

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 615.322:615.451.232+616.36-002.1+577.15

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2019-16-1-56-64>

Поступила в редакцию 26.06.2018

Received 26.06.2018

**И. П. Сутько, А. Г. Шляхтун, О. В. Титко, Н. В. Янкевич,
П. Г. Телегин, А. В. Колодко, И. В. Зверинский**

Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси, Гродно, Республика Беларусь

ГЕПАТОПРОТЕКТОРНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ САМОЭМУЛЬГИРУЮЩЕЙСЯ КОМПОЗИЦИИ С БЕРБЕРИНОМ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ТОКСИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ ПЕЧЕНИ АЦЕТАМИНОФЕНОМ

Аннотация. На модели токсического поражения печени крыс ацетаминофеном изучено гепатопротекторное действие самоэмульгирующейся композиции с берберинем и проведен анализ ее гепатозащитных свойств в сравнении с берберинем в свободном виде. Показано, что курсовое введение самоэмульгирующейся композиции с берберинем до интоксикации крыс ацетаминофеном в большей степени препятствует развитию цитолиза гепатоцитов, а также способствует усилению глутатионового звена антиоксидантной системы, повышая содержание общих и свободных сульфгидрильных групп по сравнению с введением животным берберина в свободном виде.

Ключевые слова: берберин, самоэмульгирующаяся система, микроэмульсии, ацетаминофен, гепатотоксичность

Для цитирования: Гепатопротекторная эффективность самоэмульгирующейся композиции с берберинем при экспериментальном токсическом поражении печени ацетаминофеном / И. П. Сутько [и др.] // Вест. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед. наук. – 2019. – Т. 16, № 1. – С. 56–64. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2019-16-1-56-64>

I. P. Sutsko, A. G. Shlyahtun, O. V. Titko, N. V. Yankevich, P. G. Telegin, A. V. Kolodko, I. V. Zverinsky

*Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus,
Grodno, Republic of Belarus*

HEPATOPROTECTIVE ACTION OF THE SELF-EMULSIFYING SYSTEM WITH BERBERINE IN EXPERIMENTAL TOXIC LIVER INJURY BY ACETAMINOFEN

Abstract. The hepatoprotective effect of the self-emulsifying composition with berberine was studied in the model of toxic liver damage in rats with acetaminophen and its hepatoprotective properties were analyzed in comparison with the use of berberine in free form. The course introduction of self-emulsifying composition with berberine before intoxication of rats with acetaminophen to a greater extent inhibits the development of cytolysis of hepatocytes, and also promotes the enhancement of the glutathione unit of the antioxidant system, increasing the content of total and free sulfhydryl groups, compared with the introduction of free berberine in animals.

Keywords: berberine, self-emulsifying system, microemulsions, acetaminophen, hepatotoxicity

For citation: Sutsko I. P., Shlyahtun A. G., Titko O. V., Yankevich N. V., Telegin P. G., Kolodko A. V., Zverinsky I. V. Hepatoprotective action of the self-emulsifying system with berberine in experimental toxic liver injury by acetaminophen. *Vestsi Natsyunal'най akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2019, vol. 16, no. 1, pp. 56–64 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2019-16-1-56-64>

Введение. Берберин – изохинолиновый алкалоид растений ряда семейств, включая *Berberidaceae*, *Papaveraceae*, *Ranunculaceae*, *Rutaceae* и *Annonaceae*. В медицинской практике он используется в виде солей, берберина хлорида либо берберина сульфата. Традиционно берберин применялся как антимикробное лекарственное средство для лечения желудочно-кишечных инфекций в странах Азии. В настоящее время установлено его антиоксидантное, противовоспалительное, желчегонное, гиполипидемическое, гипогликемическое, антиаритмическое, антипролиферативное и противоопухолевое действие [1–3]. Показаны его защитные эффекты при поражениях печени различного генеза [4–6].

Берберин привлекает к себе внимание как фармакологический препарат благодаря широкому спектру его биологической активности и низкой токсичности. Однако применение берберина ограничивается его низкой биодоступностью (менее 1 %) при пероральном применении [3, 7], обусловленной плохой растворимостью в воде и, как следствие, низкой степенью всасывания в желудочно-кишечном тракте (20–50 %) [7, 8].

