. – С. 88–91.

9. Экспериментальное изучение действия *Lentinus Edodes* (Шиитаке) на рост опухоли у мышей на моделях трансплантационного и химического канцерогенеза / В. П. Дерягина, Н. И. Рыжова, А. Н. Разин [и др.] // Росс. онкол. журн. – 2009. – № (1). – С. 33–37.

10. Ильинских Н. Н. Антимутагенная активность экстрактов из мицелия грибов шиитаке (*Lentinula Edodes*) при воздействии противоопухолевого препарата адриамицина на культуру лимфоцитов человека / Н. Н. Ильинских, Е. Н. Ильинских, Л. Б. Глухова // Успехи мед. микологии. – 2015. – № 14 (14). – С. 423–427.

11. Реакція органів імунної системи на дію екстрактів мицелію і культуральної рідини базидієвих грибів *Ganoderma lucidum* та *Leucoagaricus macrorrhizus* in vivo / В. М. Святецька, В. В. Позур, Р. С. Довгий [та ін.] // Вісн. проблем біології та медицини. – 2011. – 3 (86), вип. 2. – С. 30–34.

12. Effect of medicinal mushrooms on blood cells under conditions of diabetes mellitus / T. Vitak, B. Yurkiv, S. Wasser [et al.] // World Journal of Diabetes. – 2017. – No. 8 (5). – P. 187–201.

13. Антимикробная активность и стабильность сока гриба шиитаке (*Lentinus edodes*) при длительном хранении / О. Ю. Кузнецов, Е. В. Милькова, А. Е. Соснина [и др.] // Вестн. Ивановской медицинской академии. – 2010. – № 15 (3). – С. 69–75.

14. Gross D. Ethics in animal-based research / D. Gross, R. Tolba // Eur. Surg. Res. – 2015. – 55, No. 1–2. – P. 43–57. [PubMed].

15. Tarrant J. Use of optimized aminotransferase methods in regulated preclinical studies / J. Tarrant, D. Meyer, P. Katavolos // Vet. Clin. Pathol. – 2013. – No. 42 (4). – P. 535–538. doi: 10.1111/vcp.12082. [PubMed].

16. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике / В. С. Камышников. – М. : МЕДпресс-информ, 2009. – 43 с.

17. Гжегоцький М. Р. Система крові. Фізіологічні та клінічні основи / М. Р. Гжегоцький, О. С. Заячківська. – Львів : Світ, 2001. – 173 с.

18. Шеламова М. А. Статистический анализ медико-биологических данных с использованием программы EXCEL / М. А. Шеламова, Н. И. Инсарова, В. Г. Лещенко. – Минск : БГМУ, 2010. – 96 с.

19. Citation bias favoring statistically significant studies was present in medical research / A. S. Jannot, T. Agoritsas, A. Gayet-Ageron [et al.] // *J. Clin. Epidemiol.* – 2013. – No. 66 (3). – P. 296–301. doi:10.1016/j.jclinepi.2012.09.015. [PubMed].

20. Янович Д. О. Біотрансформація ксенобіотиків і механізми її регуляції / Д. О. Янович, Н. Є. Янович // *Наук. вісн. ЛНУВМБТ імені С. З. Гжицького.* – 2011. – **13**, № 2 (48), ч. 2. – С. 305–311.

REFERENCES

1. Kalko, K.O., & Drohovor, S.M. (2017). Tsykadianna zalezhnist hepatoprotektoornoj aktyvnosti antraliu na modeli hostroho parasetamolovoho hepattytu u shchuriv [Circadian dependence of antral hepatoprotective activity on a model of acute paracetamol hepatitis in rats]. *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia – Pharmacology and Drug Toxicology*, 2 (54), 62-68 [in Ukrainian].

2. Kalko, K.O., Drohovor, S.M., & Koירו, O.O. (2017). Tsykadianni osoblyvosti antyoksydantnykh ta membranooprotektoornykh vlastyvostei hlutarhinu v umovakh khronodeterminovanoho parasetamolovoho hepattytu [Circadian features of antioxidant and membrane-protective properties of glutargin in conditions of acute chronodeterminic paracetamol hepatitis]. *Klinichna farmatsiia – Clinical Pharmacy*, 2 (21), 46-52 [in Ukrainian].

