



Вплив засобу Панкрео-Плант на гістологічні показники печінки за умов гострого токсичного гепатиту

Л. М. Трутаєва^{1b*}

Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Токсичні ураження печінки є найбільш проблемними для фармакотерапії та, відповідно, нормалізації стану пацієнта. Найчастіші гепатотоксини – алкоголь, ліки, побутові та промислові токсини, дія яких на печінку призводить до розвитку некрозу гепатоцитів. Особливістю лікарського токсичного гепатиту є широкий спектр клінічних проявів, відсутність однозначних методів діагностики захворювань, нерідко поганий прогноз, що робить його однією з найскладніших проблем у клінічній практиці. Перспективним лікарським засобом для терапії токсичних уражень печінки можна вважати багатокомпонентний рослинний засіб, який вітчизняний виробник випускає у формі дієтичної добавки.

Мета роботи – дослідити вплив рослинного засобу Панкрео-Плант на гістологічну структуру печінки щурів в умовах підгострої етанол-тетрахлорметанової інтоксикації.

Матеріали та методи. Сформували модель отруєння та дослідили зразки печінки білих нелінійних щурів. Мікропрепарати вивчали під світловим мікроскопом Granum, мікроскопічні зображення робили цифровою камерою Granum DCM 310. Фотознімки опрацювали на комп'ютері за допомогою програми Toup View.

Результати. Дослідили мікропрепарати, що отримані зі зразків печінки щурів за умов підгострої етанол-тетрахлорметанової інтоксикації. Доведено, що засіб Панкрео-Плант сприяє зменшенню некротичних проявів, гідропічної дистрофії гепатоцитів, проявів стеатозу й ознак запалення, стимулює вуглеводний обмін у гепатоцитах, поліпшує регенераторні прояви.

Висновки. Встановили, що досліджуваний засіб на основі лікарської рослинної сировини за умови використання моделі підгострої етанол-тетрахлорметанової інтоксикації має виразну гепатопротекторну дію, нормалізує гістологічну структуру гепатоцитів, відновлює процеси накопичення глікогену, запобігає розвитку жирової дистрофії печінки.

Ключові слова: захворювання печінки, гепатит, лікарська рослинна сировина, моделювання, дослідження на тваринах.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2021. Т. 14, № 3(37). С. 328–335

Influence of Pancreo-Plant on the histological parameters of the liver in conditions of acute toxic hepatitis

L. M. Trutaieva

Toxic liver damage is the most problematic for pharmacotherapy and, accordingly, the normalization of the patient's condition. Most often, hepatotoxins include alcohol, drugs, household and industrial toxins, the effect of which on the liver leads to the development of hepatocyte necrosis. The peculiarity of drug toxic hepatitis is a wide range of clinical manifestations, the absence of unambiguous diagnostic methods, frequent poor prognosis, which makes toxic hepatitis one of the most difficult problems in clinical practice. A promising drug for the treatment of toxic liver damage is a multicomponent herbal remedy, which is currently produced by a domestic manufacturer in the form of a dietary supplement.

The aim of the work is to study the effect of the herbal remedy Pancreo-Plant on the histological structure of the liver of rats, under conditions of subacute ethanol-tetrachloromethane intoxication.

Materials and methods. A model of poisoning was formed and liver samples from nonlinear white rats were examined. The slides were examined under the light microscope Granum, photographing of microscopic images was carried out with Granum DCM 310 digital video camera. The photographs were processed on a computer using the Toup View program.

Results. Micropreparations obtained from liver samples of rats under the condition of subacute ethanol-tetrachloromethane intoxication, were investigated. It has been proven that Pancreo-Plant helps to reduce necrotic manifestations, hydropic degeneration of hepatocytes, manifestations of steatosis, and signs of inflammation; it also stimulates carbohydrate metabolism in hepatocytes and improves regenerative manifestations.

Conclusions. It was found that the investigated agent based on medicinal plant materials, when using the model of subacute ethanol-tetrachloromethane intoxication, exhibits a significant hepatoprotective effect. It normalizes the histological structure of hepatocytes, restores the processes of glycogen accumulation, and prevents the development of fatty degeneration of the liver.

Key words: liver disease, hepatitis, medicinal plant materials, modeling, animal studies.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2021; 14 (3), 328–335

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/239497>

UDC 615.243/245:616.36-002-018-07

DOI: [10.14739/2409-2932.2021.3.239497](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.3.239497)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2021; 14 (3), 328–335

Key words: liver disease, hepatitis, medicinal plant materials, modeling, animal studies.

*E-mail: trutaieval@gmail.com

Received: 02.08.2021 // Revised: 19.08.2021 // Accepted: 27.08.2021

Влияние средства Панкрео-Плант на гистологические показатели печени в условиях острого токсического гепатита

Л. Н. Трутаева

Токсические поражения печени – наиболее проблемные для фармакотерапии и, соответственно, нормализации состояния пациента. Чаще всего гепатотоксинами являются алкоголь, лекарства, бытовые и промышленные токсины, действие которых на печень приводит к развитию некроза гепатоцитов. Особенность лекарственного токсического гепатита – широкий спектр клинических проявлений, отсутствие однозначных методов диагностики заболеваний, нередко плохой прогноз, что делает его одной из самых сложных проблем в клинической практике. Перспективным лекарственным средством для терапии токсических поражений печени можно считать многокомпонентное растительное средство, которое отечественный производитель выпускает в форме диетической добавки.

Цель работы – исследовать влияние растительного средства Панкрео-Плант на гистологическую структуру печени крыс в условиях подострой этанол-тетрахлорметановой интоксикации.

Материалы и методы. Сформировали модель отравления и исследовали образцы печени белых нелинейных крыс. Микропрепараты изучили под световым микроскопом Granum, микроскопические изображения сделали цифровой камерой Granum DCM 310. Фотографии обрабатывали на компьютере с помощью программы Tour View.

Результаты. Изучили микропрепараты, полученные из образцов печени крыс при условии подострой этанол-тетрахлорметановой интоксикации. Доказано, что средство Панкрео-Плант способствует уменьшению некротических проявлений, гидропической дистрофии гепатоцитов, проявлений стеатоза и признаков воспаления, стимулирует углеводный обмен в гепатоцитах, улучшает регенераторные проявления.

