

ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ КРОВІ ЩУРІВ ЗА УМОВ ОКСИДАЦІЙНОГО СТРЕСУ ТА ДІЇ ЛІПОСОМАЛЬНОГО ПРЕПАРАТУ

Л. В. Вислоцька¹, Б. В. Гутий¹, Б. М. Вервега², Т. В. Мартишук¹, З. А. Гута¹

¹Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького, м. Львів, Україна

²Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Наведено результати досліджень впливу введення ліпосомального препарату «Бутайнтерсил» на динаміку окремих показників антиоксидантної системи організму щурів при їх інтоксикації тетрахлорметаном (CCl₄). Для досліджень використовували модель тетрахлорметану, яка, на думку багатьох авторів, найбільш адекватно відтворює розвиток оксидативного стресу. Отруєння експериментальних тварин тетрахлорметаном за морфологічною картиною і біохімічними змінами є близьким до гострих уражень печінки різної етіології у людини та тварин.

Мета дослідження – вивчити вплив ліпосомального препарату «Бутайнтерсил» на антиоксидантний статус організму щурів за умов оксидативного стресу.

Матеріали і методи. Моделювання оксидативного стресу здійснювали на статевозрілих самцях щурів Вістар масою тіла 180-200 г. У крові щурів досліджували зміни активності глутатіонпероксидази та рівня відновленого глутатіону, а також рівні продуктів перекисного окиснення ліпідів: гідроперекиси ліпідів та ТБК-активних продуктів.

Результати. Внутрішньом'язове введення 50 %-го олійного розчину тетрахлорметану у дозі 0,25 мл/100 г маси тіла тварини призвело до змін активності глутатіонової системи антиоксидантного захисту: зниження активності глутатіонпероксидази та рівня відновленого глутатіону. Водночас в інтоксикованих тварин спостерігали посилення процесів перекисного окиснення ліпідів, а саме: зростання рівня гідроперекисів ліпідів та ТБК-активних продуктів протягом усього періоду досліджень. При додатковому введенні тваринам ліпосомального препарату «Бутайнтерсил» за умов інтоксикації тетрахлорметаном встановлено посилення антиоксидантного статусу. На 14-тудобу досліджуваність глутатіонпероксидази та рівень відновленого глутатіону були найвищими у крові щурів другої дослідної групи порівняно з інтоксикованими тваринами у 2,1 і 2,37 рази відповідно. Також за умов дії досліджуваного ліпосомального препарату у крові щурів другої дослідної групи виявлено зниження рівня гідроперекисів ліпідів та ТБК-активних продуктів.

Висновки. Отримані результати вказують про корегуючий вплив бутайнтерсилу на параметри антиоксидантного захисту організму щурів за їх інтоксикації тетрахлорметаном.

Ключові слова:

тетрахлорметан, антиоксидантні ензими, перекисне окиснення ліпідів, глутатіон.

Клінічна та експериментальна патологія 2023. Т.22, №4 (86). С. 3-10.

DOI:10.24061/1727-4338. XXII.4.86.2023.01

E-mail: linysik1999@gmail.com

DYNAMICS OF INDICATORS OF THE BLOOD ANTIOXIDANT SYSTEM OF RATS UNDER CONDITIONS OF OXIDATIVE STRESS AND THE ACTION OF THE LIPOSOMAL PREPARATION

L. V. Vyslotska¹, B. V. Gutij¹, B. M. Vervega², T. V. Martysjuk¹, Z. A. Huta¹

¹Stepan Gzhytskyi National University Of Veterinary Medicine And Biotechnologies Lviv

²Danylo Halytsky Lviv National Medical University

The aim of the study – to study the effect of the liposomal drug «Butaintersil» on the antioxidant status of rats under conditions of oxidative stress

Materials and methods. Modeling of oxidative stress was performed on sexually mature male Wistar rats with a body weight of 180-200 g. In the blood of rats, changes in glutathione peroxidase activity and the level of reduced glutathione, as well as the levels of lipid peroxidation products, lipid hydroperoxide, and TBC-active products, were studied.

Results. Intramuscular injection of a 50 % oily solution of tetrachloromethane at a dose of 0.25 ml/100 g of the animal's body weight led to a change in the activity of the glutathione system of antioxidant protection: a decrease in the activity of glutathione peroxidase and the level of reduced glutathione. At the same time, an increase in lipid peroxidation processes, namely an increase in the level of lipid hydroperoxides and TBC-active products during the entire research period was observed in the intoxicated animals. In its turn, with the additional administration of the liposomal drug «Butaintersil» to animals under conditions of tetrachloromethane intoxication, strengthening of the antioxidant status of the body of experimental animals was established. Thus, on the 14th day

Key words:

tetrachloromethane, antioxidant enzymes, lipid peroxide oxidation; glutathione.

Clinical and experimental pathology 2023. Vol.22, № 4 (86). P. 3-10.

of the experiment, the activity of glutathione peroxidase and the level of reduced glutathione were the highest in the blood of rats of the second experimental group, where compared to intoxicated animals, they were 2.1 and 2.37 times higher, respectively. Also, under the influence of the studied liposomal drug, changes in the levels of lipid peroxidation products in the blood of rats of the second experimental group were detected, namely, a decrease in the level of lipid hydroperoxides and TBC-active products in their blood.

Conclusions. The obtained results indicate the corrective effect of Butaintersil on the parameters of the antioxidant protection of the body of rats after their intoxication with tetrachloromethane.