3. Voloshina, N.B., Osipenko, M.F., & Litvinova, N.V. (2016). Fulminantnyy parasetamolovyy gepatit [Fulminant paracetamol hepatitis]. *Eksperymentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya – Experimental and Clinical Gastroenterology*, 9, 103-106 [in Russian].

4. Shabat, Y., Ya'acov, A. B., Ilan, Y. (2018). Alpha-1 anti-trypsin exerts a hepatoprotective effect on immune-mediated hepatitis and acetaminophen-induced liver injury. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, 6 (4), 345-349.

5. Vashkeba-Bitler, E.M. (2014). Doslidzhennia antyoksydantnykh vlastyvostei ekstraktu z lystia khirinu zvychainoho v umovakh parasetamolovoho hepattytu [Investigation of antioxidant properties of horseradish extract in paracetamol hepatitis conditions]. *Visnyk problem biolohii i medytsyny – Bulletin of Problems of Biology and Medicine*, 4 (4), 58-62 [in Ukrainian].

6. Kyslichenko, V.S., Harnyk, T.P., & Zhuravel, I.O. (2013). Hryby yak perspektyvna syrovuna dlia zastosuvannia v medytsyni [Mushrooms as a promising raw material for use in medicine]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 1, 31-35 [in Ukrainian].

7. Vyetchinkina, Ye., Shyrokov, A.A., & Bucharskaya, A.B. (2015). Vyyavlyeniye protivoopukholyevoy aktivnosti gribnoho mitseliya i plodovykh tyel gribov [Detection of antitumor activity of fungal mycelium and fruit bodies of basidiomycetes]. *Uspyekhi myeditsynskoy*

mikologii – Advances in Medical Mycology, 14 (14), 462-471 [in Russian].

8. Bobrytska, L.O., Popova H.V., & Solodchenko, T.P. (2013). Doslidzhennia spetsyfichnoi aktyvnosti ta antymikrobnoi dii poroshku hryba shyitake (Lentinus edodes) [Study of the specific activity and antimicrobial action of shiitake mushroom powder (Lentinus edodes)]. *Annals of Mechnikov Institute*, 4, 88-91 [in Ukrainian].

9. Deryagina, V.P., Ryzhova, N.I., & Razin, A.N. (2009). Ekspyerymentalnoye izucheniye dyeystviya Lentinus Edodes (Shiitake) na rost opukholi u myshey na modelyakh transplantatsionnoho i khimicheskogo kantserogenyeza [An experimental study of the effect of Lentinus Edodes (Shiitake) on tumor growth in mice using models of transplantation and chemical carcinogenesis]. *Rossiyskiy onkologicheskii zhurnal – Russian Oncology Journal*, 1, 33-37 [in Russian].

10. Ilyinskikh, N.N., Ilyinskikh, Ye.N., & Glukhova, L.B. (2015). Antimutagenyynaya aktivnost ekstraktov iz mitseliya gribov shiitake (Lentinula Edodes) pri vozdeystvii protivoopukholyevoho preparata adriamitsina na kulturu limfotsytov chyeloveka [Antimutagenic activity of extracts of shiitake mushroom mycelium (Lentinula Edodes) under the action of anticancer drug adriamycin on culture of human lymphocytes]. *Uspyekhi meditsynskoy mikologii – Advances in Medical Mycology*, 14 (14), 423-427 [in Russian].

11. Sviatetska, V.M., Pozur, V.V., & Dovhyi R.S. (2011). Reaktsiia orhaniv imunnoi systemy na diii ekstraktiv mitheliu i kulturalnoyi ridyny hrybiv Ganoderma lucidum ta Leucoagaricus macrorhizus in vivo [Response of the organs of the immune system to the action of mycelium extracts and the culture fluid of the basidium fungi Ganoderma lucidum and Leucoagaricus macrorhizus in vivo]. *Visnyk problem biolohii ta medytsyny – Bulletin of Problems of Biology and Medicine*, 2, 3 (86), 30-34 [in Ukrainian].

