

ФАРМАКОЛОГИЯ И ФАРМАЦИЯ PHARMACOLOGY AND PHARMACY

ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСНЫХ СХЕМ ФАРМАКОТЕРАПИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ФИТОСРЕДСТВА ИЗ *HIPPORHAE RHAMNOIDES* НА БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ КРЫС С ПАРАЦЕТАМОЛОВЫМ ГЕПАТИТОМ

Батуева С.Ю.¹,
Ламажапова Г.П.^{1,2},
Капустина Ю.А.¹,
Роднаева О.А.¹,
Чукаев С.А.¹

¹ ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет им. Д. Банзарова» (670000, г. Улан-Удэ, ул. Смолина, 24а, Россия)

² ФГБОУ ВО «Восточно-Сибирский государственный университет технологий и управления» (670013, г. Улан-Удэ, ул. Ключевская, 40в, Россия)

Автор, ответственный за переписку:

Батуева Снежана Юрьевна,
e-mail: bsu.2017@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Использование комплексов синтетических и растительных средств в качестве гепатопротекторов при лечении патологий печени различной этиологии является актуальной задачей фармакологии. Перспективным видом лекарственного растительного сырья является фитопрепарат – экстракт листьев облепихи крушиновидной (*Extractum foliorum Hipporhaes rhamnoides*). Гепатопротекторное действие экстракта листьев облепихи крушиновидной в сочетании с адеметионином к настоящему времени не изучено.

Цель работы. Исследование изменений биохимических маркеров печеночной функции при применении комплексных схем фармакотерапии экспериментального повреждения печени парацетамолом с использованием *Extractum foliorum Hipporhaes rhamnoides*.

Методы. Экспериментальное исследование выполнено на крысах линии Wistar. Животные были разделены на шесть групп: 1-я интактная группа – животные без модели повреждения печени и без лечения; 2-я контрольная группа – с применением парацетамола для создания экспериментального гепатита без лечения (группа негативного контроля); 3-я сравнительная группа – использование комбинации «силибинин + адеметионин» на модели парацетамолового гепатита; 4-я опытная группа – использование «экстракта листьев облепихи крушиновидной» на модели парацетамолового гепатита; 5-я опытная группа – использование «адеметионина» на модели парацетамолового гепатита; 6-я опытная группа – использование комбинации «экстракт листьев облепихи крушиновидной + адеметионин» на модели парацетамолового гепатита. Функциональное состояние печени экспериментальных животных определено по биохимическим показателям.

Результаты. При определении в сыворотке крови крыс уровня таких показателей, как аспарагиновая аминотрансфераза, аланиновая аминотрансфераза, щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтранспептидаза, а также общего билирубина было установлено, что при применении сочетания экстракта листьев облепихи крушиновидной с адеметионином биохимические показатели статистически значимо ($p < 0,05$) отличались от численных значений в группе негативного контроля и были наиболее приближены к таковым в интактной группе, чем в других опытных группах.

Заключение. Сравнение эффективности применения экстракта листьев облепихи крушиновидной в сочетании с адеметионином по суммарному влиянию на биохимические показатели крови определяет данный комплекс как перспективную схему терапии парацетамолового гепатита.

Ключевые слова: *Extractum foliorum Hipporhaes rhamnoides*, парацетамоловый экспериментальный гепатит, комплексные схемы фармакотерапии, парацетамол, адеметионин, биохимические показатели крови

Для цитирования: Батуева С.Ю., Ламажапова Г.П., Капустина Ю.А., Роднаева О.А., Чукаев С.А. Влияние комплексных схем фармакотерапии с использованием фитосредства из *Hipporhae rhamnoides* на биохимические показатели крови крыс с парацетамоловым гепатитом. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(6): 234-240. doi: 10.29413/ABS.2023-8.6.23

Статья поступила: 16.08.2022

Статья принята: 13.11.2023

Статья опубликована: 29.12.2023

THE EFFECT OF COMPLEX PHARMACOTHERAPY REGIMENS USING A HERBAL REMEDY FROM *HIPPOPHAE RHAMNOIDES* ON BIOCHEMICAL BLOOD PARAMETERS OF RATS WITH PARACETAMOL HEPATITIS