Вступ

Вплив техногенних факторів на організм ссавців може призводити до активації вільнорадикальних реакцій, виникнення тканинної гіпоксії та порушення детоксикаційної функції печінки. Тетрахлорметан (CCl₄) є токсичною хімічною речовиною, відомою у наукових дослідженнях як модель для вивчення ураження паренхіматозних клітин печінки [1, 2]. Механізми токсичності CCl₄ включають активацію процесів пероксидного окиснення ліпідів, інтенсивне утворення вільних радикалів і, в результаті, порушення балансу про-/антиоксидантів [3-5]. Вільні радикали взаємодіють з антиоксидантними ензимами, такими як сульфгідрильні групи GSH. Це може призвести до ушкодження клітин, зокрема, печінки, втрати клітинного АТФ, порушення рівноваги кальцію, запалення, фіброзу та інших наслідків [6-8].

Відомо, що CCl₄ метаболізується у печінці за допомогою цитохрому P450, перетворюючись на трихлорметильний радикал (CCl₃). Згодом цей радикал реагує з нуклеїновими кислотами, протеїнами та ліпідами, тим самим впливаючи на ключові клітинні процеси [9, 10]. Внаслідок цього порушується ліпідний обмін, що може проявлятися у формі жирової дистрофії та стеатозу, відбувається зниження кількості протеїнів [11].

Особливості молекулярних механізмів дії тетрахлорметану на субклітинні мембрани гепатоцитів дають змогу використовувати інтоксикацію цим ксенобіотиком як модель молекулярної патології мембранних структур [12, 13]. Ця класична модель є загальноприйнятною для вивчення механізмів пошкодження мембран гепатоцитів, пошуку нових методів лікування [14].

Токсичні речовини різного походження зумовлюють інтоксикацію аж до поліорганної патології, що потребує пошуку нових ефективних методів лікування [15, 16]. Дослідження показали,

що при отруєннях варто використовувати препарати, які зменшують утворення активних форм кисню та процеси ліпопероксидації, проявляють антиоксидантну дію та стабілізують клітинні мембрани [17]. Особливе місце серед таких препаратів займає бутайнтерсил. Цей ліпосомальний препарат забезпечує стабілізацію біологічних мембран.

Мета дослідження

Вивчити вплив ліпосомального препарату «Бутайнтерсил» на антиоксидантний статус організму щурів за умов оксидативного стресу.

Матеріал і методи дослідження

Дослідження проводили на білих статевозрілих молодих щурах-самцях лінії Вістар масою тіла 180-200 г, яких утримували в інститутському віварії Державного науково-дослідного контрольного інституту ветеринарних препаратів та кормових добавок. Протягом усього експерименту тварини отримували збалансований раціон, який включав усі необхідні складові та мали необмежений доступ до питної води.

Тварин розподілено на три групи по 10 у кожній: 1-ша група (К) – інтактні тварини; 2-га група (D₁) – щури, яким вводили тетрахлорметан; 3-тя група (D₂) – щури, яким до введення тетрахлорметану застосовували ліпосомальний препарат «Бутайнтерсил» (рис. 1). Токсичне ураження щурів викликали шляхом внутрішньом'язового введення 50 % олійного розчину тетрахлорметану у дозі 0,25 мл/100 г маси тіла тварини на першу і третю доби досліджень. Тваринам групи D₂ на першу і третю доби досліджень за годину до введення тетрахлорметану додатково внутрішньом'язово вводили ліпосомальний препарат «Бутайнтерсил» у дозі 2 мл/кг маси тіла тварини. Цей препарат містить такі речовини: бутафосфан, інтерферон, розмелені плоди розторопші плямистої та вітаміни А, Е і D₃.

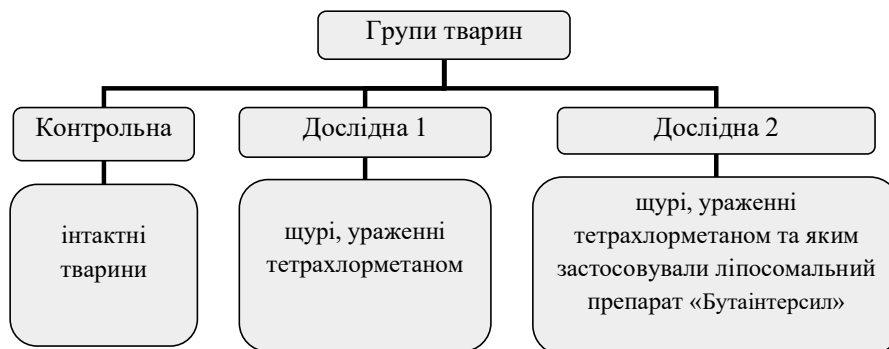


Рис. 1. Дизайн дослідження.

Кров для біохімічних та гематологічних досліджень у щурів відбирали під ефірним наркозом з яремної вени на другу, п'яту, десяту та чотирнадцяту доби експерименту.

Вміст гідроперекисів ліпідів у плазмі крові визначали за реакцією з тіоціанатом амонію. Інтенсивність забарвлення визначали колориметрично при довжині хвилі 480 нм. Вміст гідроперекисів ліпідів виражали в одиницях екстинції на 1 мл плазми крові [18].

Вміст ТБК-активних продуктів у плазмі крові визначали за методом, в основі якого лежить реакція між малоновим діальдегідом і тіобарбітуровою кислотою. Інтенсивність забарвлення утвореного триметинового комплексу визначали колориметрично при довжині хвилі 535 і 580 нм. Дворазове вимірювання абсорбції дає змогу виключити поглинання забарвлених комплексів ТБК речовинами неліпідної природи. Вміст ТБК-активних продуктів виражали в нмоль маленового діальдегіду на мл плазми крові [18].

Активність глутатіонпероксидази (КФ 1.11.1.9) визначали у плазмі крові за швидкістю окиснення відновленої форми глутатіону в присутності гідроперексиду третинного бутилу в колірній реакції з 5,5-дитіобіс-2-нітробензойною кислотою й вимірюванням при довжині хвилі 412 нм [18].