12. Vitak, T., Yurkiv, B., & Wasser, S. (2017). Effect of medicinal mushrooms on blood cells under conditions of diabetes mellitus. *World Journal of Diabetes*, 8 (5), 187-201.

13. Kuznyetsov, O.Yu., Milkova, Ye.V., & Sosnina, A.Ye. (2010). Antimikrobnaya aktivnost i stabilnost

soka griba shiitake (*Lentinus edodes*) pri dlitel'nom khraneni [Antimicrobial activity and stability of shiitake mushroom juice (*Lentinus edodes*) during prolonged storage]. *Vestnik Ivanovskoy meditsinskoy akademii – Bulletin of the Ivanovo Medical Academy*, 15 (3), 69-75 [in Russian].

14. Gross, D., & Tolba, R. (2015). Ethics in animal-based research. *Eur. Surg. Res.*, 55, 1-2, 43-57. [PubMed].

15. Tarrant, J., Meyer, D., & Katavolos, P. (2013). Use of optimized aminotransferase methods in regulated preclinical studies. *Vet. Clin. Pathol.*, 42 (4), 535-538. doi: 10.1111/vcp.12082. [PubMed].

16. Kamyshnikov, V.S. (2009). *Spravochnik po kliniko-biokhimiicheskim isslyedovaniyam i laboratornoy diagnostike [Handbook of clinical and biochemical research and laboratory diagnostics]*. Moscow: MEDpress-inform [in Russian].

17. Hzhhehotskiy, M.R., & Zaiachkivska, O.S. (2001). *Systema krovi. Fiziologichni ta klinichni osnovy [The blood*

system. Physiological and clinical basis]. Lviv: Svit [in Ukrainian].

18. Shelamova, M.A., Insarova, N.I., & Lyeshchyenko, V.G. (2010). *Statisticheskiy analiz mediko-biologicheskikh dannykh s ispolzovaniyem programmy EXCEL [Statistical analysis of biomedical data using the EXCEL program]*. Minsk: BGMU [in Russian].

19. Jannot, A.S., Agoritsas, T., & Gayet-Ageron, A. (2013). Citation bias favoring statistically significant studies was present in medical research. *J. Clin. Epidemiol.*, 66 (3), 296-301. doi:10.1016/j.jclinepi.2012.09.015. [PubMed].

20. Yanovych, D.O., & Yanovych, N.Ye. (2011). *Biotransformatsiia ksenobiotykv i mekhanizmy yii rehlatsii [Biotransformation of xenobiotics and mechanisms of its regulation]*. *Naukovyi visnyk LNUVMBT imeni S.Z. Hzhzhtskoho – Scientific Bulletin of the S. Z. Hzhzhtskyi Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnology*, 13, 2 (48), 2, 305-311 [in Ukrainian].

И. И. Герасимец, Л. С. Фира, И. И. Медвидь

ТЕРНОПОЛЬСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И. Я. ГОРБАЧЕВСКОГО
МОЗ УКРАИНЫ

ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ ГУСТОГО ЭКСТРАКТА ГРИБОВ ШИИТАКЕ

Резюме

Вступление. В статье рассмотрены вопросы относительно определения динамики лабораторных показателей в сыворотке крови и гомогенате печени крыс, пораженных парацетамолом, и после коррекции густым экстрактом грибов шиитаке.

Цель исследования – изучить гепатопротекторные свойства густого экстракта грибов шиитаке в эксперименте на крысах с моделируемым парацетамоловым гепатитом.

