

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2022-26(1)-02

УДК: 615.038: 577.0: 634.222

ВИВЧЕННЯ АНТИОКСИДАНТНОЇ ТА АНТИЦИТОЛІТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ЕКСТРАКТУ З ЛИСТЯ СЛИВИ ДОМАШНЬОЇ

Сенюк І. В., Кравченко В. М., Ткаченко О. В.

Національний фармацевтичний університет (вул. Пушкінська, 53, м. Харків, Україна, 61002)

Відповідальний за листування:
e-mail: citochrom@gmail.com

Статтю отримано 22 грудня 2021 р.; прийнято до друку 24 січня 2022 р.

Анотація. Однією з актуальних проблем сучасної медицини є пошук і створення на основі рослинних поліфенольних сполук нових лікарських засобів для фармакокорекції функціональних порушень печінки. Метою роботи стало вивчення антиоксидантних та антицитолітичних властивостей екстракту з листя сливи домашньої на тлі модельної патології печінки та виявлення його найбільш терапевтично активної дози. Об'єктом досліджень був сухий екстракт, одержаний з листя сливи домашньої та препарати порівняння - силібор і α -токоферол. У досліджах було використано 39 щурів, які були розділені на експериментальні групи: інтактний контроль, контрольна патологія, група тварин, яким вводили досліджуваний екстракт у відповідних дозах та група тварин, яким вводили препарати порівняння. Функціональні порушення печінки викликали внутрішньошлунковим введенням 50%-олійного розчину гепатотоксину - тетрахлорметану. Оцінку ефективності застосування екстракту з листя сливи домашньої проводили за вмістом ТБК-активних продуктів у гомогенаті печінки та за активністю цитолітичного ферменту аланінамінотраєсфери у сироватці крові. У дослідженнях використовували біохімічні та статистичні (використано програму "Statistica 6.0", t-критерій Ст'юдента, тест Манна-Уїтні при рівні значущості $p < 0,05$.) методи аналізу. У результаті експериментальних досліджень було встановлено, що екстракт з листя сливи домашньої в усіх досліджуваних дозах виявляє виразну здатність до пригнічення процесів перекисного окиснення ліпідів в умовах *in vitro*, а у дозах 1,0 та 2,0 мг/г не поступався за антиокиснювальними властивостями α -токоферолу. Було визначено найбільш терапевтично ефективну дозу екстракту з листя сливи домашньої, яка максимально гальмувала утворення продуктів перекисного окиснення ліпідів на тлі гострого тетрахлорметанового гепатиту та становила 25 мг/кг. Досліджуваний екстракт виявляє виразні антиоксидантні властивості, перевищуючи активність силібору у 2,3 рази та не поступався препарату порівняння за антицитолітичною активністю, знижуючи активність ферменту аланінамінотраєсфери на 56,0% щодо контрольної патології.

Ключові слова: листя сливи домашньої, перекисне окиснення ліпідів, антиоксидантна та антицитолітична активність.

Вступ

Актуальною проблемою сучасної медицини є виклики, які спричинені захворюваннями гепатобіліарної системи та потребують створення інноваційних, безпечних та терапевтично ефективних лікарських засобів. Патології печінки є однією з поширених причин захворюваності та смертності населення. Важливу проблему складають ураження печінки токсичного ґенезу [1, 4, 5, 25]. Лікарські ураження печінки становлять значну частину усіх побічних реакцій організму людини, пов'язаних із застосуванням лікарських препаратів [11, 12, 13, 16, 17, 18, 21]. Отже, захворювання, викликані функціональними порушеннями печінки формують виклики для дослідників у медичній галузі.

Незважаючи на те, що наукові розробки у галузі створення нових гепатозахисних засобів проводяться постійно, коло цих засобів й досі залишається відносно обмеженим. Таким чином, пошук ефективних гепатопротекторів залишається актуальним і перспективним напрямком.

Для пошуку нових фітооб'єктів з потенційними гепатопротекторними властивостями були обрані природні поліфеноли, оскільки зазначена група рослинних сполук виявляє широкий спектр фармакологічної активності та відіграє важливу роль у регуляції оксидативного ба-

лансу в організмі людини [8, 19, 24].