Визначення вмісту відновленого глутатіону в гемолізаті еритроцитів проводили за методом Е. Батлера з використанням реактиву Елмана і спектрофотометричним вимірюванням при довжині хвилі 412 нм [18].

Усі маніпуляції з тваринами проводили відповідно до Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних і наукових цілей (Страсбург, 1986 р.).

Статистичне опрацювання показників проводили за допомогою стандартних комп'ютерних програм (Statistica Version 6, StatSoft, Inc., SPSS Statistics 17.0) із визначенням середнього арифметичного (M) та стандартної похибки середньої арифметичної (m). В усіх випадках вірогідними вважали відмінності між групами за умови значення ймовірності $p < 0,05$ (ANOVA).

Результати та їх обговорення

Посилення пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) вважають загальним механізмом несприятливого впливу ксенобіотиків на організм теплокровних [19]. Згідно з даними рис. 2, після введення тетрахлорметану лабораторним тваринам дослідної групи D_1 , рівень гідроперекисів ліпідів (проміжних продуктів ПОЛ) у їх крові був вірогідно вищим у всі періоди досліджень, ніж у щурів контрольної групи. На 2-гу добу досліду у крові щурів групи D_1 зафіксовано найвищий рівень цього показника, що зріс у 3,49 раза порівняно з контролем. У подальшому рівень гідроперекисів ліпідів у крові щурів дослідної групи D_1 дещо знижувався, і на 10-ту добу становив $0,631 \pm 0,0138$ одЕ/мл. На 14-ту добу досліджень відзначали повторне зростання рівня проміжних продуктів ПОЛ, яке становило 2,91 раза ($P < 0,001$).

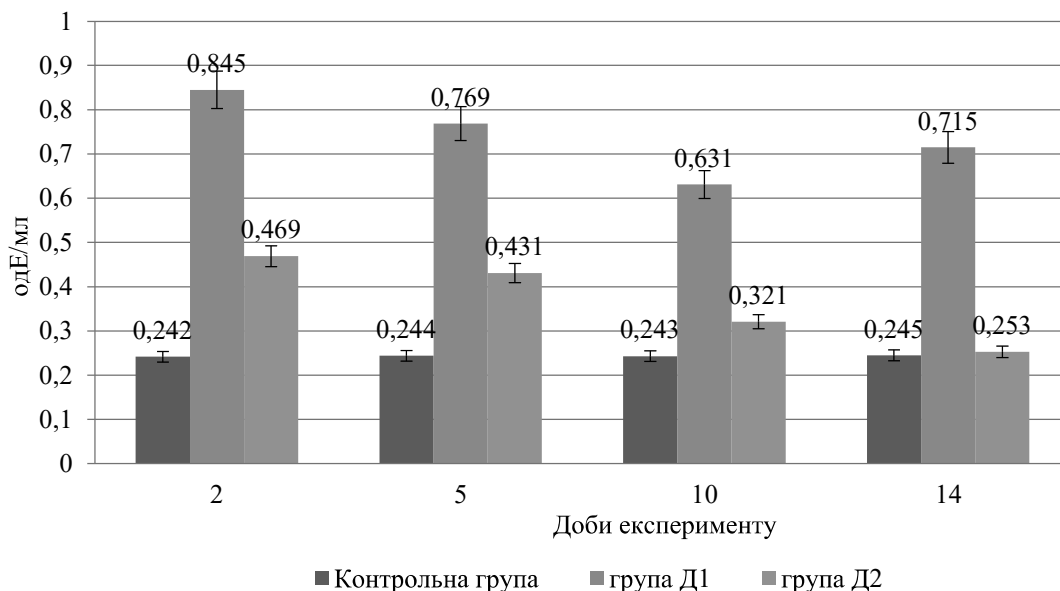


Рис. 2. Вплив бутантисилу на вміст гідроперекисів ліпідів у плазмі крові щурів за умов оксидативного стресу.

Такі ж відмінності зафіксовано у плазмі крові щурів при дослідженні кінцевих продуктів ПОЛ, а саме ТБК-активних продуктів (рис. 3). Виявлено, що на другу добу досліду вміст ТБК-активних продуктів у крові щурів дослідної групи D_1 збільшився майже у 1,89 раза порівняно з контролем. На п'яту добу досліду вміст ТБК-активних продуктів у плазмі крові щурів цієї групи зростав удвічі. На 10-ту і 14-ту доби експерименту у плазмі крові

щурів групи D_1 встановлено незначне зниження вмісту досліджуваного показника, однак порівняно з контрольною групою цей показник був вищим в 1,93 і 1,96 раза відповідно.

Загалом, отримані результати вказують на те, що розвиток оксидативного стресу призводить до вірогідного ($P < 0,001$) утворення та накопичення у плазмі крові щурів гідроперекисів ліпідів та ТБК-активних продуктів протягом усього періоду досліджень.