Batueva S.Yu.¹,
Lamazhapova G.P.^{1,2},
Kapustina Yu.A.¹,
Rodnaeva O.A.¹,
Chukaev S.A.¹

¹ D. Banzarov Buryat State University
(Smolina str. 24A, Ulan-Ude 670000,
Russian Federation)

² East Siberian State University
of Technology and Management
(Klyuchevskaya str. 40B, Ulan-Ude 670013,
Russian Federation)

Corresponding author:
Snezhana Yu. Batueva,
e-mail: bsu.2017@mail.ru

ABSTRACT

Background. The use of complexes of synthetic and herbal remedies as hepatoprotectors in the treatment of liver pathologies of various etiologies is an urgent task of pharmacology. A promising type of medicinal plant raw material is an extract of *Hippophaes rhamnoides* leaves. The hepatoprotective effect of extract of *Hippophaes rhamnoides* leaves in combination with ademethionine has not been studied to date.

The aim of the research was to study changes in biochemical markers of hepatic function in the application of complex schemes of pharmacotherapy of experimental liver damage with paracetamol using *Extractum foliorum Hippophaes rhamnoides*.

Materials and methods. The experimental study was performed on Wistar rats, the animals were divided into six groups. Group 1 (intact) – animals without a model of liver damage and without treatment; in Group 2 (control) paracetamol was used to create experimental hepatitis without treatment (positive control group); in Group 3 (comparison) a combination of “silibinin + ademethionine” was used on a model of paracetamol hepatitis; in Group 4 (experimental) extract of *Hippophaes rhamnoides* leaves was used on the model of paracetamol hepatitis; in Group 5 (experimental) ademethionine was used on a model of paracetamol hepatitis; in Group 6 (experimental) a combination of extract of *Hippophaes rhamnoides* leaves and ademethionine was used on a model of paracetamol hepatitis. The functional state of the liver of experimental animals was determined by biochemical parameters.

Results. When using a combination of extract of *Hippophaes rhamnoides* leaves with ademethionine, the studied biochemical parameters significantly ($p < 0.05$) differed from the numerical values in the negative control group and were closest to those in the intact group than in other experimental groups.

Conclusions. A comparison of the effectiveness of the use of extract of *Hippophaes rhamnoides* leaves in combination with ademethionine by the total effect on blood biochemical parameters determines this complex as a promising drug for further research.

Key words: *Extractum foliorum Hippophaes rhamnoides*, paracetamol experimental hepatitis, complex pharmacotherapy regimens, paracetamol, ademethionine, blood biochemical parameters

Received: 16.08.2022
Accepted: 13.11.2023
Published: 29.12.2023

For citation: Batueva S.Yu., Lamazhapova G.P., Kapustina Yu.A., Rodnaeva O.A., Chukaev S.A. The effect of complex pharmacotherapy regimens using a herbal remedy from *Hippophae rhamnoides* on biochemical blood parameters of rats with paracetamol hepatitis. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(6): 234-240. doi: 10.29413/ABS.2023-8.6.23

АКТУАЛЬНОСТЬ

Медикаментозные повреждения печени – одна из важных проблем современной гепатологии. Многие лекарственные средства токсичны для организма, даже в терапевтических дозах, что часто приводит к острой печёночной недостаточности [1, 2]. Для терапии различных заболеваний печени используется довольно разнообразный арсенал препаратов, направлено действующих на клетки печени [3]. В плане характера воздействия на систему гомеостаза лекарственные средства растительного происхождения имеют ряд преимуществ перед синтетическими аналогами. Продуцируемые растениями биоактивные метаболиты представляют интерес в качестве платформ для синтеза комбинаторных сочетаний синтетических и растительных лекарственных средств [4]. Применение различных комбинаций гепатопротекторов при лечении патологий печени достаточно востребовано в современных условиях [5]. Фармакологическая активность экстракта листьев облепихи крушиновидной (*Extractum foliorum Hippophaes rhamnoides*) обусловлена присутствием в составе фитоэкстракта кверцетина, кемпферола, изорамнетина, катехинов, флавоновых гликозидов и др. [6, 7]. Данные, приводимые в различных литературных источниках, свидетельствуют о том, что присутствие биологически активных веществ, относящихся к группе фенолов или полифенолов, в фармакологических средствах природного происхождения определяет наличие у них антиоксидантных свойств [8–10]. При этом следует отметить, что в целом спектр фармакологической активности экстракта листьев облепихи крушиновидной, особенности действия в условиях сочетанного применения с другими фармакологическими средствами изучены к настоящему времени недостаточно.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование изменений биохимических маркеров печёночной функции при применении комплексных схем фармакотерапии экспериментального повреждения печени парацетамолом с использованием *Extractum foliorum Hippophaes rhamnoides*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Экспериментальное исследование проводилось на 60 белых крысах линии Wistar обоего пола массой 180–200 г. Животные находились в сертифицированном виварии ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» (ИОЭБ) СО РАН. Все эксперименты проведены в соответствии с международными правилами работы с экспериментальными животными, ГОСТ 33044-2014, Принципами надлежащей лабораторной практики (OECD Guide 1:1998, IDT), согласно Распоряжению Правительства Российской Федерации от 08.11.2013 № 2067-р. Животных содержали при свободном доступе к пище и воде на рационе пи-

