

Науковий вісник Львівського національного університету
ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького.

Серія: Ветеринарні науки

Scientific Messenger of Lviv National University
of Veterinary Medicine and Biotechnologies.

Series: Veterinary sciences

ISSN 2518–7554 print
ISSN 2518–1327 online

doi: 10.32718/nvlvet10811
<https://nvlvet.com.ua/index.php/journal>

UDC 619:612/35:615/37:636.4:636.085

Morphofunctional state of the rat's liver under the influence of *Aralia elata* alcohol tincture during the high-fat diet

M. A. Lieshchova✉, M. V. Bilan, V. V. Evert, M. V. Kravtsova, R. V. Mylostyvyi

Dnipro State Agrarian and Economic University, Dnipro, Ukraine

Article info

Received 20.09.2022

Received in revised form

24.10.2022

Accepted 25.10.2022

*Dnipro State Agrarian and Economic University,
Sergiy Efremov Str., 25,
Dnipro, 49600, Ukraine.
Tel.: +38-067-256-24-89
E-mail: lieshchova.m.o@dsau.dp.ua*

Lieshchova, M. A., Bilan, M. V., Evert, V. V., Kravtsova, M. V., & Mylostyvyi, R. V. (2022). Morphofunctional state of the rat's liver under the influence of Aralia elata alcohol tincture during the high-fat diet. Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences, 24(108), 75–81. doi: 10.32718/nvlvet10811

Aralia tincture (Aralia elata) is a well-known adaptogen, so most of its effects that influence the body are associated with the general properties of this plant's preparations. They are metabolic regulators that increase the body's ability to adapt to various environmental stressors and prevent occurring damage. The purpose of this work is to determine the effect of various doses of A. elata roots alcohol tincture on the liver morphofunctional state of laboratory rats that are receiving a diet with excess fat. From 28 young laboratory rats that consumed an excess fat diet for 35 days, four groups were formed. Animals of the first group (control) received pure water without restriction; the second group – 0.1 % ethanol, and the third and fourth – received 0.1 % and 0.01 % alcohol tincture of Aralia (A. elata), respectively. After the experiment's completion, the absolute and relative mass and liver histostructure of animals were determined, and biochemical blood tests were performed to determine the main indicators of this organ's functional activity. In rats that were kept on the excess fat diet, the replacement of water with 0.1 % ethanol solution and 0.01 % alcohol tincture of aralia caused a decrease in the relative mass of the liver, and 0.1 % aralia alcohol tincture – caused a significant increase. It has been demonstrated that 0.1 % ethanol causes a significant increase in the total protein level in the blood. An analysis of the blood enzyme activity has shown that ethanol consumption reduced the activity of AST and ALT from the value of the control group, and the Aralia alcohol tincture returned these indicators to the level of the control group. The liver histostructure of rats in the control group was characterized by the appearance of signs of fatty degeneration along the periphery of the hepatic lobules, with the consumption of 0.1 % ethanol in addition to the excess fat diet, the accumulation of fat droplets was detected in both perilobular (around lobules) zone and in the center of the lobule itself near the central vein. In hepatocytes located along the periphery of the lobules, mainly large fat drops have accumulated, and in the center – small ones. The use of Aralia alcohol tinctures improved the liver parenchyma's morphological state. Fatty degeneration of hepatocytes was less pronounced. Fat inclusions in the cytoplasm of hepatocytes were small, diffusely located in the cytoplasm, and did not show cell destruction.

Key words: relative mass; biochemical blood parameters, hepatocytes, histostructure, excess fat diet.

Морфофункціональний стан печінки щурів за впливу спиртової настоянки *Aralia elata* на тлі високожирового раціону

М. О. Лещова✉, М. В. Білан, В. В. Еверт, М. В. Кравцова, Р. В. Милостивий

Дніпровський державний аграрно-економічний університет, м. Дніпро, Україна

Настоянка аралії (Aralia elata) – широковідомий адаптоген, тому більша частина ефектів її впливу на організм пов'язана із загальними властивостями препаратів цієї рослини. Вони є регуляторами метаболізму, що збільшують здатність організму адаптуватися до різних стресових факторів навколишнього середовища та запобігають виникненню пошкоджень. Мета роботи – визначити вплив різних доз спиртової настоянки коренів A. elata на морфофункціональний стан печінки лабораторних щурів на тлі