Выводы. Установлено, что исследуемое средство на основе лекарственного растительного сырья при использовании модели подострой этанол-тетрахлорметановой интоксикации проявляет значительное гепатопротекторное действие, нормализует гистологическую структуру гепатоцитов, восстанавливает процессы накопления гликогена, предотвращает развитие жировой дистрофии печени.

Ключевые слова: заболевания печени, гепатит, лекарственное растительное сырьё, моделирование, исследования на животных.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2021. Т. 14, № 3(37). С. 328–335

Токсичні ураження печінки є найбільш проблемними для фармакотерапії та, відповідно, нормалізації стану пацієнта. Найчастіші гепатотоксини – алкоголь, ліки, побутові та промислові токсини, дія яких на печінку призводить до розвитку некрозу гепатоцитів [1].

Особливість лікарського токсичного гепатиту, який реєструють у 10–20 зі 100 тисяч пацієнтів, – широкий спектр клінічних проявів, відсутність однозначних методів діагностики захворювань, нерідко поганий прогноз, що робить його однією з найскладніших проблем у клінічній практиці [2,3].

Токсичний гепатит у 2–5 % випадків – причина жовтяниці в госпіталізованих пацієнтів, що становить майже 10 % усіх випадків гострого гепатиту [4,5] та 11 % випадків гострої печінкової недостатності [6]. До 40 тисяч смертей на рік зумовлені лікарською токсичністю. Також вони можуть бути причиною хронічного ураження печінки та формування вираженого фіброзу/цирозу [7,8]. Тяжкість варіює від легкої до вкрай важкої, можливі летальні наслідки. У роботі Ghabril et al. [9] вивчено ступінь тяжкості ураження печінки від дії лікарських засобів у 542 випадках; зробили висновок, що в 60 % вони були легкими та помірними, 37 % – важкі, в 3 % – летальні.

Перспективним лікарським засобом для терапії токсичних уражень печінки можна вважати багатокомпонентний рослинний засіб Панкрео-Плант (виробництва ПАТ «ХФЗ «Червона Зірка», м. Харків), який рекомендований як дієтичний засіб для поліпшення роботи підшлункової залози та вперше пропонується як гепатопротектор. Засіб Панкрео-Плант містить стандартизовану лікарську рослину сировину: лопуха великого корінь, оману високого коріння, реп'яшка аптечного траву, деревію звичайного

траву, ромашки аптечної квітки, кульбаби лікарської корінь, козлятника лікарського траву. Спектр біологічно активних речовин з антиоксидантною, антигіпоксичною, антицитолітичною діями – теоретична передумова наявності в засобу гепатопротекторної дії за умов гострого токсичного ураження печінки.

Мета роботи

Дослідити вплив рослинного засобу Панкрео-Плант на гістологічну структуру печінки щурів в умовах підгострої етанол-тетрахлорметанової інтоксикації.

Матеріали і методи дослідження

Експерименти здійснили на 24 статевозрілих білих рандомбредних щурах, самцях і самках вагою 180,0–240,0 г; тварин отримали з віварію ЦНДЛ НФаУ. Перед експериментом тварин акліматизовано протягом 7 діб у кімнаті для випробувань із контрольованими параметрами мікроклімату: температура повітря +20–24 °С, відносна вологість 45–65 %, світловий режим 12 год день і 12 год ніч. Здійснювали провітрювання кімнати, стерилізацію повітря за допомогою кварцової лампи, дотримувалися інших санітарних норм відповідно до внутрішньої документації.

Щурів утримували в однакових умовах, на стандартному раціоні відповідно до санітарно-гігієнічних вимог у віварії ЦНДЛ НФаУ. Дослідження здійснили відповідно до національних «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001), що відповідають положенням «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986 р., зі змінами

1998 р.), наказу № 249 від 01.03.2012 р. «Про затвердження Порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах» [10]. Комісією з біоетики НФаУ не виявлено порушень морально-етичних норм під час здійснення науково-дослідної роботи.

Тварин поділили на 4 групи: 1 – інтактний контроль; 2 – контрольна патологія (КП); 3 – щури після профілактично-лікувального введення дієтичної добавки Панкрео-Плант; 4 – щури після препарату порівняння силімарин (торговельна назва Легалон).

Комбінований рослинний засіб Панкрео-Плант у дозі 72 мг/кг вводили експериментальним тваринам внутрішньошлунково в лікувально-профілактичному режимі протягом 7 діб, востаннє – за 40 хв до моделювання підгострого етанол-тетрахлорметанового (ТХМ) отруєння. Препарат порівняння силімарин (торговельна назва Легалон) вводили за аналогічною схемою в дозі 25 мг/кг, що відповідає максимальній терапевтичній дозі для людини 420 мг на добу (по 2 капсули, що містять 70 мг силімарину, тричі на добу) [11]. Перерахунок доз для щурів здійснили, враховуючи коефіцієнт видової чутливості.

Експериментальні дані опрацювали статистично, використавши t-критерій Стьюдента. Застосували програму статистичного аналізу AnalystSoft Inc., StatPlus, version 6 [12].

Підгостре етанол-тетрахлорметанове отруєння змоделювали за методичними рекомендаціями [13].

ТХМ вводили підшкірно у формі 50 % олійного розчину в дозі 0,4 мл/100 г маси тіла тварини; через 3 год – внутрішньошлунково 40 % етанол у дозі 1,3 мл/100 г маси. Процедуру повторювали протягом 4 діб. Дієтичну добавку Панкрео-Плант та Легалон вводили протягом 7 днів до початку введення ТХМ та етанолу, а також внутрішньошлунково за 1 годину до введення гепатотоксичних отрут протягом усього періоду отруєння щурів, через 72 години після в дозі 72 мг/кг і 25 мг/кг відповідно. З експерименту щурів виводили методом декапітації під легким хлороформним наркозом після останнього введення препаратів.

Досліджували зразки печінки білих нелінійних щурів після моделювання підгострого етанол-тетрахлорметанового отруєння в 4 групах. Зразки печінки (вилучені при аутопсії) фіксували в 10 % розчині формаліну, зневоднювали у спиртах зростаючої концентрації, заливали у парафін. Блоки різали на санному мікротомі МС-1. Зрізи з органів завтовшки 5–6 мкм для оглядової мікроскопії забарвлювали гематоксиліном та еозином. На зрізах печінки для виявлення глікогену виконували ШИК-реакцію за Мак-Манусом (контроль – амілаза слини). Додатково зразки печінки, фіксовані у формаліні, різали на мікротомі, що заморожує, забарвлювали суданом IV для ідентифікації загальних ліпідів [14,15].