тания, соответствующем нормативам ГОСТ. Протокол эксперимента одобрен этическим комитетом ИОЭБ СО РАН (протокол № 2 от 05.11.2017).

Перед началом экспериментов крысы, отвечающие критериям включения в исследование, были распределены на шесть групп:

I. Интактные крысы.

II. Контрольная группа – животные с острым парацетамоловым гепатитом.

III. Опытная группа – комбинация «силибинин + адеметионин».

IV. Опытная группа – фитопрепарат «экстракт листьев облепихи крушиновидной».

V. Опытная группа – фармакопейный препарат «адеметионин» [10, 11].

VI. Опытная группа – комбинация «экстракт листьев облепихи крушиновидной + адеметионин».

Критерии невключения лабораторных животных:

1) наличие или развитие других соматических патологий;

2) неполовозрелые, ранний возраст (до 6 месяцев);

3) имеющие недостаточную массу.

Экспериментальную модель гепатита у крыс воспроизводили введением животным внутривенно 1 раз в сутки парацетамола (ацетаминофен) в дозе 500 мг/кг 2 дня [12].

Для лечения экспериментального гепатита животным опытных групп ежедневно в утренние часы (до кормления) в течение 14 дней вводили перорально водные растворы испытуемых средств: фитоэкстракт листьев облепихи крушиновидной растворяли в воде очищенной в дозе 100 мг/кг массы тела животного («наиболее оптимальный фармакотерапевтический» режим применения [13]). Экстракт листьев облепихи получен методом трёхкратной экстракции 40%-м этанолом в ИОЭБ СО РАН; «силибинин» (ЗАО «Вифитех») вводили в дозе 200 мг/кг по схеме; «адеметионин» (АО «Верофарм») – в дозе 200 мг/кг.

В первой и второй группе (интактные животные – с нормофункцией печени и с экспериментальным гепатитом) животные получали по схеме дистиллированную воду в эквивалентном количестве.

Из эксперимента животные выводились методом мгновенной декапитации под лёгким эфирным наркозом.

В момент выведения животного из эксперимента производили забор крови из хвостовой вены и в сыворотке животных определяли содержание:

1) аспарагиновой аминотрансферазы (АСТ) (BioSystems, Испания; кат. № 11830);

2) аланиновой аминотрансферазы (АЛТ) (BioSystems, Испания; кат. № 11832);

3) щелочной фосфатазы (ЩФ) (BioSystems, Испания; кат. № 11832);

4) общего билирубина (BioSystems, Испания; кат. № 11832);

5) гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) (BioSystems, Испания; кат. № 11832).

Исследование ферментов проводили кинетическим методом, рекомендованным Немецким обществом кли-

нической химии и Клиническим руководством по лабораторным тестам, при температуре 25 °С.

В качестве средства измерения использовали автоматический биохимический анализатор «Сапфир-400» (ТокуоВоеки, Япония) и тест-системы фирмы Human (Германия). Статистическая обработка данных осуществлена с использованием программы Statistica 6.0 for Windows (StatSoft Inc., США). Статистическую значимость различий сравниваемых величин рассчитывали с помощью параметрического критерия Стьюдента и непараметрического U-критерия Манна – Уитни. Различия данных считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$ [14].

РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам проведённого исследования установлено, что уровень АСТ статистически значимо увеличился в группе животных с острым парацетамоловым гепатитом на 49,4 % ($p < 0,05$) по сравнению с таковым в интактной группе (табл. 1).

Показатель АСТ у крыс опытных групп статистически значимо не отличался от значений, зафиксированных в контрольной группе. При этом использование экстракта листьев облепихи крушиновидной в сочетании с адеметионином способствовало более существенному снижению значения показателя АСТ в сравнении с другими исследуемыми группами.

В условиях моделируемого экспериментального гепатита уровень АЛТ в группе негативного контроля статистически значимо увеличивался на 22 % в сравнении с показателем в интактной группе в ходе развития парацетамолового поражения, чем в интактной группе, что свидетельствовало о развитии патологии печени. При сравнении исследуемого показателя в III группе с аналогичным значением в контрольной группе при парацетамоловом гепатите установлено, что уровень АЛТ снизился на 11,2 %, в IV группе – на 15,4 %, в V группе – на 11,1 %, в VI группе – на 12,4 %. При этом статистиче-

ски значимые отличия зарегистрированы только в III и VI группах. При сравнении показателя этой аминотрансферазы у крыс VI группы с парацетамоловым гепатитом, получавших экстракт листьев облепихи в сочетании с адеметионином, и крыс III группы, получавших силибинин с адеметионином, видно, что уровень АЛТ был одинаковым. При этом у животных VI опытной группы зафиксированы наименьшие различия по значению АЛТ в сравнении с таковым у интактных животных.

В проведённых исследованиях установлено, что у животных с экспериментальным парацетамоловым гепатитом активность ЩФ и ГТПП в сыворотке крови статистически значимо возросла по сравнению с величиной у интактных крыс – на 37,7 % и 75,7 % соответственно, что видно из таблицы 1. Средние уровни ЩФ и ГТПП, которые являются маркерными ферментами холестаза, в опытных группах были статистически значимо ниже, чем в контрольной группе животных. Так, приём в этих условиях экстракта листьев облепихи крушиновидной в сочетании с адеметионином обусловил по сравнению с контролем, статистически значимое снижение уровня активности ЩФ на 13,2 %. Схожие изменения наблюдались при действии силибинина с адеметионином, экстракта листьев облепихи крушиновидной и адеметионина по отдельности: активность ЩФ снизилась на 12,9 %, 10,8 % и 12,1 % соответственно относительно контроля. Данные по уровню фермента ГТПП в разных опытных группах существенно не отличались между собой, при этом все они статистически значимо отличались от этого показателя у крыс контрольной группы.

После введения парацетамола уровень билирубина в контрольной группе возрос на 114,3 % (рис. 1).

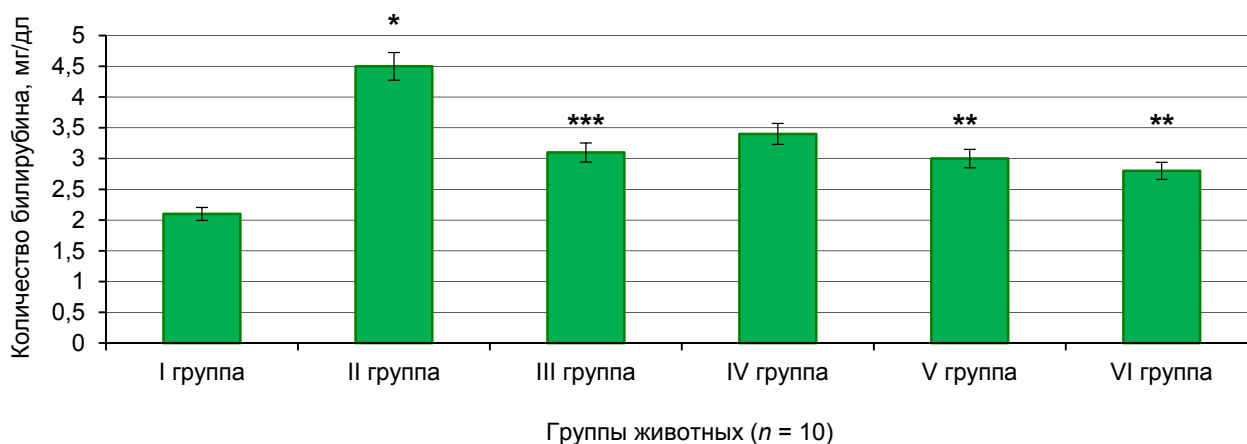
При сравнении показателя билирубина у крыс опытной группы, получавших силибинин с адеметионином, с таковым у животных контрольной группы установлено, что уровень билирубина понизился на 31,1 %. Со значениями в IV группе эта разница составила 24,4 %, в V группе – 33,3 %, в VI группе – 37,7 %. Использование сочета-