Результати аналізу літературних даних, щодо фітохімічного складу та застосуванням сливи домашньої у народній медицині, стали передумовою для експериментального дослідження та створення на її основі лікарських засобів з гепатопротекторними властивостями [3, 22, 23].

Метою дослідження було експериментальне дослідження екстракту з листя сливи домашньої з вивчення антиоксидантних та антицитолітичних властивостей за умов патології печінки та визначення найбільш терапевтично активної дози досліджуваного екстракту за показниками перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та активністю цитолітичного ферменту аланінамінотраєсфери (АлАТ).

Матеріали та методи

Об'єктом наших досліджень стала субстанція сухого екстракту з листя сливи домашньої (лат. *Prunus domestica* L.), яка одержана за оригінальної методикою вилучення біологічно активних сполук на кафедрі хімії природних сполук Національного фармацевтичного університету під керівництвом зав.каф., проф. Кисличенко В. С.

Сухий екстракт з листя сливи домашньої за фізико-хімічними властивостями є сипучою масою темно-коричневого кольору з характерним запахом. Добре розчинний у воді, хлороформі, діетиловому етері, 96% та 40% етанолі.

Фітохімічний склад екстракту включає поліфенольні сполуки: фенолкарбонові кислоти, похідні оксистерильбена, кумарини, флавоноли, флаванони, ізофлавоноїди та їх похідні [2, 14, 15, 20].

Фенолкарбонові кислоти представлені хлорогеновою, кофейною, розмариноюю та саліциловою кислотами. До складу кумаринів відносяться ескулін, герніарин, ескулетин. Серед флавонолів та їх похідних ідентифіковані лютеолін, апігенін, вітексіна-О-рамнозид, цинарозид, байкалін; серед флавонолів та їх похідних - кверцетин-3,4-ізоремнетин диглюкозид, робінін, рутин, гіперозид, ізофлавоноїди (софорокозид); серед флаванонів - нарингенин (ідентифікований вперше); серед похідних оксистерильбену - ресвератрол.

В якості референс-препарату був використаний лікарський засіб з гепатопротекторною активністю - таблетки "Силібор" (Фармацевтична компанія "Здоров'я", Харків, Україна), хімічні компоненти якого подібний до хімічного складу досліджуваного екстракту. 1 таблетка містить сухий екстракт розторопші плямистої, що еквівалентно силімарину 35 мг. Силібор містить очищену суму поліфенолів з плодів розторопші плямистої. Хімічні складові препарату порівняння представлені флаволігнанами - силібініном, силідіаніном, силікрістином; кверцетином та гідроксикоричними кислотами (ферулова та кавова). У дослідженнях препарат порівняння силібор використовували у дозі 25 мг/кг, що відповідає його ЕД30 [10].

Вивчення антиокиснювальних властивостей екстракту з листя сливи домашньої у системі *in vitro* проводили на моделі спонтанного ПОЛ у гомогенаті печінки [27]. Дослідні тварини були розділені на шість експериментальних груп: інтактний контроль; контрольна патологія (тваринам внутрішньошлунково одноразово вводили 50%-олійний розчин тетрахлорметану у дозі 1мл/100 г маси тіла); тваринам третьої, четвертої та п'ятої груп на тлі тетрахлорметанового ураження печінки вводили досліджувані екстракт у дозах 25, 50 та 100 мг/кг відповідно, тварини шостої групи за умов патології отримували препарат порівняння силібор у дозі 25 мг/кг.

Для приготування 25% гомогенату на 0,1 М тріс-хлоридному буфері (рН=7,0) використовували наважку вилученої тканини печінки щура. Досліджуваний екстракт додавали до отриманого гомогенату з розрахунку 0,5; 1,0 та 2,0 мг на 1 г тканини печінки у формі тонкодисперсної суспензії, диспергуваною твіном-80. Свіжеотримані суміші по 0,2 мл вносили до пробірок з 3 мл тріс-хлоридного буферу (рН=7,4). Інкубацію проводили при 37°C протягом 10, 15 та 20 хв. у водяному термостаті при постійному струшуванні. Реакцію гальмували додаванням 1,0 мл 40% розчину трихлороцтової кислоти, далі