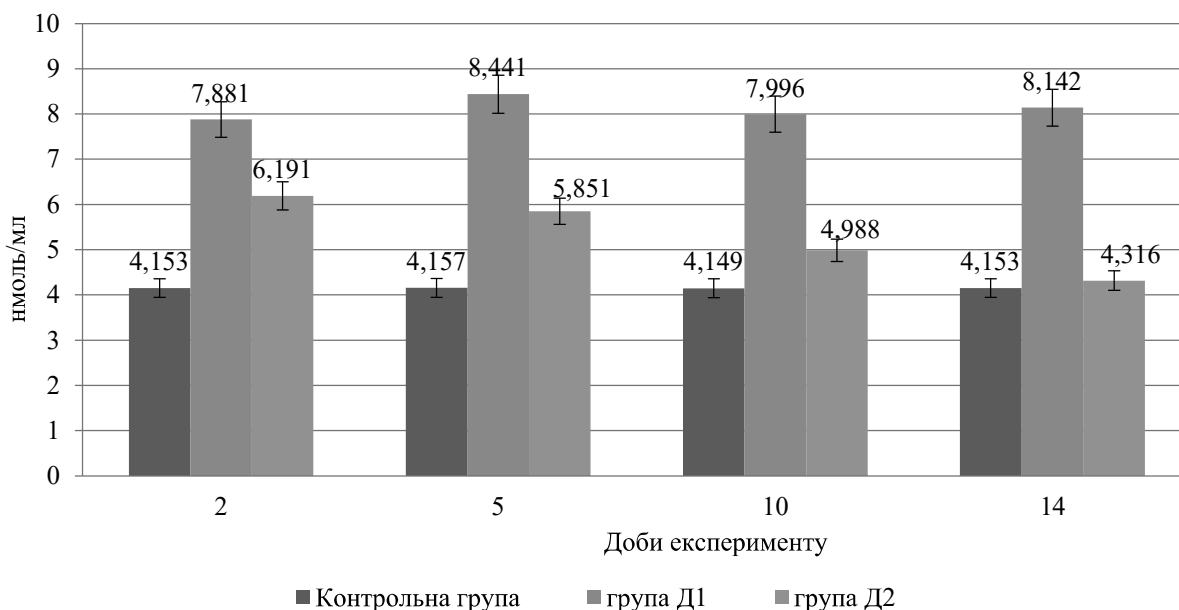


Рис. 3. Вплив бутаінтерсилу на рівень ТБК-активних продуктів у плазмі крові щурів за умов оксидативного стресу, нмоль/мл.

Для боротьби з проявами токсичного ураження печінки в останні роки все частіше застосовують препарати-антиоксиданти. Ці препарати корегують систему антиоксидантного захисту та нейтралізують продукти вільнорадикального окиснення [20]. Пошук активних компонентів з антиоксидантними властивостями є перспективним напрямком досліджень, хоч вимагає уважного розгляду сумісності природних і синтетичних антиоксидантів. Важливими факторами ефективності антиоксидантного препарату є загальна кількість антиоксидантів у його складі, різноманіття антиоксидантного спектру (зокрема, наявність вітамінів, вітаміноподібних речовин, мікроелементів-металів) і загальний кількісний вміст речовин з антиоксидантними властивостями.

За дії ліпосомального препарату «**Бутаінтерсил**» у щурів дослідної групи Д₂ виявлено, що на другу добу експерименту вміст як проміжних, так і кінцевих продуктів ПОЛ зменшився порівняно з тваринами першої дослідної групи, але порівняно з контролем ці показники виявилися вищими. На п'яту добу експерименту вміст гідроперекисів ліпідів та ТБК-активних продуктів у крові тварин дослідної групи Д₂ продовжував знижуватися – порівняно з попередньою добою показники знизилися на 8,1 і 5,5 % відповідно. На десяту добу експерименту вміст гідроперекисів ліпідів у крові щурів дослідної групи, яким вводили ліпосомальний препарат, порівняно з контрольною групою був вищим на 32 %, а вміст ТБК-активних продуктів – на 20,2 %.

На 14-ту добу експерименту рівень проміжних і кінцевих продуктів ПОЛ у крові щурів, яким застосовували ліпосомальний препарат, досягнув фізіологічних значень.

Отже, ліпосомальний препарат «**Бутаінтерсил**», що застосовувався у щурів при моделюванні оксидативного стресу, пригнічував процеси утворення продуктів ПОЛ, що підтверджується низьким рівнем гідроперекисів ліпідів та ТБК-активних продуктів

у їх крові. Ймовірно, це пов'язано з наявністю двох потужних антиоксидантів у складі препарату.

Розвиток оксидативного стресу у щурів дослідної групи Д₁ супроводжувався пригніченням активності глутатіонової системи антиоксидантного захисту. У щурів дослідної групи Д₁ виявлено зниження активності глутатіонпероксидази, ензиму, що захищає клітинні мембрани від шкідливої дії пероксидних радикалів. Цей ензим каталізує розклад пероксиду водню й окиснює глутатіон. Встановлено, що на другу добу досліджень активність глутатіонпероксидази у крові щурів дослідної групи Д₁ була найнижчою, а порівняно з контрольною групою нижчою на 59,5 %. Згодом активність цього ензиму у крові щурів при подальшому розвитку оксидативного стресу дещо зросла, однак, порівнюючи з контрольною групою залишалася на 55 % нижчою. На 10-ту і 14-ту добу дослідження активність глутатіонпероксидази в крові щурів першої дослідної групи коливалася в межах величин 0,137-0,149 нмоль GSH/хв×мг білка (рис. 4). Порівняно з показниками контрольної групи тварин у ці терміни активність цього ензиму була нижчою на 53,2 і 49,3 % відповідно.

Відновлений глутатіон є основним сірковмісним антиоксидантом у тваринному організмі. Він виконує функцію захисту сульфгідрильних груп глобіну, еритроцитарних мембран і двовалентного заліза від окиснювачів. Глутатіон є центральним елементом системи антиоксидантного захисту майже для всіх клітин та органів. Його антиоксидантна дія полягає у перенесенні сульфгідрильних груп. За умов оксидативного стресу на другу добу експерименту рівень відновленого глутатіону у крові щурів дослідної групи був нижчим на 49,1 % порівняно з контрольною групою (рис. 5).

Мінімальний вміст відновленого глутатіону спостерігався в крові щурів дослідної групи на п'яту добу експерименту. На 10-ту і 14-ту доби цей показник порівняно з контрольною групою був нижчим на 45,8 % і 47,1 % відповідно.