ТАБЛИЦА 1
БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ КРЫС
В МОДЕЛИ ОСТРОГО ПАРАЦЕТАМОЛОВОГО ГЕПАТИТА

TABLE 1
BIOCHEMICAL PARAMETERS OF RAT BLOOD
IN A MODEL OF ACUTE PARACETAMOL HEPATITIS

Биохимические показатели	I группа: интактные (n = 10)	II группа: парацетамоловый гепатит (n = 10)	III группа: силибинин + адеметионин (n = 10)	IV группа: экстракт листьев облепихи крушиновидной (n = 10)	V группа: адеметионин (n = 10)	VI группа: экстракт листьев облепихи крушиновидной + адеметионин (n = 10)
АСТ, ед/л	44,30 ± 1,62	66,20 ± 5,94*	59,20 ± 4,24	61,20 ± 2,76	64,00 ± 5,45	57,80 ± 2,12
АЛТ, ед/л	172,16 ± 4,35	209,90 ± 1,07*	186,30 ± 17,37**	197,10 ± 14,78	194,40 ± 3,75	183,80 ± 13,08**
ЩФ, ед/л	657,80 ± 35,07	906,10 ± 26,87*	788,50 ± 7,28**	808,20 ± 42,00**	796,30 ± 29,06**	786,30 ± 20,79**
ГТПП, ед/л	7,14 ± 0,31	29,5 ± 1,7*	23,7 ± 1,3**	25,1 ± 1,7**	24,2 ± 1,4**	22,3 ± 1,5**

Примечание. Различия статистически значимы по сравнению с: * – интактной группой ($p < 0,05$); ** – контрольной группой ($p < 0,05$); n – число животных в каждой группе.

**РИС. 1.**

Концентрация билирубина в сыворотке крови крыс в модели острого парацетамолового гепатита. Различия статистически значимы по сравнению со значениями в: * – интактной группе ($p < 0,001$); ** – контрольной группе ($p < 0,05$); n – число животных в каждой группе

FIG. 1.

Concentration of bilirubin in the blood serum of rats in the model of acute paracetamol hepatitis. The differences are statistically significant compared to the values in: * – intact group ($p < 0.001$); ** – control group ($p < 0.05$); n – number of animals in each group

ния экстракта листьев облепихи с адеметионином у крыс с парацетамоловым гепатитом привело к снижению показателя уровня билирубина на 10,7 % по сравнению с аналогичным показателем в крови крыс III опытной группы, получавших сочетание «силибинин + адеметионин». Наряду с этим уровень билирубина в крови животных всех опытных групп имел статистически значимые отличия с показателями в контроле. Однако необходимо отметить, что уровень билирубина у крыс VI группы восстанавливался до значений у интактных крыс.

ОБСУЖДЕНИЕ

Одной из актуальных проблем фармакологии является поиск эффективных и безопасных гепатопротекторов для лечения поражений печени лекарственного генеза. Так, использование модели острого поражения печени парацетамолом сходно по патогенезу с лекарственными гепатитами [15]. Согласно литературным данным, гепатотоксичные дозы парацетамола приводят к образованию центрлобулярных некрозов и печёночной недостаточности [16–18].

Из обзорной статьи по комбинированному применению лекарственных средств С.В. Оковитого (2020) следует, что в настоящее время сведений об экспериментальном и клиническом исследованиях, посвящённых изучению целесообразности и возможности комбинированного использования гепатопротекторов, достаточно мало [5, 19].

