

К. О. КАЛЬКО¹, С. М. ДРОГОВОЗ¹, О. Я. МІЩЕНКО¹, Л. Б. ІВАНЦИК¹,
К. О. ДЕГТЯРЬОВА¹, М. М. ЛУКАЩУК², І. М. ЛУКАЩУК², О. В. ГЕРУШ³,
А. О. ПАЛАМАР³, О. М. КОРОВЕНКО³, С. І. ШЕВЧЕНКО¹

ХРОНОФАРМАКОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ СИЛІМАРИНУ ЗА УМОВ ПАРАЦЕТАМОЛОВОГО ГЕПАТИТУ У ЩУРІВ

¹Національний фармацевтичний університет (Харків); ²Комунальний заклад вищої освіти
«Рівненська медична академія» Рівненської обласної ради (Рівне);

³Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний
університет» (Чернівці) <ketrin27kalko@gmail.com>

Визначення залежності ефективності та токсичності лікарських засобів від години доби або сезону року є одним з найперспективніших напрямів сучасної експериментальної і клінічної фармакології. Ми вивчали особливості добових ритмів впливу силімарину на стан антиоксидантно/прооксидант-них та цитолітичних процесів (провідна ланка реалізації гепатопротекторної дії) за умов гострого токсичного ураження печінки у щурів парацетамолом. Хронофармакологічні особливості дії силімарину досліджено на прикладі генеричного препарату Карсил® (АТ Софарма, Болгарія) за умов гострого токсичного ураження печінки парацетамолом у щурів. Стан процесів перекисного окиснення ліпідів – антиоксидантного захисту оцінювали за вмістом тіобарбітурової кислоти-активних продуктів, вмістом відновленого глутатіону (ВГ), активністю супероксиддисмутази та каталази в гепатоцитах, а цитолітичних процесів – за активністю АлАТ в сироватці крові. За фізіологічних умов встановлено певну хроноархітектуру ритмів системи антиоксидантного захисту та активності процесів перекисного окиснення у щурів, яка не порушувалася на фоні гострого ураження печінки парацетамолом (за винятком нівелювання акрофази активності каталази). Та сама динаміка та синфазність ритмів мали місце і на фоні застосування силімарину. Максимальний прояв гепатопротекторної дії силімарину спостерігали у разі його застосування вранці (09.00) та ввечері (21.00). Таким чином, застосування силімарину в періоди максимального прояву його гепатопротекторної дії – вранці (09.00) та ввечері (21.00) може бути шляхом підвищення його біодоступності. Також встановлені хронофармакологічні особливості дії силімарину слід враховувати при подальшому вивченні його хронофармакологічних особливостей.

Ключові слова: добові (циркадіанні) ритми; силімарин; токсичне ураження печінки; парацетамоловий гепатит.

Вступ. Визначення залежності ефективності та токсичності лікарських засобів від часу доби є перспективним напрямом сучасної експериментальної і клінічної фармакології [3, 6, 21]. Пріоритетність хронобіологічних досліджень була підтверджена Нобелівською асамблеєю, яка в 2017 р. присудила премію за дослідження молекулярних механізмів контролю за циркадіанними ритмами [14]. Нині є багато даних про вплив добових та сезонних ритмів на фармакологічну активність лікарських засобів [6, 34]. Однак хронологічний профіль ефективності і нешкідливості для більшості лікарських засобів залишається нез'ясованим [3, 27]. Зокрема це стосується лікарських засобів, що впливають на печінку, функції якої достеменно контролюють добові ритми [7, 34].

Незалежно від етіологічного фактора, який викликає патологію печінки, провідною ланкою пошкодження цього органу практично при усіх захворюван-

нях є надмірна активація оксидативного стресу [23–25, 30], що призводить до перекисного окислення ліпідів та цитодеструктивних змін. Тому патогенетично обґрунтоване вивчення застосування лікарських засобів з антиоксидантними і мембраностабілізуючими властивостями при патології гепатобіліарної системи.

Силімарин протягом століть широко застосовують при патології гепатобіліарної системи [31]. Антиоксидантний механізм дії є провідним в реалізації його гепатопротекторного ефекту [18, 22, 26, 31]. Суттєвим недоліком цього лікарського засобу є його невисока біодоступність [28]. Встановлення хронофармакологічних особливостей дії силімарину може бути одним з шляхів підвищення його біодоступності.

Мета дослідження – встановити особливості впливу силімарину на баланс антиоксидантно/прооксидантних процесів та активність маркерів цитолізу (провідна ланка реалізації гепатопротекторної дії) при його застосуванні в різні періоди доби на фоні гострого токсичного ураження печінки парацетамолом.