При поражениях печени, в частности при наличии воспалительного процесса, биодоступность берберина дополнительно снижается. Среди данных заболеваний большую долю занимают токсические поражения, в том числе и вызванные употреблением лекарственных препаратов. При этом особое значение в связи с тяжестью клинического течения и наибольшей распространенностью имеет ацетаминофен. Ацетаминофен (АРАР – N-ацетил-п-аминофенол, или парацетамол) в терапевтических дозах является безопасным и эффективным анальгетиком/антипиретиком и широко используется во всем мире. Однако однократный прием большой дозы ацетаминофена либо его длительное употребление в меньших дозах при повышенной чувствительности к препарату, злоупотреблении алкоголем, неправильном режиме питания или при сочетании с препаратами, влияющими на его метаболизм, приводят к повреждениям печени, прогрессирующим вплоть до печеночной недостаточности, что во многих странах является главной причиной лекарственных поражений печени [9–11].

Одним из способов увеличения биодоступности и терапевтической эффективности лекарственных средств является использование систем доставки на основе липидных микрочастиц. Среди таких систем особое место занимают самоэмульгирующиеся системы (СЭС), которые при контакте с водной средой, в том числе и со средой желудочно-кишечного тракта, спонтанно формируют эмульсию «масло-в-воде» [12, 13].

На сегодняшний день уже созданы и представлены на фармацевтическом рынке лекарственные средства на основе СЭС, которые применяют в качестве нестероидных противовоспалительных средств, гормональных, антимикробных и химиотерапевтических препаратов [14].

Цель исследования – оценка гепатопротекторного действия разработанной самоэмульгирующейся композиции с бербериним и изучение ее влияния на функцию печени в сравнении с применением берберина в свободном виде при экспериментальном токсическом поражении ацетаминофеном.

Материалы и методы исследования. Эксперимент выполнен на крысах-самцах линии Wistar с исходной массой 210–230 г. Животные получали при свободном доступе к воде стандартный рацион вивария. Крыс рандомизировали в равные по количеству животных группы ($n = 10$) методом случайной выборки. Все эксперименты проведены с соблюдением этических норм обращения с животными, а также правил проведения работ с использованием экспериментальных животных в научных исследованиях в соответствии с рекомендациями и требованиями «Всемирного общества защиты животных».

Токсическое поражение печени вызывали однократным внутрижелудочным (в/ж) введением АРАР в крахмальной суспензии в дозе 2 г/кг. Предварительно животные опытной группы получали берберин в виде берберина хлорида (Sigma-Aldrich, Германия) в/ж в дозе 82,7 мг/кг (0,2 ммоль/кг) в виде крахмальной суспензии либо в составе разработанной самоэмульгирующейся композиции (олеиновая кислота:Твин-80:Полиэтиленгликоль-400 в соотношении 6:7:7 (по массе), берберин 5,5 мг/мл) один раз в день на протяжении 7 сут. Самоэмульгирующуюся композицию вводили в виде микроэмульсии, которую получали путем разбавления СЭС водой в соотношении 1:1. Контрольную группу составили крысы, получавшие раствор крахмала в объеме, эквивалентном дозе при введении берберина и АРАР. Через 4 ч после последнего введения берберина вводили АРАР. Через сутки после введения АРАР животных декапитировали. Кровь собирали в пробирки и получали сыворотку. После вскрытия животных одну долю печени отбирали для гистологического исследования, далее печень промывали путем перфузии через нижнюю полую вену и готовили гомогенаты печени (1:10 на 0,15 моль/л растворе KCl). Все процедуры выполняли при +4 °С.

О характере и степени выраженности поражения печени судили по активности в сыворотке крови аланин- и аспаргатаминотрансфераз (АлАТ и АсАТ), γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП), содержанию триглицеридов, общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), пробе тимолового помутнения с использованием сертифицированных наборов реагентов. Процедуры анализа проводили в соответствии с прилагаемыми инструкциями.

Оценивали состояние антиоксидантной системы печени. Определение содержания общих и свободных SH-групп проводили с 5,5-дителибис(2-нитробензойной) кислотой по Элману [15, 16]. Активность глутатионредуктазы (ГР) измеряли по скорости окисления НАДФН [17]. Определение конъюгирующей активности глутатион-S-трансферазы (GST) осуществляли по методу Хабиб с соавт. [18]. Активность глутатионпероксидазы (ГПО) определяли спектрофотометрически по скорости окисления восстановленного глутатиона (GSH) в присутствии гидроперекиси третичного бутила [19]. Активность тиоредоксинредуктазы (TRP) измеряли в реакции восстановления 5,5-дителибис(2-нитробензойной) кислоты в присутствии НАДФН [20]. Активность НАДФН-генерирующих ферментов НАДФН-зависимой изоцитратдегидрогеназы (ИЦДГ) и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ) оценивали по скорости восстановления НАДФ в ходе превращения соответственно изоцитрата в 2-оксоглутарат [21] и глюкозо-6-фосфата в 6-фосфоглюконолактон [22].