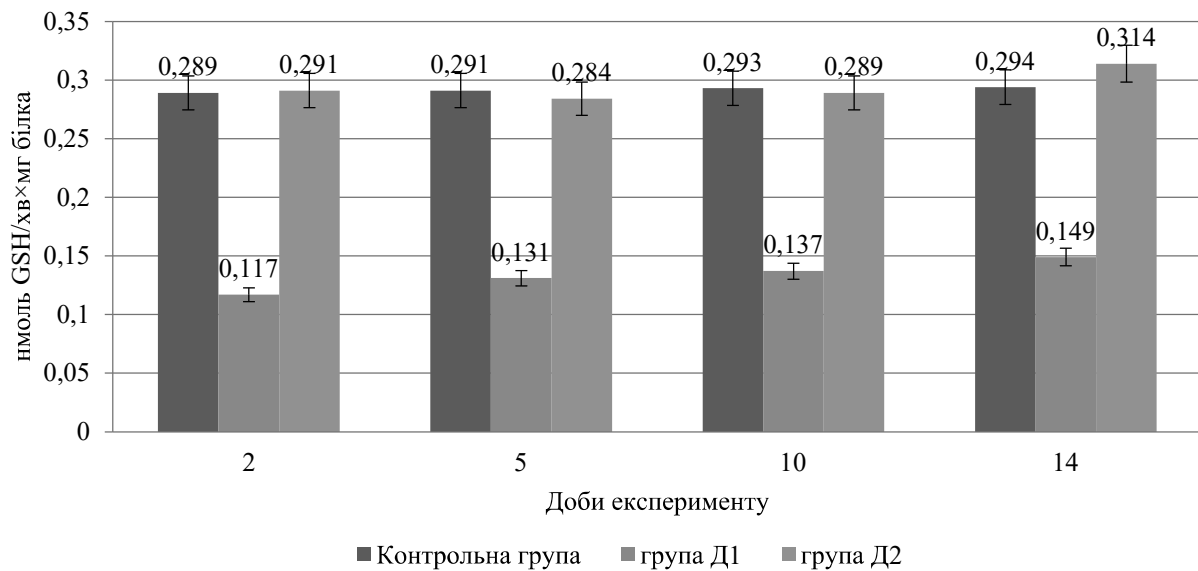


Рис. 4. Вплив бутаінтерсилу на активність глутатіонпероксидази у сироватці крові щурів за умов оксидативного стресу, нмоль GSH/хв×мг білка.

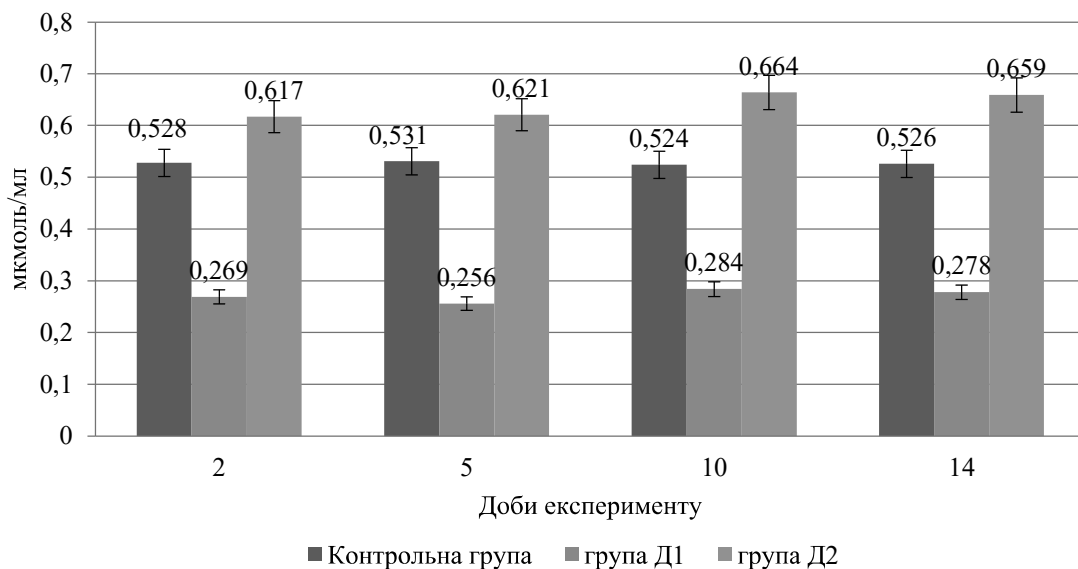


Рис. 5. Вплив бутаінтерсилу на вміст відновленого глутатіону у крові щурів за умов оксидативного стресу, мкмоль/мл

Отже, дослідження показують, що збільшення активності глутатіонпероксидази та вмісту відновленого глутатіону може бути результатом підвищеного утворення радикальних метаболітів і накопичення продуктів окислення ліпідів, викликаних токсичним впливом тетрахлорметану. Це спричиняє активацію захисної реакції у тварин і стимулює систему антиоксидантного захисту організму.

У цілому одержані нами результати вказують на те, що розвиток оксидативного стресу спричиняє порушення балансу між системою антиоксидантного захисту та пероксидним окисненням ліпідів.

У щурів дослідної групи Д₂, яким вводили ліпосомальний препарат «Бутаінтерсил», на 2-гу добу експерименту встановлено вірогідно вищу активність глутатіонпероксидази та вміст відновленого глутатіону відповідно на 149% і 129% порівняно з першою дослідною групою. На 5-ту

добу активність глутатіонпероксидази у цій групі знизилася, однак залишалася на рівні, що на 117% перевищує показники щурів групи Д₁.