Методы исследования. Исследования проводили на белых крысах-самцах. Животных разделили на 10 групп, каждая из которых включала 6 крыс. Острый гепатит моделировали путем введения парацетамола интрагастрально в дозе 1250 мг/кг 1 раз в сутки (в течение 2-х суток) в виде суспензии в 2 % растворе крахмального геля. Для коррекции токсического поражения применяли густой экстракт грибов шиитаке, который вводили интрагастрально за 2 ч до введения парацетамола и ежедневно после поражения в дозе 150 мг/кг массы тела. Препарат сравнения "Силибор" вводили по той же схеме, что и экстракт грибов шиитаке, в дозе 20 мг/кг массы тела животного. На 3-и, 7-е и 10-е сутки от начала поражения проводили эвтаназию крыс с использованием барбамилла натрия. Исследованиям подвергали гомогенат печени и сыворотку крови. Степень цитолиза гепатоцитов после введения корректирующих факторов оценивали по активности аланин- и аспаратаминотрансфераз, гамма-глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы и величине тимоловой пробы.

Результаты и обсуждение. Выявлено выраженный цитолиз гепатоцитов после введения крысам токсиканта на основе исследования активности аминотрансфераз, гамма-глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы и величины тимоловой пробы. Применение густого экстракта грибов шиитаке способствовало нормализации исследуемых показателей, что свидетельствовало о гепато- и цитопротекторных свойствах этого фармакологического препарата.

Выводы. Полученные результаты подтверждают нарушение структурно-функциональной целостности печени, формирование явлений цитолиза и холестаза в печени после поражения крыс токсическими дозами парацетамола. Выявлено положительное влияние густого экстракта грибов шиитаке на динамику лабораторных показателей в сыворотке крови и гомогенате печени животных в условиях смоделированного парацетамолового гепатита.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: грибы шиитаке; парацетамол; гепатит; густой экстракт; гепатопротекторные свойства.

RESEARCH OF THE SHIITAKE MUSHROOMS THICK EXTRACT HEPATOPROTECTIVE PROPERTIES

Summary

Introduction. The article discusses the issues of determining the dynamics of laboratory parameters in the blood serum and liver homogenate of rats affected by paracetamol and after correction with a thick extract from shiitake mushrooms.

The aim of the study – to investigate the hepatoprotective properties of the shiitake mushrooms dry extract in an experiment on rats with simulated paracetamol hepatitis.

Research Methods. Studies were conducted on white male rats. Animals were divided into 10 groups, each of which included 6 animals. Acute hepatitis was modeled by administering paracetamol intragastrically at a dose of 1250 mg/kg once a day (for 2 days) as a suspension in a 2 % starch gel solution. Correction of toxic damage was carried out with a thick extract of shiitake mushrooms, which was administered intragastrally 2 hours before administration of paracetamol and daily after the lesion at a dose of 150 mg/kg body weight. The comparison drug "Silbor" was administered according to the same scheme as the shiitake extract at a dose of 20 mg/kg of animal body weight. Rats were euthanized using sodium barbamil on the 3rd, 7th and 10th day from the onset of the lesion. The study subjected liver homogenate and blood serum. The degree of hepatocyte cytolysis was evaluated by the activity of alanine transaminase, aspartate aminotransferase, gamma glutamine transferase, alkaline phosphatase and the size of the thymol sample after the introduction of corrective factors.

Results and Discussion. Pronounced cytolysis of hepatocytes was revealed after administration of a toxicant to rats based on studies of the activity of aminotransferases, gamma-glutamyltranspeptidases, alkaline phosphatase and the size of the thymol sample. The use of a thick extract of shiitake mushrooms contributed to the normalization of the studied parameters, which indicates the hepato- and cytoprotective properties of this pharmacological drug.

Conclusions. The obtained results confirm a violation of the structural and functional integrity of the liver, the formation of the phenomena of cytolysis and cholestasis in the liver after damage to rats with toxic doses of paracetamol. A positive effect of a thick extract of shiitake mushrooms on the dynamics of laboratory parameters in the blood serum and rat liver homogenate was revealed under conditions of simulated paracetamol hepatitis.

KEY WORDS: shiitake mushrooms; paracetamol; hepatitis; thick extract; hepatoprotective properties.

Отримано 30.10.19

Адреса для листування: І. І. Герасимець, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, майдан Волі, 1, Тернопіль, 46001, Україна, e-mail: herasymets@tdmu.edu.ua.