Мікропрепарати вивчали під світловим мікроскопом Granum, мікроскопічні зображення фотографували цифровою камерою Granum DCM 310. Фотознімки опрацювали за допомогою програми TourView.

Таблиця 1. Напівкількісне оцінювання виразності патологічних змін у паренхімі печінки щурів після отруєння тетрахлорметаном і корекції засобом Панкрео-Плант, Ме (LQ; UQ)

Група щурів	Ознаки, бали			
	Некроз	Жирова дистрофія	Запальна реакція	Збереженість структури
Інтактний контроль	0	0	0	4,00
КП (ТХМ)	3,50	3,66	3,00	1,00
КП + Панкрео-Плант	2,00	2,66	2,50	2,08
КП + силімарин	3,00	2,83	2,66	2,50

Результати

Вживаність тварин в експериментальних групах становила 100 %. Підгострий етанол-тетрахлорметановий гепатит спричиняє суттєві деструктивні ушкодження гепатоцитів порівняно з групою інтактного контролю (рис. 1).

Після моделювання етанол-тетрахлорметанового гепатиту в усіх щурів визначили суттєві порушення гістологічної структури печінкової паренхіми всіх зон часточок. Патологічні зміни характеризувалися некрозом, гідропічною (балонною) та жировою дистрофією, циркуляторними розладами, запальною реакцією. Осередки некрозу мали перивенулярну локалізацію, їх виявили і в центральних збиральних, підчасточкових збиральних венах, і у венозних структурах портальних трактів. Зони некрозу широкі. Гепатоцити таких осередків були у стані так званої ацидофільної дегенерації – характеризувалися виразною еозинофільною цитоплазмою, ядрами з ознаками каріорексису, каріопікнозу, каріолізису, втратою чіткої клітинної мембрани. На відміну від інтактних щурів, у тварин групи контрольної патології зареєстрували порушення процесів накопичення глікогену та жирову дистрофію печінки (рис. 2, 3).

Результати напівкількісного оцінювання виразності патологічних змін у паренхімі печінки щурів після отруєння тетрахлорметаном і корекції засобом Панкрео-Плант наведені в таблиці 1.

Забарвлення реактивом Шиффа показало зменшення вмісту глікогену в цитоплазмі всіх дистрофічно змінених гепатоцитів різних зон часточок (виразне зменшення інтенсивності ШИК-реакції) та відсутність його у клітинах у стані некрозу (рис. 2б).

Поза ділянками некрозу в усіх щурів виявлена дифузна вакуольна дистрофія гепатоцитів із повною дезорганізацією балкової структури. Аналіз вакуольної дистрофії гепатоцитів показав поєднану гідропічну (балонну) та жирову дистрофію – у клітинах виявили і нерівні обриси, що заповнені рідиною, і чітко окреслені вакуолі. Ядра частини гепатоцитів мали ознаки каріолізису, часто зміщені на периферію. Нерідко цілісність клітин порушена (рис. 3а). Забарвлення суданом підтвердило наявність жирової дистрофії – цитоплазма переважної більшості клітин забарвлювалася в жовто-оранжевий колір. Стеатоз

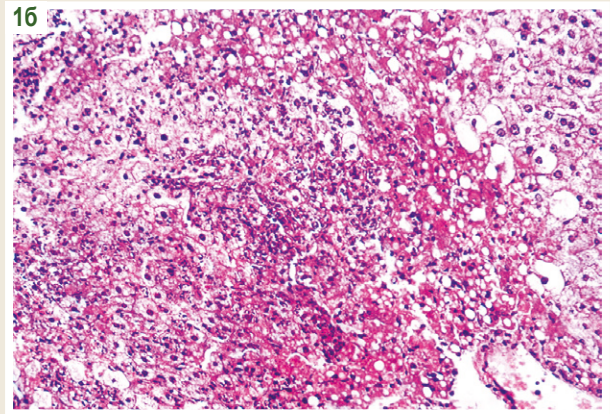
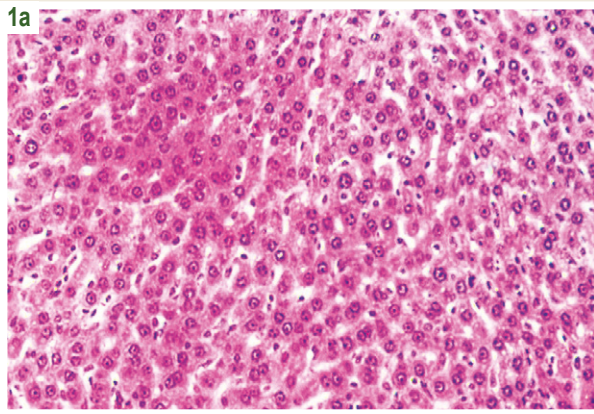


Рис. 1а. Печінка інтактного щура. Балковий рисунок не порушено, гепатоцити звичайної форми та розміру, синусоїдальні капіляри без змін. Забарвлення гематоксилином та еозином, $\times 200$. **16:** Печінка щура з етанол-тетрахлорметановим гепатитом. Ацидофільна дегенерація клітин, різна за виразністю інфільтрація клітинного детриту лімфоцитарними клітинами з домішкою нейтрофілів (обриси). Забарвлення гематоксилином та еозином, $\times 200$.