Матеріали та методи. Хронофармакологічне дослідження проведено весною 2015 р. Тварини перебували у віварії ЦНДЛ НФаУ (сертифікована ДЕЦ МОЗ України посвідчення № 058/15 від 08.12.2015 р., чинне до 07.12.2019 р.) з контрольованим температурним режимом та відносною вологістю, на циклі день/ніч, що відповідав природному протягом досліджуваного сезону року. Дослідження проводили відповідно до вимог GLP, рекомендацій ДЕЦ МОЗ України, Національних «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах (Україна, 2001) [2], закону України «Про захист тварин від жорсткого поводження» № 3447-IV від 21.02.2006 р. із змінами та ухвалою першого національного конгресу з біоетики (Київ, 2007).

Хронофармакологічні особливості дії силімарину вивчали на прикладі генеричного препарату Карсил® (табл. 22,5 мг флавоноїдів розторопші, АТ Софарма, Болгарія) [9] за трьома послідовними етапами.

На першому етапі досліджено особливості добових (циркадіанних) ритмів активності систем перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), системи антиоксидантного захисту (АОЗ) та цитолітичних процесів інтактних тварин за фізіологічних умов. На другому етапі вивчено аналогічні добові ритми прооксидантно-антиоксидантного дисбалансу й активності цитолізу за умов гострого токсичного ураження печінки парацетамолом. На третьому етапі оцінено безпосередній вплив силімарину на запобігання і корекцію десинхронозу системи ПОЛ–АОЗ та процесів цитолізу, що виникає при токсичному парацетамоловому гепатиті залежно від застосовування години доби.

Усі етапи дослідження виконано у ранковий, денний, вечірній та нічний періоди доби. Аналіз циркадіанних ритмів на основі значень досліджуваних показників вранці (09.00), вдень (15.00), ввечері (21.00) та вночі (03.00) дозволяє отримати повноцінну картину про особливості добового ритму досліджуваних показників. Визначали акро- (AF) та батифазу (BF) – години доби, тобто коли реєструється, відповідно, максимальне та мінімальне значення показників досліджуваних систем або процесів [3].

Процеси ПОЛ в гепатоцитах оцінювали за вмістом ТБК-активних продуктів (ТБК-АП), АОЗ – за рівнем відновленого глутатіону (ВГ), активності супероксиддисмутази (СОД) і каталази. Вміст ВГ визначали за методом Елмана [13], ТБК-АП – за реакцією з тіобарбітуровою кислотою [17], активність каталази за реакцією із пероксидом водню [11], а СОД – за інгібуванням реакції аутоокислення адреналіну [16]. Стан цитолітичних процесів оцінювали за активність АлАТ за реакцією Райтмана – Френкеля за допомогою стандартних наборів «Філісіт-Діагностика» (Україна) [10].

Гостре токсичне ураження печінки у щурів моделювали одноразовим внутрішньошлунковим введенням парацетамолу в дозі 1000 мг/кг [15]. Декапітацію

тварин з метою забору крові та тканини печінки проводили через 24 год після введення парацетамолу [2, 15].

Статистичну обробку отриманих результатів виконано з використанням програми «Statistica 8,0» за критерієм Манна – Уїтні. При порівнянні статистичних показників прийнято рівень достовірності $P < 0,05$ [18].

Результати та їх обговорення. В умовах фізіологічної норми виявлено певні закономірності добового балансу системи прооксидантно-антиоксидантного захисту та активності цитолітичних процесів у печінці шурів (див. рис. 1). Для ранково-денного періоду характерна найвища активність АОС, на що вказує акрофаза (AF) вмісту неферментативного «стражу» системи ВГ і ферментативної ланки захисту активності каталази. Активність СОД зберігала відносну стабільність протягом доби.

У вечірньо-нічні години відмічено бати фазу (BF) вмісту ВГ та активності каталази. Саме на цей період припадає максимальна активність процесів ПОЛ (AF вмісту ТБК-АП о 21.00), яка залежить від стану антиоксидантного захисту клітин і підвищується в періоди зниження останньої (див. рис. 1).

Циркадіанний ритм активності маркера цитолізу АлАТ також має характерні коливання протягом доби з акрофазою вдень (15.00) і бати фазою ввечері (21.00) і не корелює з активністю процесів ПОЛ (див. рис. 1; рис. 2).