в інкубаційному середовищі визначали вміст ТБК-активних продуктів (ТБК-АП), що є кінцевими продуктами перекисної деградації поліненасичених карбонових кислот, які є компонентами мембранних фосфоліпідів. Визначення вмісту ТБК-АП проводили за допомогою реакції з тіобарбітуровою кислотою та подальшим фотометричним методом. В якості препарату порівняння був використаний α -токоферол (природний антиоксидант), який додавали до гомогенату у вигляді 0,5% емульсії, дисперговою твіном-80 з розрахунку 1 мг на 1 г тканини печінки. Розрахунок доз екстракту, яку вносили до інкубаційного середовища, проводили на підставі його кількості, який потрапляє через воротну вену до печінки при одноразовому пероральному введенні екстракту з листя сливи домашньої у дозах 25, 50 та 100 мг/кг відповідно. Аналогічним чином розраховували дозу - токоферолу, яка відповідала ЕД50 та становила 50 мг/кг [27].

Скринінгові дослідження антиоксидантної та антицитолітичної дії екстракту з листя сливи домашньої в умовах *in vivo* вивчали на моделі гострого тетрахлорметанового гепатиту у щурів. Ключова роль печінки у знешкодженні ксенобіотиків визначає ймовірність ініціації вільнорадикального окиснення за участю ферментних систем гепатоцитів та ушкодження печінки. Тому патології печінки, які моделюються в експериментальних дослідженнях, вважаються найбільш показовими та прийнятними під час доклінічного вивчення антиоксидантних властивостей фармакологічно активних субстанцій [6].

Досліди було проведено на 39 статевозрілих щурів-самцях масою 180-200 г. Патологію моделювали шляхом внутрішньошлункового введення 50% олійного розчину тетрахлоретану у дозі 1 мл/100 г маси тіла тварини одноразово [9]. Для скринінгу антиоксидантної та антицитолітичної активності екстракту з листя сливи домашньої були підібрані дози 25, 50 та 100 мг/кг, що відповідають 0,05; 0,01 та 0,05 ЛД50. Досліджувану субстанцію вводили внутрішньошлунково за 1 год. до та через 2 год. після введення гепатотоксину.

Наступної доби тварин декапітували під хлоралозоуретановим наркозом та проводили визначення біохімічних показників сироватки крові і печінки.

Розрахунок антиоксидантної активності проводили за рівнем ТБК-АП у тканині печінки. Вміст ТБК-АП у гомогенаті печінки визначали колориметричним методом, який ґрунтується на здатності продуктів ПОЛ утворювати при рН<7 забарвлені триметинові комплекси з тіобарбітуровою кислотою, що мають максимум поглинання при 532 нм [9].

Антицитолітичну активність екстракту з листя сливи домашньої досліджували за активністю ферменту аланінамінотрасферази (АлАТ) у сироватці крові дослідних тварин. Активність АлАТ у сироватці крові визначали уніфікованим методом Райтмана-Френкеля з використанням стандартних наборів реактивів фірми "Simko Ltd"

(Чехія). Метод ґрунтується на тому, що після додавання до сироватки крові 2,4 дифенілгідразинового реактиву відбувається трансамінування з утворенням глутамінової та щавлевооцтової кислот, та субстрат забарвлюється у відповідний колір, інтенсивність якого прямопорційна активності ензиму [26].

Отримані експериментальні дані обробляли методами варіаційної статистики (середнє значення (M), його стандартна помилка (m) або мінімальне (min) та максимальне (max) значення вибірки) з використанням непараметричних (критерій t-критерій Ст'юдента) методів аналізу. Експериментальні дані були оброблені з використанням стандартного пакету програм "Statistica 6.0" за допомогою дисперсійного аналізу алгоритмом ANOVA (t-критерій). Прийнятий рівень значущості становив $p \leq 0,05$.

Експериментальні дослідження безпечності екстрактів з плодів сливи домашньої були виконані з дотриманням принципів Директиви 2010/63/EU Європейського Парламенту і Ради ЄС "Про захист тварин, що використовуються з науковою метою" (Брюссель, 2010), Закону України "Про захист тварин від жорстокого поводження" № 3477-IV від 21.02.2006 р. зі змінами та Наказу МОНмолодьспорту України "Про затвердження Порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах" №249 від 01.03.2012 р.