На 10-ту добу вміст відновленого глутатіону у крові щурів, які отримували ліпосомальний препарат, був у 2,34 рази вищим, ніж у тих, яких не лікували. Активність глутатіонпероксидази становила $0,289 \pm 0,0211$ нмоль GSH/хв×мг білка.

На 14-ту добу вміст відновленого глутатіону та активність глутатіонпероксидази у крові щурів, яким застосовували ліпосомальний препарат, були на найвищому рівні.

Отже, ліпосомальний препарат «Бутаінтерсил» сприяв пригніченню процесів пероксидного окиснення ліпідів та активації системи антиоксидантного захисту, що підтверджується високим вмістом відновленого глутатіону та активністю глутатіонпероксидази. Це, можливо,

пов'язано з наявністю у препараті розторопші плямистої, яка, за даними літератури, також має антиоксидантні властивості. У її складі містяться вітаміни групи В, А, Е, К, попередники вітаміну D, каротиноїди, макроелементи – калій, кальцій, магній, залізо, та мікроелементи – мідь, цинк, марганець, йод. Комбінована дія цих біологічно важливих елементів має високу гепатопротекторну та антиоксидантну дію.

Висновки

1. За умов оксидативного стресу, зумовленого інтоксикацією щурів тетрахлорметаном, виникають значні порушення проокисно-/антиоксидантного гомеостазу, що проявляється посиленням процесів вільнорадикального окислення ліпідів та пригніченням активності глутатіонової системи.

2. Ліпосомальний препарат «Бутаінтерсил», завдяки антиоксидантним властивостям, проявив позитивний вплив на активність мембранозалежних ензимів та зменшив рівень ендогенної інтоксикації, що дає змогу рекомендувати його до включення у схеми профілактики токсичних уражень печінки, зумовлених хімічними сполуками.

Список літератури

1. Al-Rasheed NM, Al-Rasheed NM, Faddah LM, Mohamed AM, Mohammad RA, Al-Amin M. Potential impact of silymarin in combination with chlorogenic acid and/or melatonin in combating cardiomyopathy induced by carbon tetrachloride. *Saudi Journal of Biological Sciences*. 2014;21(3):265-74. doi: 10.1016/j.sjbs.2013.09.006
2. Boll M, Weber LW, Becker E, Stampfl A. Mechanism of carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity. Hepatocellular damage by reactive carbon tetrachloride metabolites. *Z Naturforsch C J Biosci*. 2001;56(7-8):649-59. doi: 10.1515/znc-2001-7-826
3. Deniz GY, Laloglu E, Koc K, Geyikoglu F. Hepatoprotective potential of *Ferula communis* extract for carbon tetrachloride induced hepatotoxicity and oxidative damage in rats. *Biotech Histochem*. 2019;94(5):334-40. doi: 10.1080/10520295.2019.1566831
4. Li R, Zhang P, Li C, Yang W, Yin Y, Tao K. Tert-butylhydroquinone mitigates Carbon Tetrachloride induced Hepatic Injury in mice. *Int J Med Sci*. 2020;17(14):2095-103. doi: 10.7150/ijms.45842
5. Martynov MY, Zhuravleva MV, Vasyukova NS, Kuznetsova EV, Kameneva TR. Oxidative stress in the pathogenesis of stroke and its correction. *Zh Nevrol Psikhiatr im SS Korsakova*. 2023;123(1):16-27. doi: 10.17116/jnevro202312301116
6. Dang X, Cho S, Kim IH. Silybum marianum seed extract supplementation positively affects the body weight of weaned piglets by improving voluntary feed intake. *J Anim Sci Technol*. 2022;64(4):696-706. doi: 10.5187/jast.2022.e39
7. Guttyj BV, Martyshuk TV, Parchenko VV, Kaplaushenko AH, Bushueva IV, Hariv II, et al. Effect of liposomal drug based on interferon and extract from *Silybum marianum* on antioxidative status of bulls against the background of contamination of fodders by cadmium and plumbum. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2022;13(4):419-25. doi: 10.15421/022255
8. Ono R, Yoshioka Y, Furukawa Y, Naruse M, Kuwagata M, Ochiya T, et al. Novel hepatotoxicity biomarkers of extracellular vesicle (EV)-associated miRNAs induced by CCl₄. *Toxicol Rep*. 2020;7:685-92. doi: 10.1016/j.toxrep.2020.05.002
9. Ernst L, Ziegowski L, Schulz M, Moss M, Meyer M, Weiskirchen R, et al. Severity assessment in mice subjected to carbon tetrachloride. *Sci Rep [Internet]*. 2020[cited 2023 Dec 10];10(1):15790. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/ISSN 1727-4338> <https://www.bsmu.edu.ua>

[pmc/articles/PMC7519684/pdf/41598_2020_Article_72801.pdf](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/415982020/)
doi: 10.1038/s41598-020-72801-1