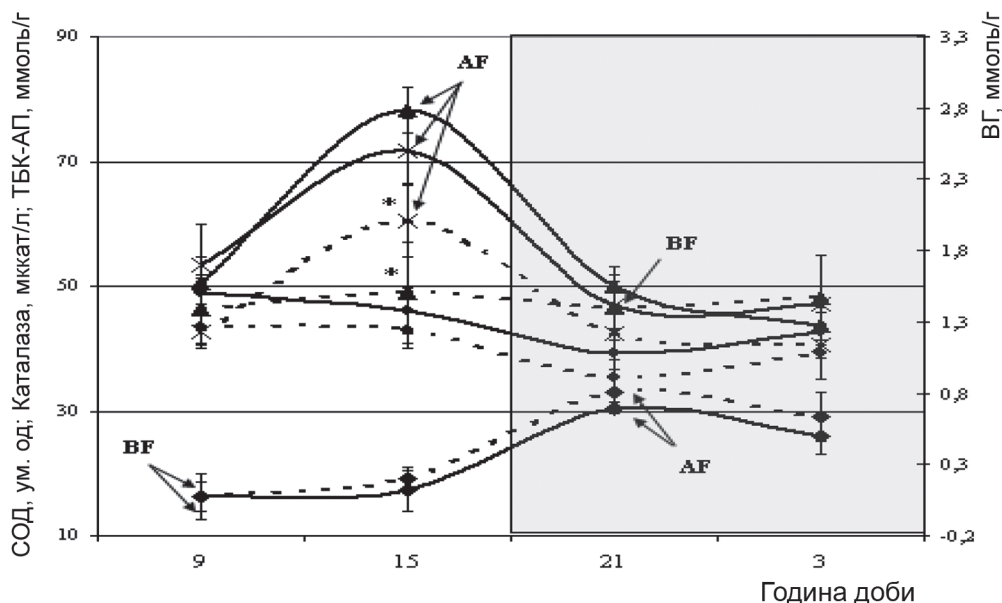


Рис. 1. Добові ритми активності прооксидантно-антиоксидантного балансу за фізіологічних умов (інтактні шури, ІЩ) та на фоні гострого ураження печінки парацетамолом (контрольна патологія, КП):

● — ІЩ СОД, ум. од.; ▲ — ІЩ каталаза, мкат/л; ◆ — ІЩ ТБК-АП, ммоль/г;
 * — ІЩ ВГ, ммоль/г; —●— — КП СОД, ум. од.; —▲— — КП каталаза, мкат/л,
 —◆— — КП ТБК-АП, ммоль/г; —*— — КП ВГ, ммоль/г

*Значення показника достовірне відносно шурів інтактного контролю ($P < 0,05$); AF та BF – акро- і бати фаза досліджуваного показника

Результати дослідів другого етапу – при введенні парацетамолу в токсичних дозах – свідчать, що застосування токсиканту не порушувало архітектурного ансамблю прооксидантно-антиоксидантного балансу печінки (див. рис. 1), але спостерігалось згладжування ритмів ВГ і каталази за рахунок зменшення вмісту і активності цих показників вранці та вдень (зниження вмісту ВГ в 1,2 та

1,4 разу ($P < 0,05$) відповідно та активності каталази в 1,6 раза ($P < 0,05$); див. рис. 1), тоді як архітектоніка ритмів активності СОД та вмісту ПОЛ зберігались і була синхронна такій у щурів фізіологічної норми (див. рис. 1).

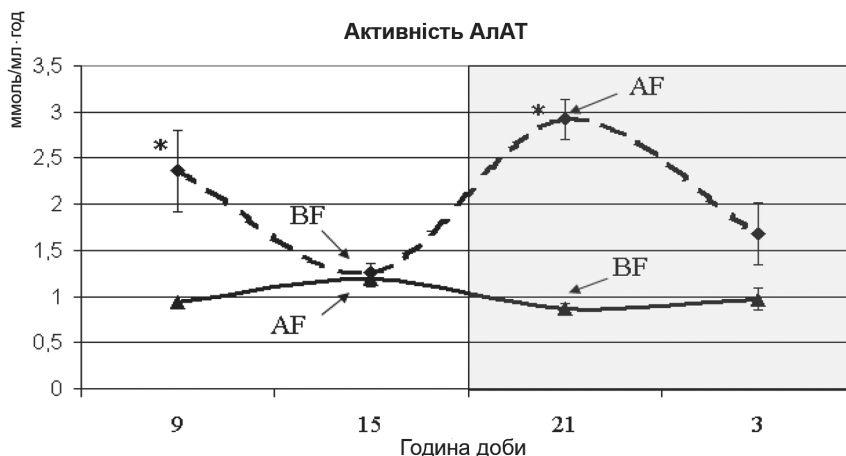


Рис. 2. Добовий ритм активності АлАТ за фізіологічних умов (інтактні щури, ІЩ) та на фоні гострого ураження печінки парацетамолом (контрольна патологія, КП):

—▲— — ІЩ, мкмоль/(мл · г); —◆— — КП, мкмоль/(мл · г)

*Значення показника достовірне щодо щурів інтактного контролю ($P < 0,05$); AF та BF – акробатична фаза досліджуваного показника

Таким чином, застосування парацетамолу в терапевтичній дозі привело до зниження активності системи АОЗ в деякі періоди доби без значної активізації процесів ПОЛ.