Дана робота проведена у рамках НДР Національного фармацевтичного університету "Фармакологічне вивчення біологічно активних речовин та лікарських засобів" (№ держреєстрації 0114U000956; 2014-2018 рр.)

Результати. Обговорення

Аналіз експериментальних даних показав наявність виражених антиокиснювальних властивостей екстракту з листя сливи домашньої. Внесення до інкубаційного середовища досліджуваного екстракту у дозі 0,5 мг на 1 г тканини печінки приводило до зменшення вмісту ТБК-АП у дослідних пробах протягом 20 хв. на 46,5% щодо контрольної серії.

Вплив досліджуваної субстанції на перебіг спонтанного окиснення при збільшенні її концентрації у реакційному середовищі характеризувався більш виразним пригніченням ПОЛ. У дозі 1,0 мг/г екстракт з листя сливи зменшував вміст ТБК-АП на 75,6%, у той час як - токоферол у дозі 1,0 мг/г - на 56,6%. Найбільшу активність щодо пригнічення ПОЛ досліджуваній екстракт виявляв у дозі 2,0 мг/г, знижуючи рівень продуктів ПОЛ на 88,1% протягом 20 хв.

У складі субстанції екстракту з листя сливи домашньої відносно невисокий вміст поліфенолів (12%). Тому для вивчення антиоксидантної активності було доцільно застосовувати досліджуваній екстракт у більш високих дозах. Для скринінгу антиоксидантної активності обрані дози 25, 50 та 100 мг/кг.

Аналіз експериментальних даних (табл. 1) показав,

Таблиця 1. Вплив екстракту з листя сливи домашньої на інтенсивність ПОЛ і цитодеструктивних процесів на тлі гострого токсичного гепатиту у порівнянні з силібором (n=6).

Умови дослідження	ТБК-АП, мкмоль/г	АлАТ, ммоль/годол
Інтактний контроль	30,77±0,98	0,86±0,03
Контрольна патологія	90,81±4,66*	2,36±0,1*
Екстракт сливи, 25 мг/кг	58,96±2,61**/**/*	1,52±0,06**/*
Екстракт сливи, 50 мг/кг	70,30±4,97**/*	1,75±0,02**/*
Екстракт сливи, 100 мг/кг	71,32±4,01**/*	2,16±0,07*
Силібор, 25 мг/кг	76,92±1,31**/*	1,45±0,04**/*

Примітки: * - розбіжність достовірна щодо інтактного контролю (p 0,05); ** - розбіжність достовірна щодо контрольної патології (p 0,05); *** - розбіжність достовірна щодо препарату порівняння (p 0,05); n - кількість тварин у групі.

що екстракт з листя сливи домашньої виявляв виразну антиоксидантну дію, пригнічуючи накопичення ТБК-АП на 32,46% у дозі 50 мг/кг та на 34,16% у дозі 100 мг/кг.

Гепатозахисна дія є багатоконпонентним видом фармакологічної активності, тому визначення ефективності дози проводили з урахуванням двох видів активності: антиоксидантної та антицитолітичної.

Найвищу активність щодо гальмування процесів ПОЛ екстракт з листя сливи домашньої виявляв у дозі 25 мг/кг. Антиоксидантна активність досліджуваного екстракту у зазначеній дозі становила 53,05%, що майже вдвічі вище за активність препарату порівняння. Силібор у дозі 25 мг/кг виявляв за умов модельної патології антиоксидантну активність, яка достовірно поступалася досліджуваній субстанції, знижуючи накопичення ТБК-АП у тканині печінки на 23,13%.

Згідно експериментальним даним було встановлено, що у дозі 25 мг/кг досліджуваній екстракт виявляв антиоксидантні властивості, але не мав суттєвої антицитолітичної дії у порівнянні з референс-препаратом. Введення дослідним тваринам екстракту з листя сливи домашньої у дозі 25 мг/кг виявилось зниженням активності АлАТ на 56,0% проти 60,7% у тварин, які отримували силібор щодо показників групи контрольної патології.

З підвищенням дози антицитолітична дія екстракту з листя сливи домашньої знижувалася: у тварин, які отримували досліджуваній екстракт у дозі 50 мг/кг, активність знижувалася на 40,7% порівняно з нелікованими тваринами. У дозі 100 мг/кг екстракт виявляв антицитолітичний ефект, який становив 13,3%.