В исследовании I. Giangrandi и соавт. (2016) было показано, что при приёме в течение 12 месяцев (пациенты с неалкогольной жировой болезнью печени) комбинации силимарина (140 мг/сут.) и адеметионина (200 мг/сут.) без дополнительной коррекции диеты привело к снижению уровня биохимических показателей на фоне регрессии стеатоза печени [20]. По данным

A.Y. Au и соавт. (2013), «комбинация «силибинин + адеметионин» ингибирует как воспаление, так и окислительный стресс посредством воздействия на разные сигнальные пути, опосредуемые ядерным фактором NF- κ B и транскрипционным фактором Nrf2» [21].

По результатам проведенного эксперимента установлено, что при введении парацетамола отмечается изменение активности АСТ, АЛТ, ЩФ, ГГТП и общего билирубина. Парацетамол и продукты его распада у контрольных животных с токсическим гепатитом приводят к повреждению липидного бислоя мембран гепатоцитов, активации синдромов цитолиза и холестаза, нарушению метаболизма белков, углеводов, биоэнергетики и угнетению ферментных систем детоксикации ксенобиотиков. При введении комбинации «силибинин + адеметионин» отмечается статистически значимое снижение уровня всех исследуемых показателей по сравнению с контролем. После применения экстракта листьев облепихи крушиновидной в терапевтическом режиме выявлена гепатопротекторная активность. Так, курсовое применение фитоэкстракта в режиме монотерапии обуславливает уменьшение общего билирубина и щелочной фосфатазы. Также установлено, что при повреждении печени крыс парацетамолом и терапией «адеметионином» показатели исследуемых параметров были близки к показателям интактной группы. Коррекция выявленных при воздействии парацетамола нарушений комбинацией «экстракт листьев облепихи крушиновидной + адеметионин» привела к улучшению показателей функционального состояния печени крыс, судя по исследованным маркерам повреждения печени: АСТ, АЛТ, ГГТП, общий билирубин и щелочная фосфатаза. Однако при сравнении всех опытных групп животных, получавших лечение разными схемами, стоит отметить, что в группах крыс, которые получали комбинации препаратов, результаты были лучше по сравнению с крысами, получавшими лечение только моно-