раціону з надлишковим вмістом жиру. З 28 молодих лабораторних щурів, які споживали протягом 35 днів високожировий раціон, сформовано чотири групи. Тварини першої групи (контроль) отримували без обмеження чисту воду; другої – 0,1 % етанол, третьої і четвертої – 0,1 % і 0,01 % спиртову настоянку аралії (*A. elata*) відповідно. По завершенні досліду визначали абсолютну і відносну масу та гістоструктуру печінки тварин, а також проводили біохімічні дослідження крові з визначенням основних показників функціональної активності цього органу. У щурів, які утримувались на високожировому раціоні, заміна води 0,1 % розчином етанолу та 0,01 % спиртовою настоянкою аралії викликала зменшення відносної маси печінки, а 0,1 % – достовірне збільшення. Встановлено, що 0,1 % етанол викликає достовірне збільшення рівня загального білка в крові. Аналіз активності ферментів крові показав, що споживання етанолу знижувало активність АСТ і АЛТ щодо значення контрольної групи, а спиртова настоянка аралії повертала ці показники до рівня контрольної групи. Гістоструктура печінки щурів контрольної групи характеризувалася появою ознак жирової дистрофії по периферії печінкових часточок, при споживанні 0,1 % етанолу додатково до високожирового раціону виявляли накопичення жирових краплин як перилобулярно, так і в центрі часточок поблизу центральної вени. В гепатоцитах розміщених по периферії часточок переважно накопичувалися крупні жирові краплини, а в центрі – дрібні. Застосування спиртових настоянок аралії поліпшувало морфологічний стан паренхіми печінки. Жирова дистрофія гепатоцитів була менш вираженою. Жирові включення в цитоплазмі гепатоцитів були дрібними, розміщувалися в цитоплазмі дифузно, руйнування клітин не виявлено.

Ключові слова: відносна маса; біохімічні показники крові, гепатоцити, гістоструктура, високожирова дієта.

Вступ

Аралія висока (*Aralia elata*) – це відома лікарська рослина родини *Araliaceae*, яка поширена на Далекому Сході. Традиційно з лікарською метою використовують коріння, значно рідше – листя і кору. Нині корені *A. elata* застосовують у класичній фармакології багатьох країн, виготовляючи з них спиртові настоянки, таблетовані форми або використовуючи як складові комплексних лікарських препаратів (Shikov et al., 2016). Настоянка аралії – це етилова настоянка (70 %) стандартизована, доступна в аптеках за рецептом і рекомендована для внутрішнього застосування в дозі 0,75–1,00 мл два рази на добу. Настоянка аралії (*Aralia elata*) – широковідомий адаптоген, її численні фармакологічні ефекти зумовлені насамперед властивостями активних речовин рослини і пов'язані з вмістом близько 150 вторинних метаболітів, проте основними біологічно активними діючими речовинами є сапоніни і флавоноїди (Wang et al., 2011; Cho et al., 2009; Wang et al., 2014; Zhang et al., 2018).

Незважаючи на недостатню кількість знань про механізми дії, окремі клінічні випробування та експериментальні дослідження довели, що застосування препаратів *A. elata* підвищує фізичну працездатність, чинить стресозахисну дію проти широкого спектру стресових факторів, включаючи холодний стрес, іммобілізацію, ультрафіолетове опромінення, низький атмосферний тиск. Цей фітоадаптоген впливає на центральну нервову систему, репродуктивну, імунну, дихальну та травну системи, оптимізує перебіг метаболічного синдрому, виявляючи гіполіпідемічну та антидіабетичну дію, змінюючи згортання крові (Shikov et al., 2016; Lee et al., 2019).

Відомо, що надлишок жиру в раціоні сприяє розвитку метаболічного синдрому, що часто супроводжується ураженням печінки (Cho et al., 2009). Застосування препаратів з екстрактом аралії на тлі низькокалорійної дієти у людей з недіабетичним ожирінням викликало зниження загальної маси тіла і маси жиру, знижувало вміст переліпину в адипоцитах і концентрацію тригліцеридів у плазмі крові, а також стимулювало активність гормоночутливої ліпази (Abidov et al., 2006). Про гепатопротекторну активність аралозидів *A. elata* вказано в роботі Luo et al. (2015). У досліді на лабораторних мишах з неалкогольним стеатогепати-

том, спричиненим раціоном із високим вмістом жиру, лікування аралозидами, виділеними з коріння *A. elata*, супроводжувалося значним зниженням активності АСТ і АЛТ і зменшенням стеатозу, проте показники ліпідів крові не змінилися. Захисний ефект сапонінів, виділених із листя *A. elata*, вивчений і при СС14-індукованому пошкодженні гепатоцитів у щурів, що виявлялося майже у 50 % зниженні активності АСТ і АЛТ крові (Satio et al., 1993). Проте Li et al. (2015) вказує, що різні дози екстракту *A. elata* не впливають на систему крові у щурів.