Провідним вектором гепатотоксичної дії парацетамолу є виснаження резервів системи АОЗ, що призводить до активізації процесів ПОЛ [3, 4, 19]. Три основні шляхи мають місце у фізіологічному метаболізмі парацетамолу гепатоцитами: зв'язування з глюкуроною (I), сульфатною (II) кислотами та біотрансформація системою цитохрому P_{450} (III) [1, 8, 20, 29]. Вищевказані механізми «працюють» у разі прийому терапевтичних доз парацетамолу та змінюють базові мішені «удару» для біотрансформації за умов знаходження до організму токсичних доз цього ксенобіотику: відбувається перерозподіл метаболізму з тенденцією до біотрансформації системою цитохрому P_{450} . Останній шлях метаболізму призводить до утворення токсичного радикалу – *N*-ацетил-р-бензохіноніміну, який запускає процеси вільнорадикального окислення клітинних і субклітинних мембран після виснаження запасів ВГ (неферментативного компоненту системи АОЗ, який нейтралізує вільні радикали) [8, 29]. В результаті деструкції клітинних і субклітинних мембран спостерігається підвищення активності цитолітичних маркерів [5]. Тому встановлено, що введення парацетамолу призводило до збільшення активності трансміназ АлАТ в 2,5–3,3 раза ($P < 0,05$), найбільш виражене ввечері та вранці (див. рис. 2).

На третьому етапі проведено хронофармакологічне дослідження гепатопротекторної активності силімарину за впливом на ланку прооксидантно-антиоксидантного балансу та активності цитолітичних процесів на фоні токсичної дії парацетамолу.

За цих умов застосування силімарину, який вводили вранці (09.00), вдень (15.00), ввечері (21.00) та вночі (03.00), добова динаміка параметрів активності АОЗ була аналогічною такій у тварин інтактного контролю і тварин з гепатитом, але здатність регулювати прооксидантно-антиоксидантний баланс залежала від години доби, коли вводили препарат (див. рис. 3).

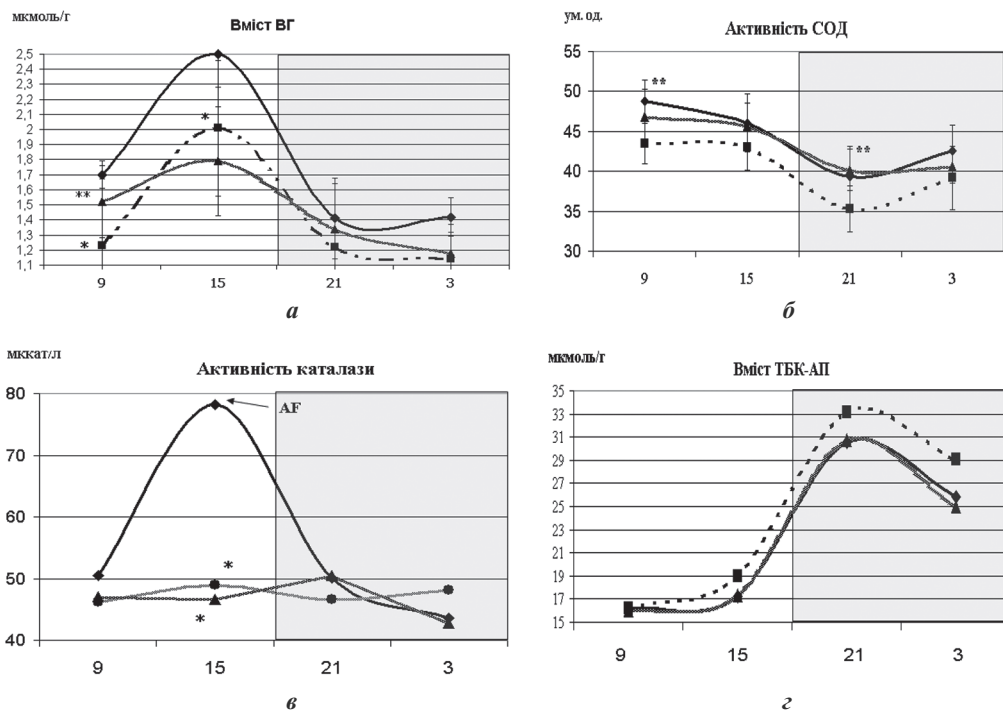


Рис. 3. Вплив силімарину на добові ритми показників ПОЛ – АОЗ на фоні гострого ураження печінки парацетамолом:

—◆— — інтактний контроль; —▲— — силімарин, 100 мг/кг, —■— — контрольна патологія

*Значення показника достовірне щодо шурів інтактного контролю ($P < 0,05$).

**Значення показника достовірне щодо шурів контрольної патології ($P < 0,05$)

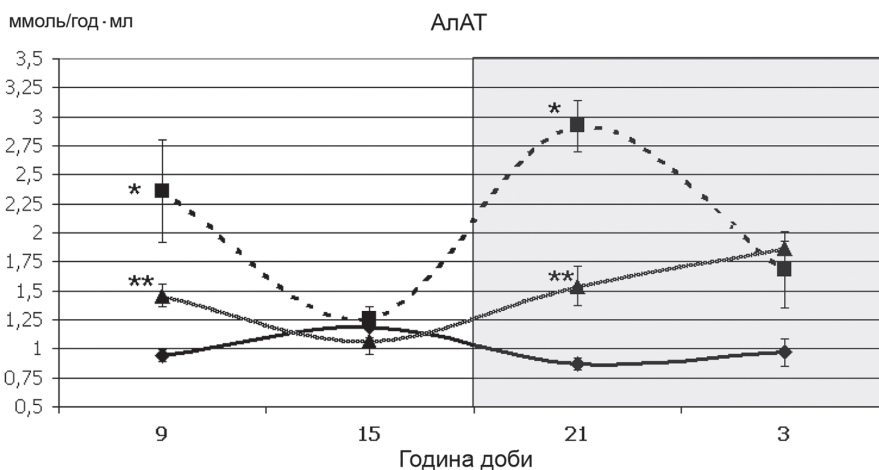


Рис. 4. Вплив силімарину на добові ритми активності АлАТ на фоні гострого ураження печінки парацетамолом:

—◆— — інтактний контроль; —▲— — силімарин, 100 мг/кг, —■— — контрольна патологія

*Значення показника достовірне щодо шурів інтактного контролю ($P < 0,05$).

**Значення показника достовірне щодо шурів контрольної патології ($P < 0,05$)

Силімарин, здатний за рахунок прямого та непрямого антиоксидантного ефекту підвищувати активність АОС [12, 21, 32, 33], достовірно збільшував

вміст ВГ в 1,2 раза ($P < 0,05$) порівняно з контрольною патологією о 09.00 і 21.00, коли він був мінімальним і не змінював акрофази цього показника (рис. 3, а). Аналогічно введення силімарину сприяло підвищенню активності СОД в 1,2 раза ($P < 0,05$) також вранці та ввечері (рис. 3, б). Ритм активності каталази під впливом силімарину набував інвертованого характеру порівняно з контрольною патологією, але не характеризувався достовірними відмінностями величини показника в деякі досліджувані години доби (див. рис. 3, в). То саме стосується добової динаміки вмісту ТБК-АП (див. рис. 3, г).

Застосування силімарину сприяло пригніченню активності цитолітичних процесів (зокрема АлАТ) в період їхньої максимальної вираженості: в 1,6 раза вранці ($P < 0,05$) та в 1,9 раза ввечері ($P < 0,05$), що, імовірно, обумовлено добовими особливостями прояву мембраностабілізуючої дії препарату (рис. 4) [32].

Таким чином, силімарин максимально виражено пригнічував цитодеструктивні процеси та сприяв відновленню антиоксидантно-прооксидантного дисбалансу в печінці за умов його застосування вранці і ввечері, що обумовлено вираженою хронозалежною прямою та непрямою антиоксидантною дією, мембраностабілізуючими та протизапальними його властивостями.

Висновки. За фізіологічних умов встановлено певну хроноархітектоніку ритмів системи антиоксидантного захисту та активності процесів перекисного окислення у щурів, яка практично не порушувалася на фоні гострого ураження печінки парацетамолом (за винятком нівелювання акрофази активності каталази). Та сама динаміка і синфазність ритмів мала місце і на фоні застосування силімарину. Найсуттєвішою гепатопротекторна дія силімарину була за умов його застосування вранці (09.00) та ввечері (21.00). Застосування силімарину в періоди максимального прояву його гепатопротекторної дії може бути шляхом підвищення його біодоступності. Встановлені добові особливості прояву гепатопротекторної дії силімарину слід враховувати при подальшому вивченні його хронофармакологічних особливостей та за умов використання цього лікарського засобу, як препарату порівняння при дослідженні перспективних гепатопротекторів.

Список літератури

1. Бунятян Н. Д., Калько Е. А., Дроговоз С. М. и др. Хронофармакологические особенности действия гепатопротекторов в эксперименте // Бюл. эксперимент. биологии и медицины. – 2018. – № 6. – С. 712–715. DOI: 10.1007/s10517-018-4258-8
2. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації / О. В. Стефанов ін.; за ред. чл-кор. АМН України О. В. Стефанова. – К.: Авіцена, 2001. – 528 с.
3. Дроговоз С. М., Штрыголь С. Ю., Рапопорт С. И. и др. Хронофармакология для врача, провизора, студента: Уч.-справочник / Под ред. С. М. Дроговоз. – Харьков: Титул, 2016. – 376 с.
4. Дроговоз С. М., Гудзенко А. П., Бутко Я. А. Побочное действие лекарств: Учебник-справочник. – Харьков: СИМ, 2015. – 480 с.
5. Калько Е. А., Дроговоз С. М., Позднякова А. Ю., Захарко Н. В. Циркадианная зависимость токсичности парацетамола у крыс // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2016. – Т. 79, № 7. – С. 25–28.
1. Bunyatyanyan N. D., Kal'ko E. A., Drogovoz S. M. i dr. Hronofarmakologicheskie osobennosti dejstviya gepatoprotektorov v eksperimente // Byul. eksperiment. biologii i medicyny. – 2018. – № 6. – P. 712–715. DOI: 10.1007/s10517-018-4258-8
2. Doklinichni doslidzhennya likars'kih zasobiv: Metod. rekomendacii / O. V. Stefanov in.; za red. chl-kor. AMN Ukraini O. V. Stefanova. – K.: Avicena, 2001. – 528 p.
3. Drogovoz S. M., Shtrygol' S. Yu., Rapoport S. I. i dr. Hronofarmakologiya dlya vracha, provizora, studenta: Uch.-spravochnik / Pod red. S. M. Drogovoz. – Har'kov: Titul, 2016. – 376 p.
4. Drogovoz S. M., Gudzenko A. P., Butko Ya. A. Pobochnoe dejstvie lekarstv: Uchebnik-spravochnik. – Har'kov: SIM, 2015. – 480 p.
5. Kal'ko E. A., Drogovoz S. M., Pozdnyakova A. Yu., Zaharko N. V. Cirkadiannaya zavisimost' toksichnosti paracetamola u krysov // Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya. – 2016. – T. 79, № 7. – P. 25–28.