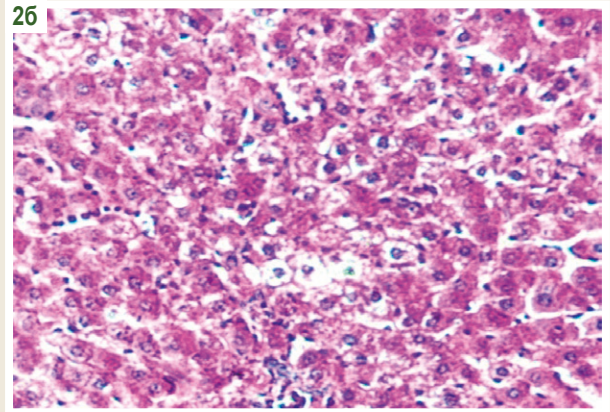
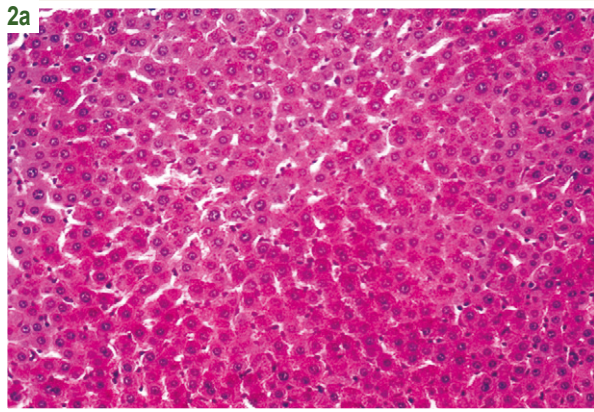


Рис. 2а. Печінка інтактного щура. Рівномірний розподіл гранул глікогену в цитоплазмі гепатоцитів. Забарвлення – ШИК-реакція за Мак-Манусом, гематоксилін, $\times 200$. **26:** Печінка щура з етанол-тетрахлорметановим гепатитом. Виразне зменшення інтенсивності ШИК-реакції в цитоплазмі дистрофічно змінених гепатоцитів, її відсутність в осередках некрозу. Забарвлення – ШИК-реакція за Мак-Манусом, гематоксилін, $\times 250$.

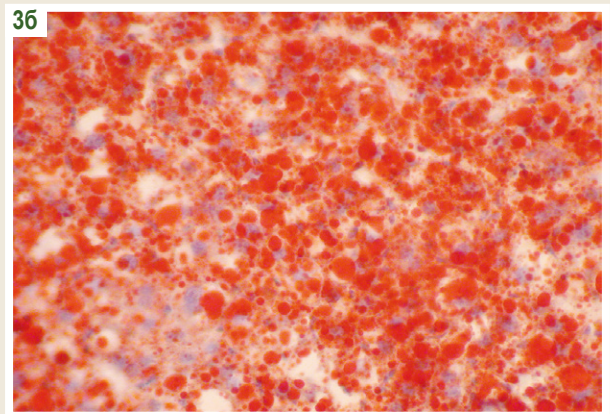
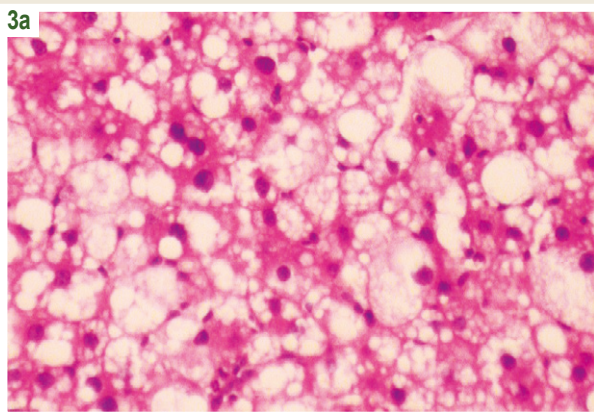


Рис. 3. Печінка щура з етанол-тетрахлорметановим гепатитом. **3а:** поєднання гідропічної (балонної) та жирової дистрофії ($\times 400$); забарвлення гематоксилином та еозином. **36:** жирові везикули у цитоплазмі клітин, жирові кісти; забарвлення – судан IV, гематоксилін, $\times 250$.

мав великокрапельний характер. Іноді вакуолі зливалися, утворюючи різного розміру кісти (рис. 3б). Жирові вакуолі не виявили тільки в гепатоцитах у стані некрозу.

Профілактично-лікувальне введення засобу Панкрео-Плант на тлі етанол-тетрахлорметанового гепатиту

зменшувало деструктивні явища в гепатоцитах. Не виявили ознаки прогресування патології, як-от появу мостоподібних некрозів. Некротичні зміни централобулярно та перипортально визначали тільки в окремих дрібних групах гепатоцитів (рис. 4).

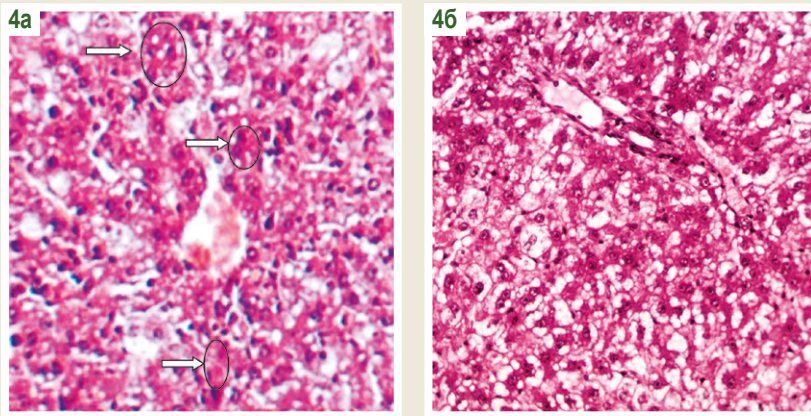


Рис. 4. Печінка щура після профілактично-лікувального введення засобу Панкрео-плант на тлі етанол-тетрахлорметанового гепатиту. Центролобулярна (а) і перипортальна (б) зона; часточки: дуже дрібні осередки (овали) або відсутність некрозу гепатоцитів. Гематоксилін та еозин, $\times 200$.