Про властивість етанолового екстракту *A. elata* уповільнювати накопичення ліпідів у печінці і моделювання клітинної передачі сигналів у мишей з ожирінням вказують і Hwang et al. (2015). Автори припускають, що аралія може знижувати накопичення ліпідів, моделюючи експресію ключових ліпідних метаболічних генів. На гістологічному рівні виявлено зниження стеатозу гепатоцитів, а імуногістохімічно показано, що аралозиди регулюють апоптоз та експресію білків запалення, знижуючи фосфорилування IRE-12, JNK, IκB та подальшу активацію NF-κB p65 (Luo et al., 2015).

Досліджено молекулярні механізми протизапальної та антиапоптотичної дії та доведено загальний захисний ефект сапонінів *A. elata* при пошкодженні ендотеліоцитів кровоносних судин на прикладі ендотелію пупкової вени людини, пошкодженої фактором некрозу пухлини (TNF-α) (Zhou et al., 2018).

У лабораторному експерименті встановлено, що спиртова настоянка *A. elata* не впливає на інтенсивність набору маси тіла молодяку щурів на тлі надлишкового вмісту жиру в раціоні, проте викликає порушення у складі мікробіоти кишечнику. Так підвищується кількість типових *Escherichia coli*, знижується *Enterococcus* spp. і *Enterobacter* spp., значно знижується і зовсім зникає при високій концентрації (0,1 % спиртова настоянка *A. elata*) бактерій із роду *Clostridium* і *Klebsiella*, а також різних пліснявих грибів (Brygadyrenko et al., 2019).

Мета дослідження

Мета роботи – визначити вплив різних доз спиртової настоянки коренів *A. elata* на морфофункціональ-

ний стан печінки лабораторних щурів на тлі раціону з надлишковим вмістом жиру.

Матеріал і методи досліджень

Дослідження виконано відповідно до етичних норм поводження з лабораторними тваринами, протокол дослідження схвалений локальним комітетом з біоетики Дніпровського державного аграрно-економічного університету (Дніпро, Україна).

Для досліду з 28 лабораторних безпородних щурів-самців сформовано чотири групи (n = 7). Протягом 35 діб експерименту у тварин першої групи був вільний доступ до чистої води, щури другої групи отримували 0,1 % розчин етанолу, третьої – 0,1 % і четвертої – 0,01% спиртову настоянку аралії (*A. elata*). Тварини усіх груп отримували раціон з надлишковим вмістом жиру, який одержували додаванням до стандартного повноцінного раціону 15 % рослинної олії (соняшник). Тварин утримували в полікарбонатних клітках у нормальних умовах, дотримуючись 12-годинного циклу “день-ніч”.

Проби крові відбирали при евтаназії тварин. У крові визначали біохімічні показники, які показують функціональний стан печінки (загальний білок, альбуміни, глобуліни, білковий коефіцієнт, активність АСТ, АЛТ, лужної фосфатази, загальний білірубін) за

допомогою автоматичного аналізатора Miura 200 (Італія), наборів реагентів Spinreact S.A. (Іспанія), High Technology (США), PZ Cormay S.A. (Польща). По закінченні експерименту визначали абсолютну і відносну масу печінки. Шматочки органу фіксували у 10 % водному розчині нейтрального формаліну, заливали в парафін, виготовляли тонкі гістозрізи з подальшим забарвленням гематоксиліном і еозиним згідно з загальноприйнятими методиками (Horalskiy et al., 2019). Мікропрепарати печінки експериментальних тварин вивчали за допомогою світлового мікроскопа Leica DM 1000, мікрофотографії зроблені за допомогою програми LAS V4.12.

Отримані цифрові дані аналізували за допомогою програми Statistica 6.0 (StatSoft Inc., USA).

Результати та обговорення

У щурів, які утримувались на високожировому раціоні, заміна води 0,1 % розчином етанолу та 0,01 % спиртовою настоянкою аралії викликала зменшення відносної маси печінки до 75,5 і 83,0 % відповідно від значення контрольної групи. Споживання тваринами 0,1 % спиртової настоянки аралії викликало достовірне збільшення цього показника на 21,0 % порівняно з контролем.