Той факт, що силібор виявляв достатньо високу антицитолітичну активність на тлі порівняно слабкого антиоксидантного ефекту, можливо, обумовлений тим, що препарат порівняння здатний перешкоджати розвитку цитолітичного синдрому за рахунок впливу не лише через переокисний, але й через фосфоліпазний механізм, про що свідчать дані наукової літератури щодо спроможності силімарину пригнічувати кальцій-залежну активність фосфоліпаз, у результаті гальмування транспорту іонів Ca^{2+} через мембрану [7, 28].

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Було встановлено, що екстракт з листя сливи домашньої в усіх дозах виявляв виразну здатність до пригнічення ПОЛ у системі *in vitro*, а у дозах 1,0 та 2,0 мг/г не поступався за антиокиснювальними властивостями препарату порівняння -токоферолу, що свідчить про наявність антицитолітичної та виразної антиоксидантної активності у субстанції екстракту з листя сливи домашньої.

2. Аналіз експериментальних даних дозволив визначити ефективну дозу екстракту з листя сливи домаш-

ньої. Встановлено, що в умовах гострого тетрахлорметанового гепатиту у дозі 25 мг/кг досліджуваний екстракт виявляв виразні антиоксидантні властивості, перевищуючи активність силібор у 2,3 рази, та не поступався препарату порівняння за антицитолітичною активністю.

Перспективним напрямком подальших експериментальних досліджень є поглиблене вивчення механізмів реалізації антиоксидантних, мембраностабілізуювальних та протизапальних властивостей екстракту з листя сливи домашньої з метою створення нового лікарського гепатопротекторного засобу.