средствами. Известно, что высокие дозы парацетамола приводят к некрозу некоторой части гепатоцитов печени, и для восстановления гепатоцитов требуется достаточно длительное время. Тем не менее, приём сочетания «экстракт листьев облепихи крушиновидной + адеметионин» в течение эксперимента способствовал значительному улучшению состояния печени при остром отравлении парацетамолом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при токсическом гепатите, вызванном введением парацетамола, сочетанное применение «экстракта листьев облепихи крушиновидной + адеметионин» так же, как и «силибина в сочетании с адеметионином», в отличие от «экстракта облепихи крушиновидной» и «адеметионина» как моносредств, приводит к лучшему восстановлению уровня активности некоторых биохимических показателей сыворотки крови подопытных животных и тем самым в результате оказывает более выраженное гепатопротекторное действие. Полученные данные создают предпосылку для дальнейшего исследования и применения комплекса «экстракта листьев облепихи крушиновидной + адеметионин» для коррекции заболеваний печени, вызванных различными токсическими агентами.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lee WM. Acute liver failure. *Semin Respir Crit Care Med*. 2012; 1(33): 36-45. doi: 10.1055/s-0032-1301733
2. Коваленко Л.А., Ипатова М.Г., Долгинов Д.М., Афуков И.И. Острое отравление парацетамолом (Ацетаминофеном) у детей. *Эффективная фармакология. Гастроэнтерология*. 2018; 3(32): 14-18. [Kovalenko LA, Ipatova MG, Dolginov DM, Afukov II. Acute paracetamol (Acetaminophen) poisoning in children. *Effective Pharmacotherapy. Gastroenterology*. 2018; 3(32): 14-18. (In Russ.)].
3. Ивашкин В.Т., Буеверова А.О. (ред.). *Рациональная фармакология в гепатологии: руководство для практикующих врачей*. М.: Литтерра; 2009. [Ivashkin VT, Bueverova AO (eds). *Rational pharmacotherapy in hepatology: a guide for practitioners*. Moscow: Litterra; 2009. (In Russ.)].
4. Выпова Н.Л., Фомина М.А., Нурбекова Н.Б., Тагайалиева Н.А., Юлдашев Х.А., Гафуров М.Б., и др. Влияние комплексных препаратов на основе МАСГК, карнитина и метионина на биохимические показатели крови крыс с парацетамоловым гепатитом. *Universum: Химия и биология*. 2022; 4(94): 34-39. [Vypova NL, Fomina MA, Nurbekova NB, Tagayalievna NA, Yuldashev KhA, Gafurov MB, et al. Effect of complex preparations based on MASGA, carnitine and methionin on biochemical indicators of blood in rats with paracetamol hepatitis. *Universum: Himiya i biologiya*. 2022; 4(94): 34-39. (In Russ.)]. doi: 10.32743/UniChem.2022.94.4.13311
5. Оковитый С.В. Комбинированное применение гепатопротекторов. *Лечащий врач*. 2020; 8: 38-43. [Okovity SV. Combined use of hepatoprotective agents. *Lechaschi vrach*. 2020; (8): 38-43. (In Russ.)]. doi: 10.26295/OS.2020.65.19.005
6. Кукина Т.П., Щербаков Д.Н., Генш К.В., Тулышева Е.А., Сальникова О.И., Гражданников А.Е., и др. Биоактивные компоненты древесной зелени облепихи *Hippophae Rhamnoides* L. *Химия растительного сырья*. 2016; 1: 37-42. [Kukina TP, Shcherbakov DN, Gensh KV, Tulysheva EA, Salnikova OI, Grazhdannikov AE, et al. Bio active constituents from sea buckthorn *Hippophae Rhamnoides* L. tree green. *Khimija rastitel'nogo syr'ja*. 2016; 1: 37-42. (In Russ.)].
7. Górnaś P, Śnė E, Siger A, Segliņa D. Sea buckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.) vegetative parts as an unconventional source of lipophilic antioxidants. *Saudi J Biol Sci*. 2016; 23(4): 512-516. doi: 10.1016/j.sjbs.2015.05.015
8. Николаев С.М. *Фитофармакотерапия и фитофармакопрофилактика заболеваний*. Улан-Удэ: Изд-во БГУ; 2012. [Nikolaev SM. *Phytopharmacotherapy and phytopharmacoprevention of diseases*. Ulan-Ude; 2012. (In Russ.)].
9. Николаев С.М., Мондодоев А.Г., Шантанова Л.Н. Перспективы использования многокомпонентных препаратов в фармакологии заболеваний. *Medicus*. 2015; 6(6): 139-141. [Nikolaev SM, Mondodoev AG, Shantanova LN. The prospects of multi-component preparations use in pharmacotherapy of the diseases. *Medicus*. 2015; 6(6): 139-141. (In Russ.)].
10. Yoshino M, Murakami K. Interaction of iron with polyphenolic compounds: Application to antioxidant characterization. *Anal Biochem*. 1998; 257(1): 40-44. doi: 10.1006/abio.1997.2522
11. Шатихин А.И. Адеметионин: горизонты клинического применения. *Эффективная фармакология*. 2011; 6: 58-64. [Shatikhin AI. Ademetionine: Horizons for clinical use. *Effective Pharmacotherapy*. 2011; 6: 58-64. (In Russ.)].
12. Friedel HA, Goa KL, Benfield P. S-adenosyl-L-methionine. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in liver dysfunction and affective disorders in relation to its physiological role in cell metabolism. *Drugs*. 1989; 38(3): 389-416. doi: 10.2165/00003495-198938030-00004
13. Миронов А.Н. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*. М.: Гриф и К; 2013. [Mironov AN. *Guidelines for conducting preclinical studies of drugs*. Moscow: Grif I K; 2013. (In Russ.)].
14. Чукаев С.А., Николаев С.М., Роднаева О.А., Нагаслаева Л.А. Гепатопротекторное действие сухого экстракта облепихи крушиновидной. *Сибирский медицинский журнал*. 2005; 53(4): 61-64. [Chukaev SA, Nikolaev SM, Rodnaeva OA, Nagaslaeva LA. Hepatoprotective effect of dry extract of sea buckthorn. *Siberian Medical Journal*. 2005; 53(4): 61-64. (In Russ.)].
15. Венгеровский А.И., Удут В.В., Рейхарт Д.В. *Методические рекомендации по изучению гепатопротективной активности лекарственных средств. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств; часть первая*. М.: Гриф и К; 2012. [Vengerovsky AI, Udut VV, Reichart DV. *Methodological recommendations for studying the hepatoprotective activity of drugs. Guidelines for conducting preclinical studies of medicinal products; part one*. Moscow: Grif I K; 2012. (In Russ.)].
16. Prescott LF. Paracetamol: Past, present and future. *Am J Ther*. 2000; 7: 143-147. doi: 10.1097/00045391-200007020-00011