Таблиця 1

Відносна маса печінки у щурів за дії спиртової настоянки *A. elata* (x ± SD, n = 7, тривалість досліду – 35 діб)

Показник	1 група контроль (H ₂ O)	2 група 0,1 % етанол	3 група 0,01 % спиртова настоянка <i>A. elata</i>	4 група 0,1 % спиртова настоянка <i>A. elata</i>
Відносна маса печінки, %	5.78 ± 0.45 ^a	4.35 ± 0.42 ^b	4.77 ± 0.67 ^b	6.97 ± 0.55 ^c

Примітка: різні літери позначають значення, які достовірно відрізнялися одне від одного в межах одного рядка таблиці за результатами порівняння за критерієм Тьюкі з поправкою Бонферроні

Таблиця 2

Деякі біохімічні показники крові щурів за дії спиртової настоянки *A. elata* (x ± SD, n = 7, тривалість досліду – 35 діб)

Показники	1 група контроль (H ₂ O)	2 група 0,1 % етанол	3 група 0,01 % спиртова настоянка <i>A. elata</i>	4 група 0,1 % спиртова настоянка <i>A. elata</i>
Загальний білок, г/л	69.7 ± 4.1 ^a	88.3 ± 2.2 ^b	73.0 ± 6.0 ^a	73.5 ± 3.8 ^a
Альбуміни, г/л	43.3 ± 3.9 ^a	53.0 ± 1.8 ^b	42.8 ± 2.2 ^a	42.0 ± 1.3 ^a
Глобуліни, г/л	26.3 ± 0.3 ^a	35.4 ± 2.2 ^b	30.2 ± 4.0 ^{ab}	31.6 ± 2.4 ^{ab}
Білковий коефіцієнт, од	1.63 ± 0.08 ^a	1.50 ± 0.12 ^a	1.42 ± 0.14 ^{ab}	1.32 ± 0.06 ^b
АСТ, Од/л	217 ± 29 ^a	110 ± 39 ^b	232 ± 30 ^a	231 ± 18 ^a
АЛТ, Од/л	84.4 ± 8.2 ^a	61.0 ± 5.4 ^b	95.1 ± 12.7 ^a	90.2 ± 13.6 ^a
Індекс де Рітца (АСТ/АЛТ), од.	2.56 ± 0.25 ^a	2.33 ± 0.74 ^a	2.26 ± 0.42 ^a	2.66 ± 0.45 ^a
Лужна фосфатаза, Од/л	1564 ± 182 ^a	1055 ± 85 ^b	1547 ± 378 ^a	692 ± 104 ^c
Білірубін загальний, мкмоль/л	5.90 ± 0.23 ^a	5.30 ± 0.61 ^a	5.80 ± 0.42 ^a	4.95 ± 1.10 ^a
Холестерин, ммоль/л	1.300 ± 0.161 ^a	1.060 ± 0.070 ^{ab}	1.140 ± 0.195 ^{ab}	0.760 ± 0.197 ^b

Примітка: різні літери позначають значення, які достовірно відрізнялися одне від одного в межах одного рядка таблиці за результатами порівняння за критерієм Тьюкі з поправкою Бонферроні

Аналізуючи біохімічні показники крові, встановили, що споживання 0,1% етанолу викликало достовірне збільшення на 26,9 % рівня загального білка в крові. При додаванні спиртової настоянки аралії концентрація загального білка крові тварин достовірно не

відрізнялася від контролю. Аналогічні зміни характерні і для концентрації альбумінів крові. Етиловий спирт викликав достовірне збільшення на 34,4 % концентрації глобулінів крові щурів, а спиртова настоянка аралії робила цей ефект менш вираженим. Аналіз

активності ферментів крові показав, що споживання етанолу знижувало до 65,0 і 72,3 % активність АСТ і АЛТ від значення контрольної групи, а спиртова настоянка аралії повертала ці показники до рівня контрольної групи. Активність лужної фосфатази крові досягала мінімальних значень при споживанні 0,1 % спиртової настоянки аралії, що було на 44,2 % нижче за показник контрольної групи. Рівень загального білірубину в усіх групах тварин достовірно не відрізнявся.

Аналізуючи гістоструктуру печінки щурів контрольної групи, встановили, що балочна структура часточок збережена, межі між клітинами і контури трабекул помітні. Цитоплазма гепатоцитів мутна, ядра просвітлені і збільшені. У більшості клітин, особливо розміщених по периферії часточок, у цитоплазмі наявні дрібні вclusions жиру (дрібнокрапельна жирова дистрофія), інколи зустрічаються перстнеподібні гепатоцити (рис. 1).