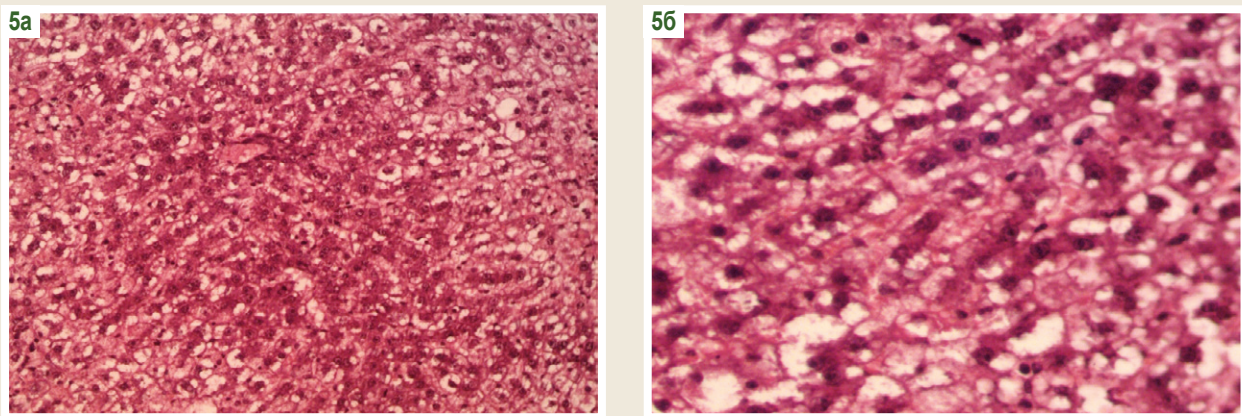


Рис. 5. Печінка щура після профілактично-лікувального введення засобу Панкрео-Плант на тлі етанол-тетрахлорметанового гепатиту. а,б: зменшення виразності гідропічної дистрофії гепатоцитів. Поява клітин, що зберігають наближені до норми морфологічні характеристики, відновлення радіальної спрямованості тяжів гепатоцитів. Забарвлення гематоксиліном та еозином, $\times 200$, $\times 250$.

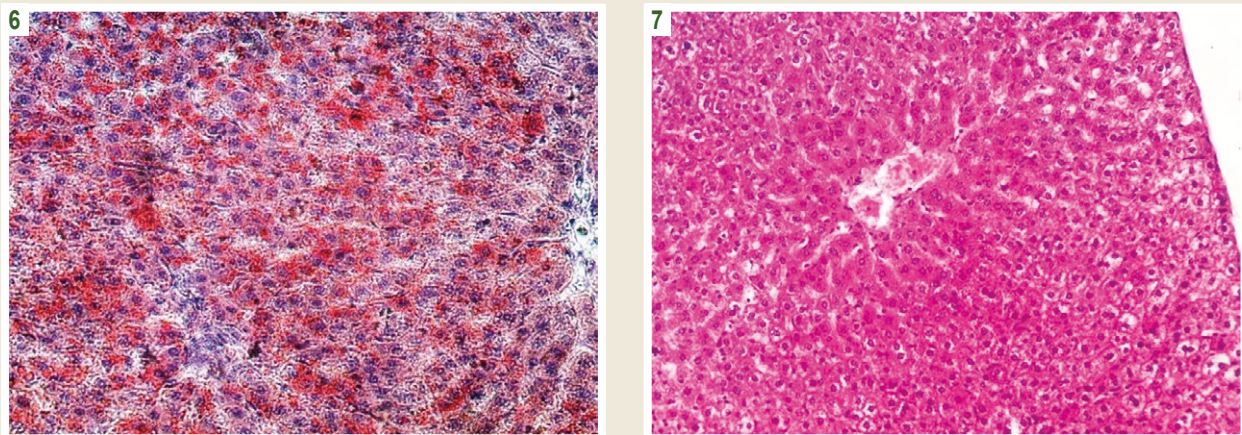


Рис. 6. Печінка щура після профілактично-лікувального введення засобу Панкрео-Плант на тлі етанол-тетрахлорметанового гепатиту. Мікрокрапельні жирові везикули в цитоплазмі гепатоцитів, відсутність жирових кіст. Забарвлення – судан IV, гематоксилін, $\times 200$.

Рис. 7. Печінка щура після профілактично-лікувального введення засобу Панкрео-Плант на тлі етанол-тетрахлорметанового гепатиту. Відновлення інтенсивності ШИК-реакції в гепатоцитах центральної та збільшення у клітинах перипортальної та проміжної зон часточок. Забарвлення – ШИК-реакція за Мак-Манусом, гематоксилін, $\times 200$.

Поза осередками некрозу в печінкових часточках зареєстрували вогнищеву вакуольну дистрофію гепатоцитів, але значно меншою була виразність гідропічної (балонної) дистрофії гепатоцитів (незважаючи на певне коливання вираженості цієї ознаки в різних шурів).

У всіх зонах часточок спостерігали появу клітин, які зберігали типову форму та розмір, візуально нормальні морфологічні характеристики ядра та цитоплазми. Виявили тяжі гепатоцитів, що відновлювали радіальну спрямованість (рис. 5). Відповідно, удвічі

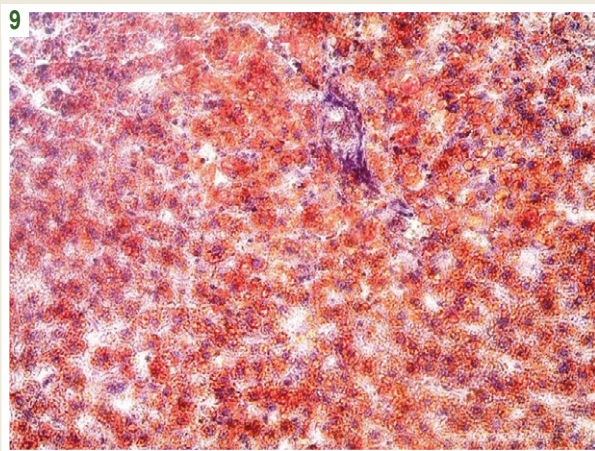
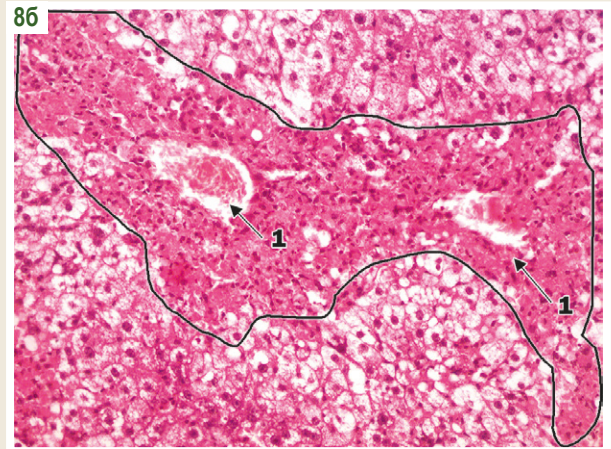
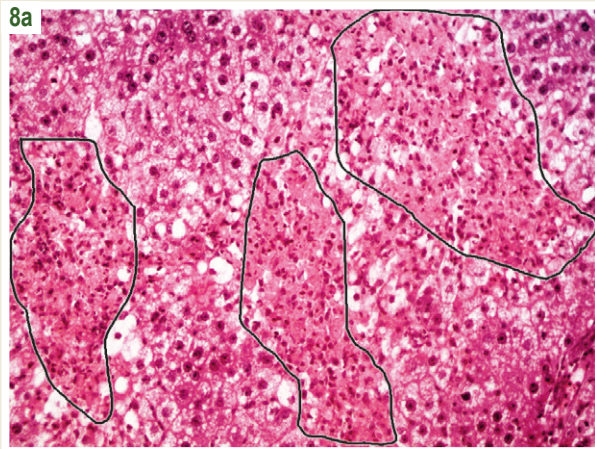