6. Калько К. О. Хронофармакологічне дослідження активності гепатопротекторних засобів: Авторефер. дис. ... канд. фарм. наук. – Х., 2017. – 22 с.
7. Калько К. О., Дроговоз С. М. Добова залежність гепатопротекторної активності антралю на моделі гострого парацетамолового гепатиту у щурів // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2017. – Вип. 54, № 2. – С. 62–68.
8. Калько К. О., Дроговоз С. М., Захарко Н. В. та ін. Вплив токсичних доз парацетамолу на циркадіанний ритм прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2016. – Вип. 47, № 1. – С. 81–86.
9. Карсил®: інструкція к медицинскому назначению. – Режим доступа: <https://compendium.com.ua/info/11819/karsil-sup-sup-/?term=%D0%9A%D0%90%D0%A0%D0%A1%D0%98%D0%9B>
10. Клиническая лабораторная диагностика: методы и трактовка лабораторных исследований / Под ред. проф. В. С. Камышникова. – М.: МЕД-пресс-информ, 2017. – 720 с.
11. Королюк М. А., Иванова Л. И., Майорова И. Г., Токарев В. Е. Метод определения активности каталазы // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.
12. Матвеев А. В. Гепатопротекторы. Анализ международных исследований по препаратам группы лекарств для печени. – Симферополь: ИТ «Ариал», 2013. – 384 с.
13. Методические указания для выполнения экспериментальных исследований по большому специальному практикуму «Методы оценки состояния оксидантной и антиоксидантной систем биологических объектов» / С. С. Чернадчук, Н. Л. Федорко, З. Е. Захариева и др. – Одесса, 2010. – 52 с.
14. Нобелевскую премию по физиологии и медицине присудили за исследование циркадных ритмов. – Режим доступа: <https://nplus1.ru/news/2017/10/02/medicine2017>
15. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / Под ред. А. Н. Мironova. – М.: Гриф и К, 2013. – Ч. 1. – 944 с.
16. Сирота Т. В. Новый подход в исследовании процесса аутоокисления адреналина и использование его для измерения активности СОД // Вопросы мед. химии. – 1999. – № 3. – С. 263–272.
17. Стальная И. Д., Гаришвили Т. Г. Метод определения малонового диальдегида с
6. Kal'ko K. O. Hronofarmakologichne doslidzhennya aktivnosti gepatoprotekturnih zasobiv: Avtoref. dis. ... kand. farmac. Nauk. – H., 2017. – 36 p.
7. Kal'ko K. O., Drogovoz S. M. Dobova zalezhnist' gepatoprotekturnoi aktivnosti antralyu na modeli gostrogo paracetamologovogo gepatitu u shchuriv // Farmakologiya ta likars'ka toksikologiya. – 2017. – Vip. 54, № 2. – P. 62–68.
8. Kal'ko K. O., S. M. Drogovoz, N. V Zaharko ta in. Vpliv toksichnih doz paracetamolu na cirkadiannij ritm prooksidantno-antioksidantnogo gomeostazu // Farmakologiya ta likars'ka toksikologiya. – 2016. – Vip. 47, № 1. – P. 81–86.
9. Karsil®: instrukciya k medicinskomu naznacheniyu. – Rezhim dostupa: <https://compendium.com.ua/info/11819/karsil-sup-sup-/?term=%D0%9A%D0%90%D0%A0%D0%A1%D0%98%D0%9B>
10. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika: metody i traktovka laboratornyh issledovanij / Pod red. prof. V. S. Kamysnikova. – M.: MED-press-inform, 2017. – 720 p.
11. Korolyuk M. A., Ivanova L. I., Majorova I. G., Tokarev V. E. Metod opredelenie aktivnosti katalazy // Laboratornoe delo. – 1988. – № 1. – P. 16–19.
12. Matveev A. V. Gepatoprotektory. Analiz mezhdunarodnyh issledovanij po preparatam grupy lekarstv dlya pecheni. – Simferopol': IT «Ariall», 2013. – 384 p.
13. Metodicheskie ukazaniya dlya vypolneniya eksperimental'nyh issledovanij po bol'shому special'nomu praktikumu «Metody ocenki sostoyaniya oksidantnoj i antioksidantnoj sistem biologicheskikh ob'ektov» / S. S. Chernadchuk, N. L. Fedorko, Z. E. Zaharieva i dr. – Odessa, 2010. – 52 p.
14. Nobelevskuyu premiyu po fiziologii i medicine prisudili za issledovanie cirkadnyh ritmov. – Rezhim dostupa: <https://nplus1.ru/news/2017/10/02/medicine2017>
15. Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovanij lekarstvennyh sredstv / Pod red. A. N. Mironova. – M.: Grif i K, 2013. – CH. 1. – 944 p.
16. Sirota T. V. Novyj podhod v issledovanii processa autookisleniya adrenalina i ispol'zovanie ego dlya izmereniya aktivnosti SOD // Voprosy med. himii. – 1999. – № 3. – P. 263–272.
17. Stal'naya I. D., Garishvili T. G. Metod opredeleniya malonovogo dial'degida s