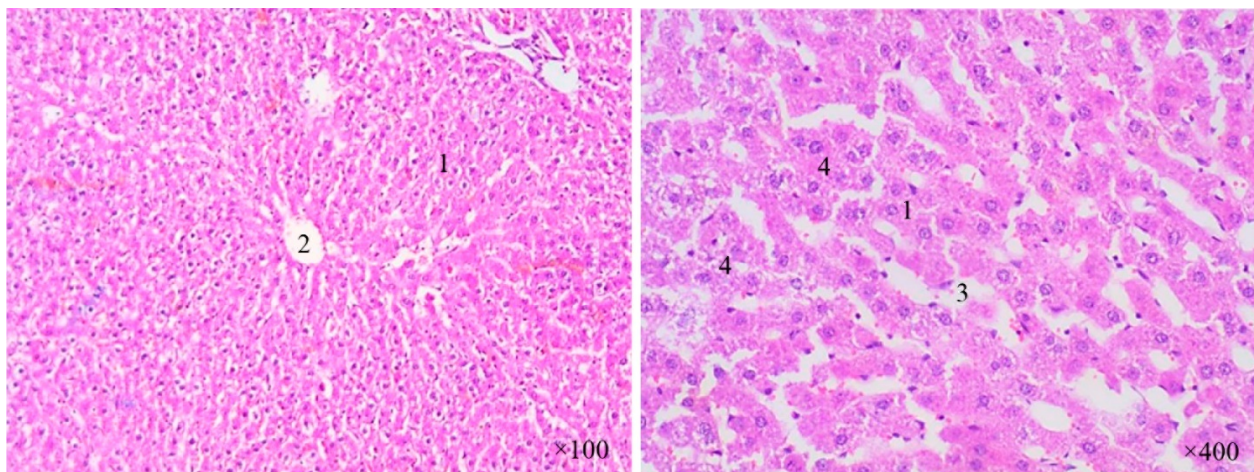


Рис. 1. Гістоструктура печінки щурів контрольної групи, що споживали високожировий раціон: 1 – балки гепатоцитів; 2 – центральна вена; 3 – синусоїдні капіляри; 4 – мутна цитоплазма гепатоцитів. Гематоксилін і еозин, $\times 100$

При споживанні 0,1 % етанолу додатково до високожирового раціону на гістозрізах печінки щурів виявляли дисконкомплексацию часточок, збільшені гепатоцити з мутною цитоплазмою. Включення жиру виявляли як перилобулярно, так і в центрі часточок поблизу центральної вени. В гепатоцитах розміщених

по периферії часточок переважно накопичувалися крупні жирові краплини, а в центрі – дрібні (рис. 2).

Застосування спиртових настоянок аралії поліпшувало морфологічний стан паренхіми печінки (рис. 3).

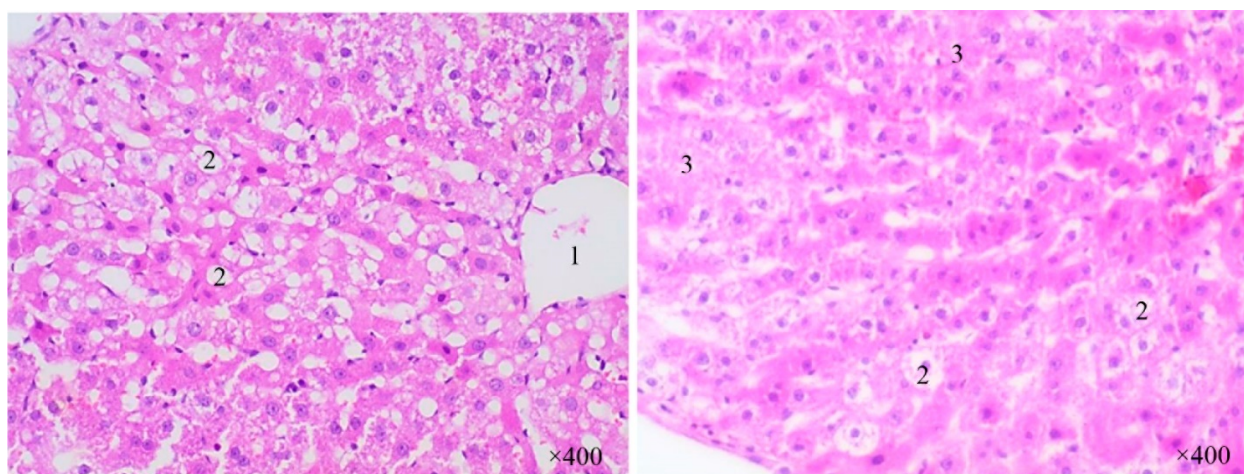


Рис. 2. Гістоструктура печінки щурів, які споживали 0,1 % етанол на тлі високожирової дієти: 1 – центральна вена; 2 – жирові краплини в цитоплазмі гепатоцитів; 3 – дисконкомплексация часточки. Гематоксилін і еозин