10. Li X, Liu X, Zhang Y, Cheng C, Fan J, Zhou J, et al. Hepatoprotective effect of apolipoprotein A4 against carbon tetrachloride induced acute liver injury through mediating hepatic antioxidant and inflammation response in mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 2021;534:659-65. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.11.024
11. Hamed H, Gargouri M, Bellassoued K, Ghannoudi Z, Elfeki A, Gargouri A. Cardiopreventive effects of camel milk against carbon tetrachloride induced oxidative stress, biochemical and histological alterations in mice. *Arch Physiol Biochem*. 2018;124(3):253-60. doi: 10.1080/13813455.2017.1395889
12. Pergel A, Tümkaya L, Çolakoğlu MK, Demiral G, Kalcan S, Özdemir A, et al. Effects of infliximab against carbon tetrachloride-induced intestinal injury via lipid peroxidation and apoptosis. *Hum Exp Toxicol*. 2019;38(11):1275-82. doi: 10.1177/0960327119867758
13. Ustuner D, Colak E, Dincer M, Tekin N, Burukoglu Donmez D, Akyuz F, et al. Posttreatment Effects of *Olea Europaea* L. Leaf Extract on Carbon Tetrachloride-Induced Liver Injury and Oxidative Stress in Rats. *J Med Food*. 2018;21(9):899-904. doi: 10.1089/jmf.2017.0143
14. Scholten D, Trebicka J, Liedtke C, Weiskirchen R. The carbon tetrachloride model in mice. *Lab Anim*. 2015;49(1 Suppl):4-11. doi: 10.1177/0023677215571192
15. Guttyj BV, Varkholiak IS, Verveha BM, Martyshuk TV, Leskiv KY. The antioxidant protection system state of rats under experimental doxorubicin intoxication and the effects of correcting factors. *Медична та клінічна хімія*. 2023;1:34-41. doi: 10.11603/mcch.2410-681X.2023.i1.13714
16. Martyshuk TV, Guttyj BV, Zhelavskiy MM, Midy SV, Fedorchenko AM, Todoruk VB, et al. Effect of Butaselmavit-Plus on the immune system of piglets during and after weaning. *Ukrainian Journal of Ecology*. 2020;10(2):347-52. doi: 10.15421/2020_106
17. Varkholiak IS, Guttyj BV, Zolototska OB, Goralskiy LP, Sokulskiy IM, Khalak VI, et al. Experimental assessment of the toxicity of a cardiac drug based on a phosphodiesterase-3 inhibitor and ethylmethylhydroxypyridine succinate. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені СЗ. Гжицького. Серія: Ветеринарні науки*. 2022;24(105):109-19. doi: 10.32718/nvlvet10516
18. Влізло ВВ, редактор. *Лабораторні методи досліджень у біології, тваринництві та ветеринарній медицині*. Львів: Сполом; 2012. 764 с.
19. Guttyj BV, Petryshak RA, Mylostyvyi RV, Popadiuk SS, Petryshak OI, Martyshuk TV, et al. The influence of the feed additive «Sylimevit» on the antioxidant protection of the body of dogs. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені СЗ. Гжицького. Серія: Сільськогосподарські науки*. 2023;25(98):118-124. doi: 10.32718/nvlvet-a9820
20. Guttyj B, Stybel V, Darmohray L, Lavryshyn Y, Turko I, Hachak Y, et al. Prooxidant-antioxidant balance in the organism of bulls (young cattle) after using cadmium load. *Ukrainian Journal of Ecology*. 2017;7(4):589-96. doi: 10.15421/2017_165

References

1. Al-Rasheed NM, Al-Rasheed NM, Faddah LM, Mohamed AM, Mohammad RA, Al-Amin M. Potential impact of silymarin in combination with chlorogenic acid and/or melatonin in combating cardiomyopathy induced by carbon tetrachloride. *Saudi Journal of Biological Sciences*. 2014;21(3):265-74. doi: 10.1016/j.sjbs.2013.09.006
 2. Boll M, Weber LW, Becker E, Stampfl A. Mechanism of carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity. Hepatocellular damage by reactive carbon tetrachloride metabolites. *Z Naturforsch C J Biosci*. 2001;56(7-8):649-59. doi: 10.1515/znc-2001-7-826
- Клінічна та експериментальна патологія. 2023. Т.22, № 4 (86)