Список посилань - References

- [1] Bao, Yu.-L., Wang, L., Pan H.-T., Zhang, T.-R., Chen, Ya.-H., Xu, S.-J., ... & Li, S.-W. (2021). Animal and Organoid Models of Liver Fibrosis. *Front Physiol.*, 12, 666138. doi: 10.3389/fphys.2021.666138
- [2] Beszterda, M., & Franski, R. (2021). Elucidation of glycosylation sites of kaempferol di-O-glycosides from methanolic extract of the leaves of *Prunus domestica* subsp. *syriaca*. *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, 35(12), e9100. doi: 10.1002/rcm.9100
- [3] Bose, M., Kamra, M., Mullick, R., Bhattacharya, S., Das, S., & Karande, A. A. (2017). Identification of a flavonoid isolated from plum (*Prunus domestica*) as a potent inhibitor of Hepatitis C virus entry. *Sci Rep.*, 7(1), 3965. doi: 10.1038/s41598-017-04358-5
- [4] Brol, M. J., R?sch, F., Schierwagen, R., Magdaleno, F., Uschner, F. E., & Manekeller, S. (2019). Combination of CCl with alcoholic and metabolic injuries mimics human liver fibrosis. *Am. J. Physiol. Gastroint. Liver Physiol.*, 317, 182-194. doi: 10.1152/ajpgi.00361.2018
- [5] Brovold, M., Keller, D., & Soker, S. (2020). Differential fibrotic phenotypes of hepatic stellate cells within 3D liver organoids. *Biotechnol. Bioeng.*, 117, 2516-2526. doi: 10.1002/bit.27379
- [6] Cenini, G., Lloret, A., & Cascella, R. (2019). Oxidative stress in neurodegenerative diseases: from a mitochondrial point of view. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 2105607. doi: 10.1155/2019/2105607
- [7] Chang, J. W., Kim, C. S., Kim, S. B., Park, S. K., Park, J. S., & Lee, S. K. (2006). Proinflammatory cytokine-induced NF-kappaB activation in human mesangial cells is mediated through intracellular calcium but not ROS: effects of silymarin. *Nephron. Exp. Nephrol.*, 103(4), e156-65. doi: 10.1159/000092906
- [8] Chiorcea-Paquim, A.-M., Enache, T. A., Gil, E. De S., & Oliveira-Brett, A. M. (2020). Natural phenolic antioxidants electrochemistry: Towards a new food science methodology. *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.*, 19(4), 1680-1726. doi: 10.1111/1541-4337.12566
- [9] Drogovoz, S. M., Salnikova, S. I., Skakun, N. P., & Slyshkov, V. V. (1994). *Методические рекомендации по экспериментальному изучению желчегонной, холеспазмолитической, холелитиазной и гепатопротекторной активности новых лекарственных средств [Methodical recommendations for experimental study of choleretic, cholospasmolytic, cholelithiasis and hepatoprotective activity of new drugs]*. 46.
- [10] Drogovoz, S. M., Borodina, T. V., & Derimedvid, L. V. (1998). Експериментальне обґрунтування альтернативи вибору гепатопротекторів [Experimental substantiation of the alternative choice of hepatoprotectors]. *Ліку - Medicine*, 5, 32-35.
- [11] Iasella, C. J., Johnson, H. J., & Dunn, M. A. (2017). Adverse Drug Reactions: Type A (Intrinsic) or Type B (Idiosyncratic). *Clin. Liver Dis.*, 21(1), 73-87. doi: 10.1016/j.cld.2016.08.005
- [12] Kawaguchi, M., Nukaga, T., Sekine, S., Takemura, A., Susukida, T., Oeda, S., ... & Ito, K. (2020). Mechanism-based integrated assay systems for the prediction of drug-induced liver injury. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1(394), 114958. doi: 10.1016/j.taap.2020.114958
- [13] Nagral, A., Adhyaru, K., Rudra, O. S., Gharat, A., & Bhandare, S. (2021). Herbal Immune Booster-Induced Liver Injury in the COVID-19 Pandemic - A Case Series. *J. Clin. Exp. Hepatol.*, 11(6), 732-738. doi: 10.1016/j.jceh.2021.06.021
- [14] Navarro, M., Moreira, I., Arnaez E., Quesada, S., Azofeifa, G., ... & Chen, P. (2018). Polyphenolic Characterization and Antioxidant Activity of *Malus domestica* and *Prunus domestica* Cultivars from Costa Rica. *Foods.*, 7(2), 15. doi: 10.3390/foods7020015
- [15] Navarro-Hoyos, M., Arnaez-Serrano, E., Quesada-Mora, S., Azofeifa-Cordero, G., Wilhelm-Romero, K., Quiros-Fallas, M. I., ... & Sanchez-Kopper, A. (2021). Polyphenolic QTOF-ESI MS Characterization and the Antioxidant and Cytotoxic Activities of *Prunus domestica* Commercial Cultivars from Costa Rica. *Molecules*, 26(21), 6493. doi: 10.3390/molecules26216493
- [16] Pan, Yi., Cao, M., You, D., Qin, G., & Liu, Z. (2019). Research Progress on the Animal Models of Drug-Induced Liver Injury: Current Status and Further Perspectives. *Biomed. Res. Int.*, 15. doi: 10.1155/2019/1283824
- [17] Parvez, M. K., & Rishi, V. (2019). Herb-Drug Interactions and Hepatotoxicity. *Curr. Drug Metab.*, 20(4), 275-282. doi: 10.2174/1389200220666190325141422
- [18] Peng, Y., Wu, Z., Yang, H., Cai, Yi., Liu, G., Li, & Tang, Yu. (2019). Insights into mechanisms and severity of drug-induced liver injury via computational systems toxicology approach. *Toxicol. Lett.*, 312, 22-33. doi: 10.1016/j.toxlet.2019.05.005
- [19] Santos-Buelga, C., Gonzalez-Paramas, A. M., Oludemi, T., Ayuda-Duran, B., & Gonzalez-Manzano, S. (2019). Plant phenolics as functional food ingredients. *Adv. Food Nutr. Res.*, 90, 183-257. doi: 10.1016/bs.afnr.2019.02.012
- [20] Shan, S., Huang, X., Shah, M. H., & Abbasi, A. M. (2019). Evaluation of Polyphenolics Content and Antioxidant Activity in Edible Wild Fruits. *Biomed Res. Int.*, 2019, Article ID 1381989, 11. doi: 10.1155/2019/1381989
- [21] Shen, J. X., Youhanna, S., Shafagh, R. Z., Kele, J., & Lauschke, V. M. (2020). *Chem. Res. Toxicol.*, 33(1), 38-60. doi: 10.1021/acs.chemrestox.9b00245
- [22] Soni, M., Mohanty, P. K., & Jaliwala, Y. F. (2011). Hepatoprotective activity of fruits of *Prunus Domestica*. *Int. J. Pharma Bio Sci.*, 2(2), 439-453.
- [23] Tomic, J., Stampar, F., Glisic, I., & Jakopic, J. (2019). Phytochemical assessment of plum (*Prunus domestica* L.) cultivars selected in Serbia. *Food Chem.*, 299, 125-113. doi: 10.1016/j.foodchem.2019.125113