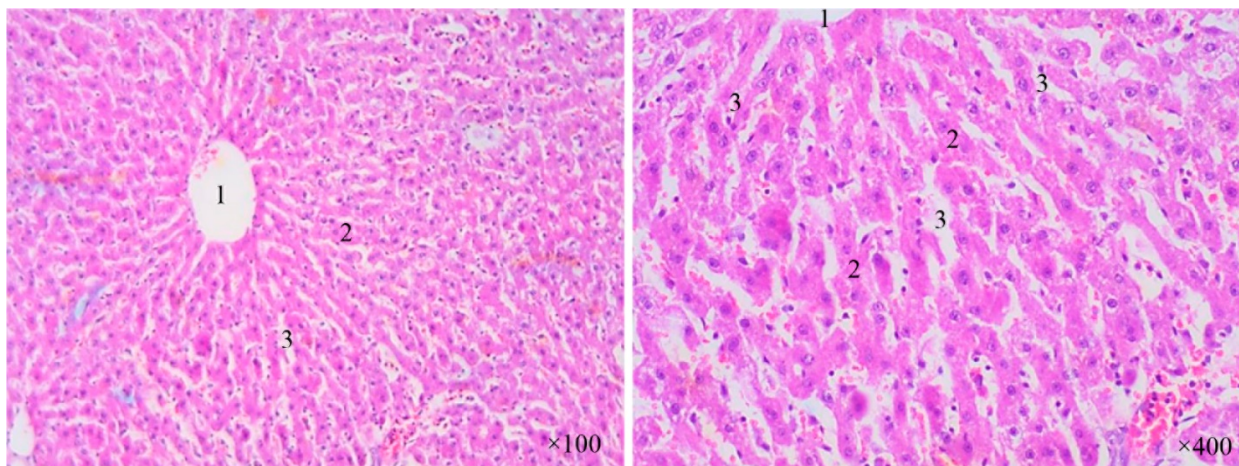


Рис. 3. Гістоструктура печінки щурів, які споживали 0,01 % спиртову настоянку *A. elata* на тлі високожирової дієти: 1 – центральна вена; 2 – балки гепатоцитів; 3 – синусоїдні капіляри. Гематоксилін і еозин

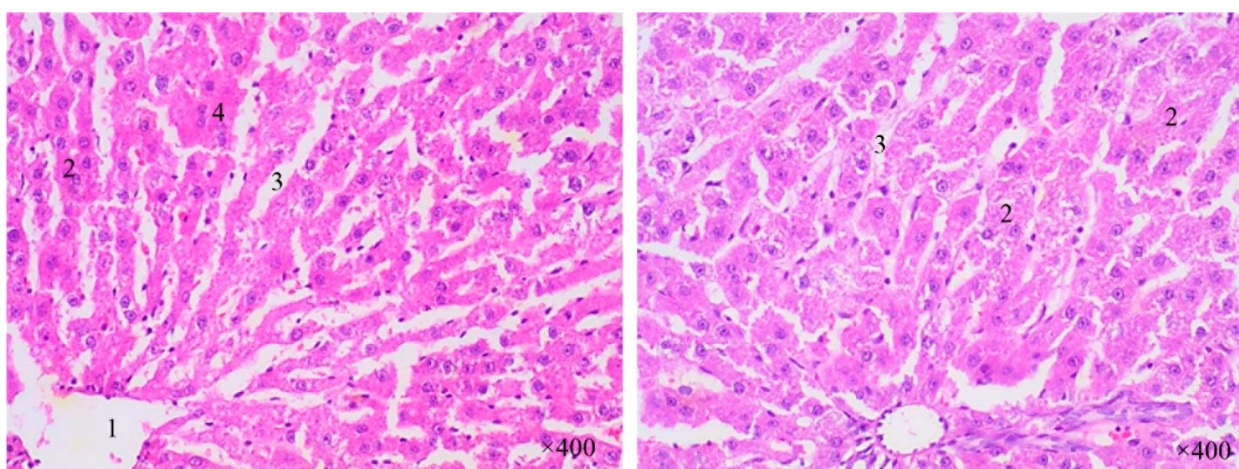


Рис. 4. Гістоструктура печінки щурів, які споживали 0,1 % спиртову настоянку *A. elata* на тлі високожирової дієти: 1 – центральна вена; 2 – балки гепатоцитів; 3 – синусоїдні капіляри; 4 – гепатоцити з двома ядрами. Гематоксилін і еозин

Жирова дистрофія гепатоцитів була менш вираженою. Жирові включення в цитоплазмі гепатоцитів були дрібними, розміщувалися в цитоплазмі дифузно, не виявляли руйнування клітин. Ядра гепатоцитів розміщувалися в центрі клітин, містили переважно два ядра, часто траплялися двоядерні клітини. Судинних розладів і запальної реакції не виявляли.