17. Карпищенко А.И., Москалев А.В., Кузнецов В.В., Жерегеля С.Н. *Клиническая лабораторная диагностика заболеваний печени и желчевыводящих путей: руководство для врачей*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. [Karpishchenko AI, Moskaev AV, Kuznetsov VV, Zheregelya SN. *Clinical laboratory diagnosis of liver and biliary tract diseases: Guideline for doctors*. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. (In Russ.)].
18. Henderson N, Pollock K, Frewet J, Mackinnon A, Flavell R, Davis R, et al. Critical role of c-jun (NH2) terminal kinase in paracetamol-induced acute liver failure. *Gut*. 2007; 56(7): 982-990. doi: 10.1136/gut.2006.104372
19. Подымова С.Д. *Болезни печени: Руководство для врачей*; изд. 5-е, перераб. и доп. М.: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2018. [Podymova SD. *Liver diseases: A guide for physicians*; 5th edition, revised and enlarged. Moscow: Medical Information Agency LLC; 2018. (In Russ.)]
20. Giangrandi I, Dinu M, Pagliai G, Sofi F, Casini A. Efficacy of oral supplementation with silymarin and s-adenosyl-L-methionine in patients with non-alcoholic fatty liver disease – A pilot study. *Altern Integr Med*. 2016; 5(4): 224. doi: 10.4172/2327-5162.1000224
21. Au AY, Hasenwinkel JM, Frondoza CG. Hepatoprotective effects of S-adenosylmethionine and silybin on canine hepatocytes *in vitro*. *J Anim Physiol Anim Nutr*. 2013; 97(2): 331-341. doi: 10.1111/j.1439-0396.2012.01275.x

Сведения об авторах

Батуева Снежана Юрьевна – аспирант кафедры фармакологии, клинической фармакологии с курсом биохимии, ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет им. Д. Банзарова», e-mail: bsu.2017@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0262-3303>

Ламажарова Галина Петровна – доктор биологических наук, доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии с курсом биохимии, ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет им. Д. Банзарова»; заведующая кафедрой «Биотехнология», ФГБОУ ВО «Восточно-Сибирский государственный университет технологий и управления», e-mail: lamazhar@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4118-215X>

Капустина Юлия Алексеевна – кандидат биологических наук, старший преподаватель кафедры фармакологии, клинической фармакологии с курсом биохимии, ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет им. Д. Банзарова», e-mail: uas.2003@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9982-5034>

Роднаева Ольга Анатольевна – кандидат биологических наук, доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии с курсом биохимии, ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет им. Д. Банзарова», e-mail: rodnaeva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1954-9952>

Чукаев Сергей Александрович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии с курсом биохимии, ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет им. Д. Банзарова», e-mail: s.chukaev@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7241-9554>

Information about the authors

Snezhana Yu. Batueva – Postgraduate at the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology with a course of Biochemistry, D. Banzarov Buryat State University, e-mail: bsu.2017@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0262-3303>

Galina P. Lamazharova – Dr. Sc. (Biol.), Associate Professor at the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology with the course of Biochemistry, D. Banzarov Buryat State University; Head of the Department of Biotechnology, East Siberian State University of Technology and Management, e-mail: lamazhar@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4118-215X>

Yulia A. Kapustina – Cand. Sc. (Biol.), Senior Lecturer at the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology with the course of Biochemistry, D. Banzarov Buryat State University, e-mail: uas.2003@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9982-5034>

Olga A. Rodnaeva – Cand. Sc. (Biol.), Associate Professor at the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology with the course of Biochemistry, D. Banzarov Buryat State University, e-mail: rodnaeva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1954-9952>

Sergey A. Chukaev – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology with the course of Biochemistry, D. Banzarov Buryat State University, e-mail: s.chukaev@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7241-9554>