Рис. 8. Печінка щура після профілактично-лікувального введення препарату порівняння силімарин на тлі етанол-тетрахлорметанового гепатиту. **а:** численні відносно дрібні осередки некрозу, запальна клітинна інфільтрація осередків; **б:** мостоподібний некроз, що об'єднує кілька кровоносних судин (1). Забарвлення гематоксилином та еозином, $\times 200$.

Рис. 9. Печінка щура після профілактично-лікувального введення препарату порівняння силімарин на тлі етанол-тетрахлорметанового гепатиту. Середньокрапельна дифузна жирова дистрофія гепатоцитів із вогнищевими великокрапельними жировими везикулами. Забарвлення – судан IV, гематоксилін, $\times 250$.

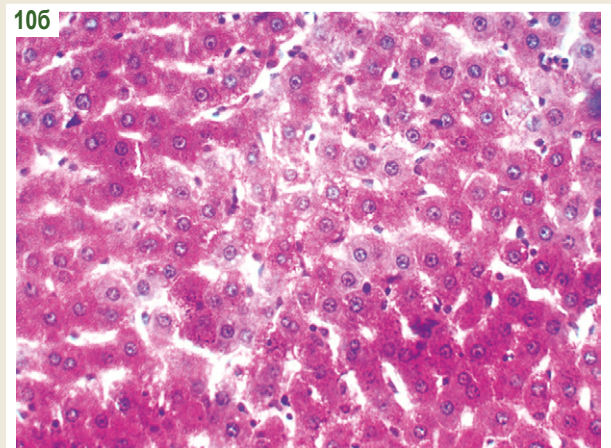
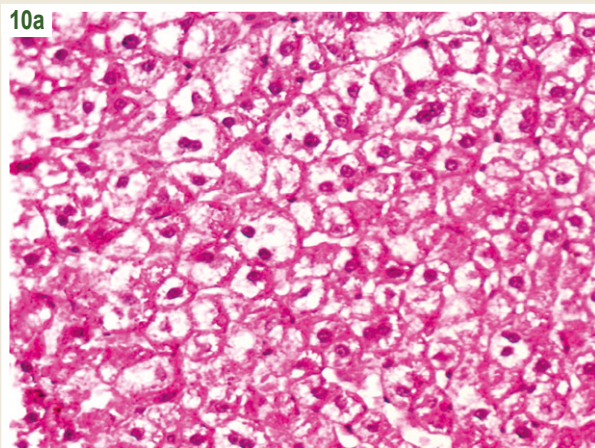


Рис. 10. Печінка щура після профілактично-лікувального введення препарату порівняння силімарин на тлі етанол-тетрахлорметанового гепатиту. Різна за виразністю забарвленість реактивом Шиффа цитоплазми гепатоцитів: майже відсутня (**а**), помірна (**б**). Забарвлення – ШИК-реакція за Мак-Манусом, гематоксилін, $\times 200$.

збільшеними були зони часточок зі збереженням рисунка паренхіми.

Введення засобу Панкрео-Плант зменшувало жирову дистрофію гепатоцитів. Жирові везикули мали здебільшого дрібний характер, не порушували цілісність клітин (*рис. 6*). У щурів, що отримували Панкрео-Плант, ШИК-реакція виразніша за таку у групі контрольної патології в цитоплазмі гепатоцитів проміжних і перипортальних зон; майже відповідала інтактному контролю в центролобулярних зонах часточок (*рис. 7*).

Препарат порівняння силімарин характеризувався менш виразною гепатопротекторною дією, що підтверджено гістологічними дослідженнями. Після аналогічного за схемою введення препарату порівняння силімарин у печінці всіх щурів спостерігали численні осередки некрозу різного розміру (ацидофільна дегенерація гепатоцитів) у перивенулярних і перипортальних зонах часточок, їхня лімфоїдна інфільтрація виразна. Майже в 50 % тварин виявили некротичні містки між різними судинними структурами (*рис. 8*).

У разі забарвлення суданом IV майже в усіх щурів виявили середньокрапельну дифузну жирову дистрофію гепатоцитів із вогнищевими великокрапельними жировими накопиченнями та невеликими кістами (рис. 9)

ШИК-реакція на ділянках з балонною дистрофією гепатоцитів майже відсутня, на інших ділянках вона зросла порівняно з контрольною патологією, однак слабша, ніж в інтактного контролю (рис. 10).

Обговорення

Підгостра етанол-тетрахлорметанова інтоксикація індукує в щурів істотні порушення гістологічної структури печінкової паренхіми. Патологічні зміни характеризувалися некрозом, балонною та жировою дистрофією гепатоцитів, циркуляторними розладами, запальною реакцією. Ця мікроскопічна картина відповідає стану гострого токсичного ураження органа.

Багатокомпонентний рослинний засіб Панкрео-Плант у разі профілактично-лікувального введення сприяє зменшенню виразності некротичних проявів, зменшенню гідропічної (балонної) дистрофії гепатоцитів, проявів стеатозу й ознак запалення. Введення Панкрео-Планту стимулює вуглеводний обмін у гепатоцитах, активізує регенераторні прояви. Це сприяє прискоренню процесів відновлення гепатоцитів, наближенню до нормальної структури печінкової паренхіми.

За силою гепатозахисного впливу засіб Панкрео-Плант ефективніший за препарат порівняння силімарин.