Відомо, що маса органів – це показник, який часто використовують як чутливий індикатор для оцінки токсичної дії різних речовин, у тому числі лікарських (Balogun et al., 2014; Varcholyak & Gutyi, 2019). Відносна маса печінки поряд із біохімічними показниками крові є показниками, які можуть характеризувати функціональний стан організму. Встановлено, що відносна маса печінки щурів на тлі раціону з надлишковим вмістом жиру змінюється як під впливом етанолу, так і спиртової настоянки аралії. Так, у тварин, які споживали високожировий раціон, спостерігали досить низький індекс маси печінки, що можна пояснити розвитком стеатозу, в результаті чого в гепатоцитах накопичуються ліпідні краплі та орган стає легшим. При додаванні до раціону етанолу та низьких концентрацій настоянки *A. elata* цей процес посилюється, а при використанні 0,1 % спиртової настоянки –

навпаки: маса органу значно збільшувалася як порівняно з контролем, так і з іншими варіантами дослідження, що може вказувати на гепатопротекторну активність використаної рослини. Біохімічні показники є основними діагностичними критеріями у клінічній практиці. Стандартними маркерами нормальної функції печінки є біохімічні показники крові: АСТ, АЛТ, лужна фосфатаза, кількість альбумінів (Yu, 2011).

На тлі надлишку жиру в раціоні при використанні етанолу у тварин спостерігали ознаки дегідратації та порушення роботи печінки. При використанні спиртових настоянок аралії ці порушення були менш виражені. Порівняно з контрольною групою у тварин дослідних груп виражена гіперпротеїнемія та диспротеїнемія, в основному за рахунок гіперальбумінемії на тлі гіпоглобулінемії. Зниження рівня глобулінів може вказувати на імуносупресивний ефект, чим Li et al. (2015) пояснюють зміну цього показника крові щурів при дозах екстракту *A. elata* 60, 180 та 540 мг/кг. У нашому досліді в контрольній групі тварин рівень глобулінів крові був мінімальним, а при використанні етанолу і спиртової настоянки *A. elata* – достовірно збільшувався, але не досягав референтних значень здорових тварин (Abrashova et al., 2013).

У нашому досліді високожировий раціон викликав збільшення активності основних печінкових ферментів (АСТ і АЛТ) порівняно з референтними значеннями для цієї вікової групи щурів. Але споживання етанолу знизило активність ферментів до норми, а спиртові настойки аралії у різних концентраціях посилили цей процес.

Висновки

Спиртова настоянка аралії (*A. elata*) пом'якшує негативний вплив надлишкової жирової годівлі, сприяє нормалізації індексу маси і гістоструктури печінки, зменшує прояв диспротеїнемії у крові. Надмірне споживання жиру викликає порушення роботи печінки, що проявляється розвитком стеатозу і супроводжується зниженням її відносної маси, підвищенням активності печінкових ферментів, диспротеїнемією. Додаткове використання 0,1 етанолу ще більше посилює негативний вплив високожирової дієти на морфофункціональний стан печінки.

Фінансування

Дослідження фінансувалося Міністерством освіти і науки України, грант № 0122U000975.

Відомості про конфлікт інтересів

Автори стверджують про відсутність конфлікту інтересів щодо їхнього викладу та результатів досліджень.