- помощью тиобарбитуровой кислоты / Современные методы в биохимии. – М.: Медицина, 1977. – С. 44–46.
18. *Трухачева Н. В.* Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 379 с.
19. *Bahmani M, Shirzad H, Rafieian et al.* Silybum marianum: beyond hepatoprotection // J. Evid. Based. Complementary Altern. Med. – 2015. – Vol. 20. – P. 292–301. doi:10.1177/2156587215571116.
20. *Bunchorntavakul C., Reddy K. R.* Acetaminophen-related hepatotoxicity // Clin. Liver Dis. – 2013. – Vol. 17, N 4. – P. 587–607.
21. *Dallmann R., Brown S. A., Gachon F.* Chronopharmacology: new insights and therapeutic implications // Annu Rev. Pharmacol. Toxicol. – 2014. – Vol. 54. – P. 339–361. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-011613-135923.
22. *Francini-Pesenti Francesco, Spinella Paolo, Calò Lorenzo A.* Potential role of phytochemicals in metabolic syndrome prevention and therapy Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy. – 2019. – Vol. 12. – P. 1987–2002.
23. *Gravier-Hernández Rosario, Valle Lizette Gil-del, Valdes-Alons Lindunka et al.* Oxidative stress in hepatitis C virus – human immunodeficiency virus co-infected patients // Annals of Hepatology. – 2019. – Vol. 19. – P. 92–98.
24. *Kangari Parisa, Farahany Tahereh Zarnosheh, Golchin Ali et al.* Enzymatic Antioxidant and Lipid Peroxidation Evaluation in the Newly Diagnosed Breast Cancer Patients in Iran // Asian Pacific J. of Cancer Prevention. – Vol. 19. – P. 3511–3515.
25. *lv Hongming, An Beiyang, Yu Qinlei et al.* The hepatoprotective effect of myricetin against lipopolysaccharide and D-galactosamine-induced fulminant hepatitis // Int. J. Biol. Macromol. – 2019 Nov 8. pii: S0141-8130(19)36974-0. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2019.11.075.
26. *Mishchenko O. Ya., Kalko K. O., Zolotaikina M. Yu. et al.* Hepatoprotective and choleretic activity of dried extract of Tanacetum vulgare flowers // Thai J. of Pharmaceutical Sciences. – 2019. – Vol. 43, N 1. – P. 30–35.
27. *Ohdo Shigehiro, Koyanagi Satoru, Matsunaga Naoya.* Chronopharmacological strategies focused on chrono-drug discovery // Pharmacology & Therapeutics. – 2019. – Vol. 202. – P. 72–90.
28. *Piazzini Vieri, Micheli Laura, Luceri Cristina et al.* Nanostructured lipid carriers for oral delivery of silymarin: Improving its absorption and in vivo efficacy in type 2 diabetes and metabolic syndrome model // International J. of Pharmaceutics. – 2019. – Vol. 572 – 118838 <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118838>
29. *Rousar T., Kucera O., Krivakova P. et al.* Evaluation of oxidative status in acetaminophen treated rat hepatocytes in culture // Physiol Res. – 2009. – Vol. 58. – P. 239–246.
30. *Sevastianos V. A., Voulgaris T. A., Dourakis S. P.* Hepatitis C, systemic inflammation and oxidative stress: correlations with metabolic diseases // Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol. – 2020. – Vol. 14, N 1. – P. 27–37. doi: 10.1080/17474124.2020.1708191. Epub 2019 Dec 26.
31. *Tajmohammadi A., Razavi B. M., Hosseinzadeh H.* Silybum marianum (milk thistle) and its main constituent, silymarin, as a potential therapeutic plant in metabolic syndrome: A review // Phytother Res. – 2018. – Vol. 32, N 10. – P. 1933–1949. doi: 10.1002/ptr.6153. Epub 2018 Jul 17.
32. *Vargas-Mendoza Nancy, Eduardo Madrigal Santillan, Angel Morales Conzalez et al.* Hepatoprotective effect of silymarin // World J. Hepatol. – 2014. – N 3. – P. 144–149.
33. *Yang Z., Liping Zhuang, Yunfei Lu et al.* Effects and tolerance of silymarin (milk thistle) in chronic hepatitis C virus infection patients: a meta-analysis of randomized controlled trials // Biomed. Res. Int. – 2014. – N 12. – P. 41–85.
34. *Zmrzljak U. P., Rozman D.* Circadian regulation of the hepatic endobiotic and xenobiotic detoxification pathways: The time matters // Chem. Res. – 2012. – Vol. 25. – P. 811–882.

ХРОНОФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ СИЛИМАРИНА ПРИ ПАРАЦЕТАМОЛОВОМ ГЕПАТИТЕ У КРЫС

Е. А. Калько, С. М. Дроговоз, О. Я. Мищенко, Л. Б. Иванцук,
Е. А. Дегтярёва, Н. Н. Лукашук, И. Н. Лукашук, О. В. Геруш, А. А. Паламар,
О. Н. Корovenкова, С. И. Шевченко (Харьков, Ровно, Черновцы)

Определение зависимости эффективности и токсичности лекарственных средств от времени суток или сезона года является одним из самых перспективных направлений со-

временной экспериментальной и клинической фармакологии. Мы изучали особенности суточных ритмов влияния силимарина на состояние антиоксидантных / прооксидантных и цитологических процессов (ведущее звено реализации гепатопротекторного действия) в условиях острого токсического поражения печени у крыс парацетамолом. Хронофармакологические особенности действия силимарина исследованы на примере генерического препарата Карсил® (АО Софарма, Болгария) в условиях острого токсического поражения печени парацетамолом у крыс. Состояние процессов ПОЛ – АОС оценивали по содержанию ТБК-активных продуктов (ТБК-АП), содержанию ВГ, активности СОД и каталазы в гепатоцитах, цитолитических процессов – по активности АЛТ в сыворотке крови. Установлена при физиологических условиях определённая хроноархитектоника ритмов системы антиоксидантной защиты и активности процессов перекисного окисления у крыс, которая не нарушалась на фоне острого поражения печени парацетамолом (за исключением нивелирования акрофазы активности каталазы). Та же динамика и синфазность ритмов имеет место и на фоне применения силимарина. Максимальное проявление гепатопротекторного действия силимарина наблюдалось в условиях его применения утром (09.00) и вечером (21.00). Таким образом, применение силимарина в периоды максимального проявления его гепатопротекторного действия – утром (09.00) и вечером (21.00) – может быть путём повышения его биодоступности. Также установленные хронофармакологические особенности действия силимарина следует учитывать при дальнейшем изучении его хронофармакологических особенностей.

Ключевые слова: суточные (циркадианные) ритмы; силимарин; токсическое поражение печени; парацетамоловый гепатит.

CHRONOPHARMACOLOGICAL FEATURES OF SILIMARIN'S HEPATOPROTECTOCAL ACTIVITY UNDER PARACETAMOL HEPATITIS IN RATS

*K. O. Kalko¹, S. M. Drogovoz¹, O. Ya. Mishchenko¹, L. B. Ivantsyk¹, K. O. Dehtiarova¹,
M. M. Lukashuk², I. M. Lukashuk², O. V. Gerush³, A. O. Palamar³, O. N. Korovenkova³,
S. I. Shevchenko¹ (Kharkiv, Rivne, Chernivtsi, Ukraine)*

¹National University of Pharmacy (Kharkiv); ²Municipal institution of higher education «Rivne medical academy» of Rivne region council (Rivne);

³Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University» (Chernivtsi)

¹Determination of dependence of the efficiency and toxicity of drugs on the time of day or season is one of the most promising areas of modern experimental and clinical pharmacology. **The aim of the study.** Aim is to identify features of daily rhythms of silymarin influence on the state of antioxidant/prooxidant and cytolytic processes (the leading link in the implementation of hepatoprotective activity) with paracetamol in rats under conditions of acute toxic liver damage. **Materials and methods.** Chronopharmacological action features of silymarin were studied by use of the generic drug “Karsil” as an example (Sopharma, Bulgaria) with paracetamol in rats under conditions of acute toxic liver damage. The state of the processes of POL-AOS was evaluated by the content of TBA-active products (TBA-AP), the content of recovered glutathione, the activity of SOD, catalase in hepatocytes, and the cytolytic processes by the activity of ALT in serum. **Results.** There was established a certain chronoarchitectonics of the rhythms of the antioxidant protection system and the activity of the processes of peroxidation in rats under physiological conditions, which was not disturbed by paracetamol on the background of acute liver damage (with the exception of level of acrophase catalase activity). The same dynamics and commonality of rhythms occurred on the background of the use of silymarin. The maximum display of silymarin hepatoprotective activity was observed under conditions of its use in the morning (09.00) and in the evening (21.00). **Conclusions.** The use of silymarin during periods of maximal display of its hepatoprotective activity, in the morning (09.00) and in the evening (21.00) may be the way to increase its bioavailability. Chronopharmacological features of silymarin activity have been established and should be taken into account when to conduct its further chronopharmacological studies.

Key words: daily (circadian) rhythms; silymarin; liver toxicity; paracetamol hepatitis.