Виражену ефективність засобу Панкрео-Плант можна пояснити його полімодальною фармакологічною дією. Комбінований рослинний засіб Панкрео-Плант містить корінь лопуха великого (*Arctium lappa*), який має антиоксидантну, протизапальну дію, поліпшує вуглеводний обмін, знижує інсулінорезистентність [16]; коріння оману високого (*Inula helenium*), якому властиві антиоксидантний, протизапальний ефекти, спричиняє нормалізацію вуглеводного обміну [17]; траву реп'яшка аптечного (*Agrimonia eupatoria*), що характеризується антиоксидантною, антицитолітичною, антитоксичною активністю, сприяє нормалізації ліпідного обміну [18]; траву деревію звичайного (*Achillea millefolium*), який чинить антиоксидантний, антицитолітичний, гепатопротекторний ефекти [19,20]; квітки ромашки аптечної (*Matricaria chamomilla*) з її антиоксидантним, антицитолітичним, протизапальним, гепатопротекторним впливом [21]; коріння кульбаби лікарської (*Taraxacum officinale*), що має антиоксидантну, антицитолітичну, гепатопротекторну дію, сприяє нормалізації жовчоутворення та жовчовиділення [22]; траву козлятника лікарського (*Galega officinalis*), що характеризується антиоксидантною, імунокорегувальною активністю [23].

Висновки

1. Багатокомпонентний засіб Панкрео-Плант за умови підгострої етанол-тетрахлорметанової інтоксикації характеризується суттєвою гепатопротекторною дією,

нормалізує гістоструктуру гепатоцитів, відновлює процеси накопичення глікогену, запобігає розвитку жирової дистрофії печінки.

2. За гістологічними показниками, що вивчали, засіб Панкрео-Плант перевершує ефективність препарату порівняння силімарин. Це можна пояснити полімодальною фармакологічною дією багатокомпонентного рослинного засобу.

Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Національного фармацевтичного університету: «Фармакологічне вивчення біологічно активних речовин та лікарських засобів», № держреєстрації 0114U000956.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

Відомості про автора:

Трутаєва Л. М., аспірантка каф. клінічної фармакології, Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.
ORCID: [0000-0003-0164-373X](https://orcid.org/0000-0003-0164-373X)

Information about author:

Trutaieva L. M., Postgraduate Student of the Department of Clinical Pharmacology, Institute of Pharmacy Professionals Continuing Education, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Сведения об авторе:

Трутаева Л. Н., аспирант каф. клинической фармакологии, Институт повышения квалификации специалистов фармации, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Список літератури

- [1] Alcoholic disease: liver and beyond / A. Rocco, D. Compare, D. Angrisani et al. *World journal of gastroenterology*. 2014. Vol. 20, Iss. 40. P. 14652-14659. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i40.14652>
- [2] Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland / E. S. Björnsson, O. M. Bergmann, H. K. Björnsson et al. *Gastroenterology*. 2013. Vol. 144, Iss. 7. P. 1419-e20. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.02.006>
- [3] Oxidative stress/reactive metabolite gene expression signature in rat liver detects idiosyncratic hepatotoxicants / A. Leone, A. Nie, J. Brandon Parker et al. *Toxicology and applied pharmacology*. 2014. Vol. 275, Iss. 3. P. 189-197. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2014.01.017>
- [4] Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study / C. Sgro, F. Clinard, K. Ouazir et al. *Hepatology*. 2002. Vol. 36, Iss. 2. P. 451-455. <https://doi.org/10.1053/jhep.2002.34857>
- [5] Zimmerman H. J. Drug-induced liver disease. *Clinics in liver disease*. 2000. Vol. 4, Iss. 1. P. 73-vi. [https://doi.org/10.1016/s1089-3261\(05\)70097-0](https://doi.org/10.1016/s1089-3261(05)70097-0)
- [6] Risk of Acute Liver Failure in Patients With Drug-Induced Liver Injury: Evaluation of Hy's Law and a New Prognostic Model / V. Lo Re, 3rd, K. Haynes, K. A. Forde et al. *Clinical gastroenterology and hepatology*. 2015. Vol. 13, Iss. 13. P. 2360-2368. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.06.020>
- [7] Bunchorntavakul C., Reddy K. R. Review article: herbal and dietary supplement hepatotoxicity. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2013. Vol. 37, Iss. 1. P. 3-17. <https://doi.org/10.1111/apt.12109>
- [8] Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States / G. Ostapowicz, R. J. Fontana, F. V. Schiødt et al. *Annals of internal medicine*. 2002. Vol. 137, Iss. 12. P. 947-954. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-137-12-200212170-00007>
- [9] Drug-induced liver injury caused by intravenously administered medications: the Drug-induced Liver Injury Network experience / M. Ghabril, R. Fontana, D. Rockey et al. *Journal of clinical*