- [24] Ullah, A., Munir, S., Badshah, S. L., Khan, N., Ghani, L., Poulson, B. G., ... & Jaremko, M. (2020). Important Flavonoids and Their Role as a Therapeutic Agent. *Molecules*, 25(22), 5243. doi: 10.3390/molecules25225243
- [25] Unsal, V., Cicek, M., & Sabancilar, I. (2020). Toxicity of carbon tetrachloride, free radicals and role of antioxidants. *Rev. Environ Health.*, 36(2), 279-295. doi: 10.1515/reveh-2020-0048
- [26] Vlizlo, V. V., Fedoruk, R. S., & Ratych, I. B. (2012). *Лабораторні методи дослідження у біології, тваринництві та ветеринарній медицині [Laboratory methods of investigation in biology, stock-breeding and veterinary]*. Spolom, 764.
- [27] Voronina, L. M., Desenko, V. F., Kravchenko, V. M., & Sakharova, T. S. (1996). *Посібник до лабораторних і семінарських занять з біологічної хімії: навч.-метод. посібник для ВУЗів [Manual for laboratory and seminar classes in biological chemistry: teaching method. manual for universities]*.
- [28] Zhao, X.-A., Chen, G.-M., Liu, Y., Chen Y.-Xi., Wu, H.-Y., Chen, J., ... & Wu, C. (2017). Inhibitory effect of silymarin on CCl₄-induced liver fibrosis by reducing Ly6Chi monocytes infiltration. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.*, 10(12), 11941-11951.

STUDY OF ANTIOXIDANT AND ANTICYTOLYTIC ACTIVITY OF EXTRACT FROM PRUNUS DOMESTICA LEAVES

Seniuk I. V., Kravchenko V. M., Tkachenko O. V.

Annotation. One of the actual problems of current science is search and creation on the basis of plant polyphenolics new medical products for pharmacocorrection of functional disorders of the liver. The aim of the work was to study the antioxidant and anticytolytic properties of the extract from *Prunus domestica* leaves on the tissue of the model liver pathology and to determine its most therapeutically active dose. The subject of investigations was a dry extract obtained from the leaf of European plum as well as the drugs of comparison - silibor and α -tocopherol. The tests were carried out on 39 animals divided into experimental groups: intact control, control pathology, the group of animals that were given the investigated extract at the appropriate doses and the group of animals that were given the drugs of the comparison. Functional disorders of the liver were caused by intra-gastrical injection of 50%-olium solution of hepatotoxin - tetrachloromethane. Evaluation of the efficacy of administration of extract from European plum leaf was carried out according to the amount of TBC-active products in liver homogenate and the activity of cytolytic enzyme alanine transaminas in blood serum. Biochemical and statistical (Statistica 6.0 program, Student's t-criterion, Mann-Whitney test) analysis methods were used in the investigations. The accepted significance level was $p \leq 0.05$. As a result of experimental studies it was found that the extract from leaves *Prunus domestica* at all doses tested showed a different ability to hinder the processes of lipid peroxidation *in vitro* conditions, and at doses of 1.0 and 2.0 mg/g did not come from the antioxidant properties of α -tocopherol. The most therapeutically effective dose of the extract from leaves *Prunus domestica* was found to be 25 mg/kg, which maximally halved the formation of lipid peroxidation products on the body of acute tetrachloromethane hepatitis. The extract showed different antioxidant properties exceeding the activity of silibor by 2.3 times and did not match the drug for anticytolytic activity, reducing the activity of the enzyme alanine transaminas by 56.0% compared to the control pathology.

Keywords: *Prunus domestica* leaves, lipid peroxidation, antioxidant and anticytolytic activity.