References

- Abidov, M. T., del Rio, M. J., Ramazanov, T. Z., Klimenov, A. L., Dzhamirze, S., & Kalyuzhin, O. V. (2006). Effects of *Aralia mandshurica* and *Engelhardtia chrysolepis* extracts on some parameters of lipid metabolism in women with nondiabetic obesity. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 141(3), 343–346. DOI: 10.1007/s10517-006-0167-3.
- Abrashova, T. V., Gushhin, J. A., Kovaleva, M. A., Rybakova, A. V., Selezneva, A. I., Sokolova, A. P., & Hod'ko, S. V. (2013). Fiziologicheskie, bihimicheskie i biometricheskie pokazateli normy jeksperimental'nyh zhivotnyh [Physiological, biochemical and biometric indicators of the norm of experimental animals]. Lema, Saint Petersburg (in Russian).
- Balogun, S. O., da Silva, I. F., Colodel, E. M., de Oliveira, R. G., Ascêncio, S. D., & Martins, D. T. O. (2014). Toxicological evaluation of hydroethanolic extract of *Helicteres sacarolha* A. St.- Hil. et al. *Journal of Ethnopharmacology*, 157, 285–291. DOI: 10.1016/j.jep.2014.09.013.
- Brygadyrenko, V. V., Lieshchova, M. A., Bilan, M. V., Tishkina, N. M., & Horchanok, A. V. (2019). Effect of alcohol tincture of *Aralia elata* on the organism of rats and their gut microbiota against the background of excessive fat diet. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 10(4), 497–506. DOI: 10.15421/021973.
- Cho, S. O., Ban, J. Y., Kim, J. Y., Jeong, H. Y., Lee, I. S., Song, K.-S., Bae, K. H., & Seong, Y. H. (2009). *Aralia cordata* protects against amyloid β protein (25–35)-induced neurotoxicity in cultured neurons and has antimentia activities in mice. *Journal of Pharmacological Sciences*, 111(1), 22–32. DOI: 10.1254/jphs.08271fp.
- Horalskiy, L. P., Khomych, V. T., & Kononsky, A. I. (2019). Histological techniques and morphological methods in normal and pathological conditions. Zhytomyr, Polissia (in Ukrainian).
- Hwang, K.-A., Hwang, Y.-J., Kim, G. R., & Choe, J.-S. (2015). Extracts from *Aralia elata* (Miq) Seem alleviate hepatosteatosis via improving hepatic insulin sensitivity. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 15, 347. DOI: 10.1186/s12906-015-0871-5.
- Lee, B., Hong, R., Lim, P., Cho, D., Yeom, M., Lee, S., Kang, K. S., Lee, S. C., Shim, I., Lee, H., & Hahm, D.-H. (2019). The ethanolic extract of *Aralia continentalis* ameliorates cognitive deficits via modifications of BDNF expression and anti-inflammatory effects in a rat model of post-traumatic stress disorder. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 19, 11. DOI: 10.1186/s12906-018-2417-0.
- Li, F., He, X., Niu, W., Feng, Y., Bian, J., & Xiao, H. (2015). Acute and sub-chronic toxicity study of the ethanol extract from leaves of *Aralia elata* in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 175, 499–508. DOI: 10.1016/j.jep.2015.10.002.
- Luo, Y., Dong, X., Yu, Y., Sun, G., & Sun, X. (2015). Total aralosides of *Aralia elata* (Miq) Seem (Tasaes) ameliorate nonalcoholic steatohepatitis by modulating IRE1 α -mediated JNK and NF- κ B pathways in ApoE mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 163, 241–250. DOI: 10.1016/j.jep.2015.01.017.
- Saito, S., Ebashi, J., Sumita, S., Furumoto, T., Nagamura, Y., Nishida, K., & Isiguro, I. (1993). Comparison of cytoprotective effects of saponins isolated from leaves of *Aralia elata* Seem. (Araliaceae) with synthesized bisdesmosides of oleanolic acid and hederagenin on carbon tetrachloride-induced hepatic injury. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 41(8), 1395–1401. DOI: 10.1248/cpb.41.1395.
- Shikov, A. N., Pozharitskaya, O. N., & Makarov, V. G. (2016). *Aralia elata* var. *mandshurica* (Rupr. & Maxim.) J. Wen: An overview of pharmacological studies. *Phytomedicine*, 23(12), 1409–1421. DOI: 10.1016/j.phymed.2016.07.011.
- Varcholyak, I. S., & Gutyi, B. V. (2019). Determination of the chronic toxicity of preparation “Bendamin” on laboratory animals. *Theoretical and Applied Veterinary Medicine*, 7(2), 63–68. DOI: 10.32819/2019.71011.
- Wang, M., Xu, X., Xu, H., Wen, F., Zhang, X., Sun, H., Yao, F., Sun, G., & Sun, X. (2014). Effect of the total saponins of *Aralia elata* (Miq) Seem on cardiac contractile function and intracellular calcium cycling regulation. *Journal of Ethnopharmacology*, 155(1), 240–247. DOI: 10.1016/j.jep.2014.05.024.
- Wang, Q.-H., Zhang, J., Ma, X., Ye, X.-Y., Yang, B.-Y., Xia, Y.-G., & Kuang, H.-X. (2011). A new triterpenoid saponin from the leaves of *Aralia elata*.

- Chinese Journal of Natural Medicines, 9(1), 17–21. DOI: 10.1016/s1875-5364(11)60012-5.
- Yu, L. (2011). The antitumor effects of araloside A extracted from the root bark of *Aralia elata* on human kidney cancer cell lines. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 5(4), 462–467. DOI: 10.5897/ajpp10.317.
- Zhang, Y., & Song, S. (2012). Cytotoxic triterpene saponins of *Aralia elata*. *Planta Medica*, 2012, 78. DOI: 10.1055/s-0032-1307566.
- Zhang, Y., Wang, W., He, H., Song, X., Yao, G., & Song, S. (2018). Triterpene saponins with neuroprotective effects from a wild vegetable *Aralia elata*. *Journal of Functional Foods*, 45, 313–320. DOI: 10.1016/j.jff.2018.04.02.
- Zhou, P., Xie, W., Luo, Y., Lu, S., Dai, Z., Wang, R., Sun, G., & Sun, X. (2018). Protective effects of total saponins of *Aralia elata* (Miq.) on endothelial cell injury induced by TNF- α via modulation of the PI3K/Akt and NF- κ B signalling pathways. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(1), 36. DOI: 10.3390/ijms20010036.