- gastroenterology*. 2013. Vol. 47, Iss. 6. P. 553-558. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e318276bf00>
- [10] Резников О. Г. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах. *Ендокринологія*. 2003. Т. 8, № 1. С. 142-145.
- [11] Легалон (Legalon). *Компендіум*. URL : <https://compendium.com.ua/dec/343618/>
- [12] AnalystSoft Inc., StatPlus : [програма статистичного аналізу]. Версія 6. AnalystSoft Inc. URL : <http://www.analystsoft.com/en/>
- [13] Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. реком. / ред. О. В. Стефанов. Київ : Авіцена, 2001. 527 с.
- [14] Меркулов Г. А. Курс патологистологической техники. Москва : Медицина, Ленингр. отд., 1969. 424 с.
- [15] Пирс Э. Гистохимия. Москва : Иностран. литература, 1962. 967 с.
- [16] *Arctium lappa* and *Arctium tomentosum*, Sources of *Arctii radix*: Comparison of Anti-Lipoxygenase and Antioxidant Activity as well as the Chemical Composition of Extracts from Aerial Parts and from Roots / W. Skowrońska, S. Granica, M. Dziedzic et al. *Plants*. 2021. Vol. 10, Iss. 1. P. 78. <https://doi.org/10.3390/plants10010078>
- [17] Total sesquiterpene lactones prepared from *Inula helenium* L. has potentials in prevention and therapy of rheumatoid arthritis / S. Gao, Q. Wang, X. H. Tian et al. *Journal of ethnopharmacology*. 2017. Vol. 196. P. 39-46. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.12.020>
- [18] *Agrimonia eupatoria* L. (Agrimony) Extract Alters Liver Health in Subjects with Elevated Alanine Transaminase Levels: A Controlled, Randomized, and Double-Blind Trial / Y. M. Cho, J. E. Kwon, M. Lee et al. *Journal of medicinal food*. 2018. Vol. 21, Iss. 3. P. 282-288. <https://doi.org/10.1089/jmf.2017.4054>
- [19] Mohammadhosseini M., Sarker S. D., Akbarzadeh A. Chemical composition of the essential oils and extracts of *Achillea* species and their biological activities: A review. *Journal of ethnopharmacology*. 2017. Vol. 199. P. 257-315. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.02.010>
- [20] Detailed Biological and Chemical Investigation of Sixteen *Achillea* Species' Essential Oils via Chemometric Approach / I. Yener, M. A. Yilmaz, O. T. Olmez et al. *Chemistry & biodiversity*. 2020. Vol. 17, Iss. 3. P. e1900484. <https://doi.org/10.1002/cbdv.201900484>
- [21] Chamomile (*Matricaria recutita* L.) and diabetes mellitus, current knowledge and the way forward: A systematic review / F. Hajizadeh-Sharafabad, P. Varshosaz, H. Jafari-Vayghan et al. *Complementary therapies in medicine*. 2020. Vol. 48. P. 102284. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2019.102284>
- [22] Comparison of Bioactive Phenolic Compounds and Antioxidant Activities of Different Parts of *Taraxacum mongolicum* / L. Duan, C. Zhang, Y. Zhao et al. *Molecules*. 2020. Vol. 25, Iss. 14. P. 3260. <https://doi.org/10.3390/molecules25143260>
- [23] Bailey C. J. Metformin: historical overview. *Diabetologia*. 2017. Vol. 60, Iss. 9. P. 1566-1576. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4318-z>
- [7] Bunchorntavakul, C., & Reddy, K. R. (2013). Review article: herbal and dietary supplement hepatotoxicity. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 37(1), 3-17. <https://doi.org/10.1111/apt.12109>
- [8] Ostapowicz, G., Fontana, R. J., Schiødt, F. V., Larson, A., Davern, T. J., Han, S. H., McCashland, T. M., Shakil, A. O., Hay, J. E., Hynan, L., Crippin, J. S., Blei, A. T., Samuel, G., Reisch, J., Lee, W. M., & U.S. Acute Liver Failure Study Group (2002). Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Annals of internal medicine*, 137(12), 947-954. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-137-12-200212170-00007>
- [9] Ghabril, M., Fontana, R., Rockey, D., Jiezhun, G., & Chalasani, N. (2013). Drug-induced liver injury caused by intravenously administered medications: the Drug-induced Liver Injury Network experience. *Journal of clinical gastroenterology*, 47(6), 553-558. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e318276bf00>
- [10] Rieznykov, O. H. (2003). Zahalni etychni pryntsyypy eksperymentiv na tvarynakh [General ethical principles of animal experiments]. *Endokrynolohiia*, 8(1), 142-145. [in Ukrainian].
- [11] Legalon (n.d.). *Compendium*. <https://compendium.com.ua/dec/343618/>
- [12] AnalystSoft Inc. (n.d.). *StatPlus* (Ver 6). <http://www.analystsoft.com/en/>
- [13] Stefanov O. V. (Ed.). (2001). Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv [Preclinical studies of drugs]. Kyiv: Avitsena [in Ukrainian].
- [14] Merkulov, G. A. (1969). *Kurs patologogistologicheskoi tekhniki* [Course of Histopathological Technique]. Moscow: Meditsina. [In Russian].
- [15] Pirs, E. (1962). *Gistokhimiya* [Histochemistry]. Moscow: Foreign literature [in Russian].
- [16] Skowrońska, W., Granica, S., Dziedzic, M., Kurkowiak, J., Ziąja, M., & Bazyłko, A. (2021). *Arctium lappa* and *Arctium tomentosum*, Sources of *Arctii radix*: Comparison of Anti-Lipoxygenase and Antioxidant Activity as well as the Chemical Composition of Extracts from Aerial Parts and from Roots. *Plants*, 10(1), 78. <https://doi.org/10.3390/plants10010078>
- [17] Gao, S., Wang, Q., Tian, X. H., Li, H. L., Shen, Y. H., Xu, X. K., Wu, G. Z., Hu, Z. L., & Zhang, W. D. (2017). Total sesquiterpene lactones prepared from *Inula helenium* L. has potentials in prevention and therapy of rheumatoid arthritis. *Journal of ethnopharmacology*, 196, 39-46. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.12.020>
- [18] Cho, Y. M., Kwon, J. E., Lee, M., Lea, Y., Jeon, D. Y., Kim, H. J., & Kang, S. C. (2018). *Agrimonia eupatoria* L. (Agrimony) Extract Alters Liver Health in Subjects with Elevated Alanine Transaminase Levels: A Controlled, Randomized, and Double-Blind Trial. *Journal of medicinal food*, 21(3), 282-288. <https://doi.org/10.1089/jmf.2017.4054>
- [19] Mohammadhosseini, M., Sarker, S. D., & Akbarzadeh, A. (2017). Chemical composition of the essential oils and extracts of *Achillea* species and their biological activities: A review. *Journal of ethnopharmacology*, 199, 257-315. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.02.010>
- [20] Yener, I., Yilmaz, M. A., Olmez, O. T., Akdeniz, M., Tekin, F., Hasimi, N., Alkan, M. H., Ozturk, M., & Ertas, A. (2020). A Detailed Biological and Chemical Investigation of Sixteen *Achillea* Species' Essential Oils via Chemometric Approach. *Chemistry & biodiversity*, 17(3), e1900484. <https://doi.org/10.1002/cbdv.201900484>
- [21] Hajizadeh-Sharafabad, F., Varshosaz, P., Jafari-Vayghan, H., Alizadeh, M., & Maleki, V. (2020). Chamomile (*Matricaria recutita* L.) and diabetes mellitus, current knowledge and the way forward: A systematic review. *Complementary therapies in medicine*, 48, 102284. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2019.102284>
- [22] Duan, L., Zhang, C., Zhao, Y., Chang, Y., & Guo, L. (2020). Comparison of Bioactive Phenolic Compounds and Antioxidant Activities of Different Parts of *Taraxacum mongolicum*. *Molecules*, 25(14), 3260. <https://doi.org/10.3390/molecules25143260>
- [23] Bailey C. J. (2017). Metformin: historical overview. *Diabetologia*, 60(9), 1566-1576. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4318-z>