3. Deniz GY, Laloglu E, Koc K, Geyikoglu F. Hepatoprotective potential of Ferulacommunis extract for carbon tetrachloride induced hepatotoxicity and oxidative damage in rats. *Biotech Histochem.* 2019;94(5):334-40. doi: 10.1080/10520295.2019.1566831
4. Li R, Zhang P, Li C, Yang W, Yin Y, Tao K. Tert-butylhydroquinone mitigates Carbon Tetrachloride induced Hepatic Injury in mice. *Int J Med Sci.* 2020;17(14):2095-103. doi: 10.7150/ijms.45842
5. Martynov MY, Zhuravleva MV, Vasyukova NS, Kuznetsova EV, Kameneva TR. Oxidative stress in the pathogenesis of stroke and its correction. *Zh Nevrol Psikhiatr im SS Korsakova.* 2023;123(1):16-27. doi: 10.17116/jnevro202312301116
6. Dang X, Cho S, Kim IH. Silybum marianum seed extract supplementation positively affects the body weight of weaned piglets by improving voluntary feed intake. *J Anim Sci Technol.* 2022;64(4):696-706. doi: 10.5187/jast.2022.e39
7. Gutyj BV, Martyshuk TV, Parchenko VV, Kaplaushenko AH, Bushueva IV, Hariv II, et al. Effect of liposomal drug based on interferon and extract from Silybum marianum on antioxidative status of bulls against the background of contamination of fodders by cadmium and plumbum. *Regulatory Mechanisms in Biosystems.* 2022;13(4):419-25. doi: 10.15421/022255
8. Ono R, Yoshioka Y, Furukawa Y, Naruse M, Kuwagata M, Ochiya T, et al. Novel hepatotoxicity biomarkers of extracellular vesicle (EV)-associated miRNAs induced by CCl4. *Toxicol Rep.* 2020;7:685-92. doi: 10.1016/j.toxrep.2020.05.002
9. Ernst L, Ziegłowski L, Schulz M, Moss M, Meyer M, Weiskirchen R, et al. Severity assessment in mice subjected to carbon tetrachloride. *Sci Rep [Internet].* 2020[cited 2023 Dec 10];10(1):15790. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7519684/pdf/41598_2020_Article_72801.pdf doi: 10.1038/s41598-020-72801-1
10. Li X, Liu X, Zhang Y, Cheng C, Fan J, Zhou J, et al. Hepatoprotective effect of apolipoprotein A4 against carbon tetrachloride induced acute liver injury through mediating hepatic antioxidant and inflammation response in mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 2021;534:659-65. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.11.024
11. Hamed H, Gargouri M, Bellassoued K, Ghannoudi Z, Elfeki A, Gargouri A. Cardiopreventive effects of camel milk against carbon tetrachloride induced oxidative stress, biochemical and histological alterations in mice. *Arch Physiol Biochem.* 2018;124(3):253-60. doi: 10.1080/13813455.2017.1395889
12. Pergel A, Tümkaya L, Çolakoğlu MK, Demiral G, Kalcan S, Özdemir A, et al. Effects of infliximab against carbon tetrachloride-induced intestinal injury via lipid peroxidation and apoptosis. *Hum Exp Toxicol.* 2019;38(11):1275-82. doi: 10.1177/0960327119867758
13. Ustuner D, Colak E, Dincer M, Tekin N, Burukoglu Donmez D, Akyuz F, et al. Posttreatment Effects of Olea Europaea L. Leaf Extract on Carbon Tetrachloride-Induced Liver Injury and Oxidative Stress in Rats. *J Med Food.* 2018;21(9):899-904. doi: 10.1089/jmf.2017.0143
14. Scholten D, Trebicka J, Liedtke C, Weiskirchen R. The carbon tetrachloride model in mice. *Lab Anim.* 2015;49(1 Suppl):4-11. doi: 10.1177/0023677215571192
15. Gutyj BV, Varkholiak IS, Verveha BM, Martyshuk TV, Leskiv KY. The antioxidant protection system state of rats under experimental doxorubicin intoxication and the effects of correcting factors. *Medical and Clinical Chemistry.* 2023;1:34-41. doi: 10.11603/mch.2410-681X.2023.il.13714
16. Martyshuk TV, Gutyj BV, Zhelavskiy MM, Midyk SV, Fedorchenko AM, Todoriuk VB, et al. Effect of Butaselmavit-Plus on the immune system of piglets during and after weaning. *Ukrainian Journal of Ecology.* 2020;10(2):347-52. doi: 10.15421/2020_106
17. Varkholiak IS, Gutyj BV, Zolototska OB, Goralskiy LP, Sokulskiy IM, Khalak VI, et al. Experimental assessment of the toxicity of a cardiac drug based on a phosphodiesterase-3 inhibitor and ethylmethylhydroxypyridine succinate. *Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences.* 2022;24(105):109-19. doi: 10.32718/nvvet10516
18. Vlizlo VV, redaktor. *Laboratorni metody doslidzhen' u biologii, tvarynyntstvi ta veterynarii medytsyni [Laboratory research methods in biology, animal husbandry and veterinary medicine].* L'viv: Spolom; 2012. 764 p. (in Ukrainian)
19. Gutyj BV, Petryshak RA, Mylostyvyi RV, Popadiuk SS, Petryshak OI, Martyshuk TV, et al. The influence of the feed additive «Sylimevit» on the antioxidant protection of the body of dogs. *Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Agricultural Sciences.* 2023;25(98):118-124. doi: 10.32718/nvvet-a9820
20. Gutyj B, Stybel V, Darmohray L, Lavryshyn Y, Turko I, Hachak Y, et al. Prooxidant-antioxidant balance in the organism of bulls (young cattle) after using cadmium load. *Ukrainian Journal of Ecology.* 2017;7(4):589-96. doi: 10.15421/2017_165

Відомості про авторів:

Вислоцька Л. В. – аспірантка кафедри фармакології та токсикології ЛНУВМБ імені С. З. Гжицького, м. Львів, Україна.

E-mail: linysik1999@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1135-5600>

Гутий Б. В. – д.вет.н., професор, завідувач кафедри гігієни, санітарії та загальної ветеринарної профілактики імені М. В. Демчука ЛНУВМБ імені С. З. Гжицького, м. Львів, Україна.

E-mail: bvh@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5971-8776>

Вервега Б. М. – д.мед.н., доцент кафедри патологічної фізіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м. Львів, Україна.

E-mail: danaverveha@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7463-5899>

Мартишук Т. В. – к.с.-г.н., асистент кафедри фармакології та токсикології ЛНУВМБ імені С. З. Гжицького, м. Львів, Україна.

E-mail: mtv_27@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8445-1794>

Гута З. А. – к.вет.н., асистент кафедри епізоотології ЛНУВМБ імені С. З. Гжицького, м. Львів, Україна.

E-mail: guta1985@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5652-6939>

Information about the author:

Vyslotska L. V. – graduate student of the Department of pharmacology and toxicology Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies Lviv, Ukraine.

E-mail: linysik1999@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1135-5600>

Gutyj B. V. – Doctor of Veterinary Science, professor, Head of the Department of Hygiene, Sanitation and General Veterinary Prevention Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies Lviv, Ukraine.

E-mail: bvh@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5971-8776>

Verveha B. M. – doctor of medicine, associate professor of the Department of Pathological Physiology of Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine.

E-mail: danaverveha@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7463-5899>

Martyshuk T. V. – candidate of Agricultural Sciences, assistant of the Department of Hygiene, Sanitation and General Veterinary Prevention Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies Lviv, Ukraine.

E-mail: mtv_27@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8445-1794>

Guta Z. A. – candidate of Veterinary Sciences, assistant of the Department of Epizootology Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies Lviv, Ukraine.

E-mail: guta1985@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5652-6939>

Стаття надійшла до редакції 24.11.2023
© Л. В. Вислоцька, Б. В. Гутий, Б. М. Вервега,
Т. В. Мартішук, З. А. Гута