Величины показателей рассчитывали на 1 мг белка, определяемого по методу Лоури [23].

Для гистологических исследований образцы печени экспериментальных животных фиксировали по Бродскому и после проводки в спиртах заключали в парафин с последующим приготовлением гистологических препаратов. Толщина гистологических срезов составила 5 мкм. Препараты окрашивали гематоксилином и эозином.

Обработку полученных данных проводили с использованием статистического пакета GraphPad Prism. Полученные результаты проверяли на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро–Уилка. Достоверность различия совокупностей количественных признаков оценивали с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с использованием теста множественного сравнения Тьюки. Количественные данные в таблицах и на графиках представлены в виде среднего и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$). Различия между сравниваемыми величинами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. АРАР в дозе 2 г/кг вызывал цитолиз гепатоцитов, что проявлялось у экспериментальных животных прежде всего выраженной гиперферментемией АлАТ и АсАТ: их активность в сыворотке крови повышалась соответственно в 4,4 и в 2,6 раза относительно контроля. Больше увеличение активности цитоплазматического фермента АлАТ по сравнению с изменением активности АсАТ, имеющего митохондриальную и цитоплазматическую локализацию, вероятно, свидетельствует о преимущественном повреждении внешних мембран клеток печени. Активность ГГТ в сыворотке крови при этом увеличивалась незначительно (на 33 %), что указывает на отсутствие массивного некроза гепатоцитов. О развитии воспалительного процесса, сопровождающего поражение паренхимы печени, свидетельствует повышение тимоловой пробы в сыворотке крови (в 2,4 раза). Токсическое действие АРАР сопровождалось изменением показателей липидного обмена в сыворотке крови животных: повышались уровни триглицеридов (на 89 %) и общего холестерина (на 40 %), снижалось содержание ЛПВП (на 29 %) (табл. 1).

Т а б л и ц а 1. Некоторые биохимические показатели сыворотки крови крыс при токсическом поражении печени (АРАР, 2 г/кг, в/ж, однократно) на фоне введения берберина (0,2 ммоль/кг) в крахмальной суспензии и в составе СЭС

Table 1. Some biochemical parameters of blood serum of rats with toxic liver damage (ARAR, 2 g/kg, i/g, once) with administration of berberine (0.2 mmol/kg) in the starch suspension and as part of the self-emulsifying system

Показатель	Группа			
	Контроль	АРАР	Берберин + АРАР	Берберин-СЭС + АРАР
Активность АлАТ, Е/л	69,38 ± 2,11	302,90 ± 62,41*	206,40 ± 41,58	128,70 ± 20,65#
Активность АсАТ, Е/л	172,80 ± 9,80	446,30 ± 83,79*	256,50 ± 36,27#	219,80 ± 22,68#
Активность ГГТ, Е/л	4,29 ± 0,38	5,72 ± 0,17*	5,20 ± 0,41	4,97 ± 0,40
Тимоловая проба, ед. S-H	0,71 ± 0,09	1,73 ± 0,23*	0,91 ± 0,20	0,94 ± 0,20
Холестерин, ммоль/л	2,68 ± 0,43	3,67 ± 0,41	2,46 ± 0,35	3,08 ± 0,41
ЛПВП, ммоль/л	1,43 ± 0,04	1,02 ± 0,05*	0,98 ± 0,06*	1,04 ± 0,08*
Триглицериды, моль/л	1,07 ± 0,08	2,02 ± 0,15*	1,79 ± 0,17*	1,11 ± 0,15#&

Примечание. Здесь и в табл. 3 достоверность различий ($p < 0,05$) по сравнению с группами: * – контроль; # – «АРАР»; & – «Берберин + АРАР».

Предварительное введение экспериментальным животным берберина в виде крахмальной суспензии приводило к ослаблению гепатотоксического действия АРАР: активность АлАТ и АсАТ снижалась на 32 и 43 % соответственно, показатель тимоловой пробы – на 47, содержание общего холестерина – на 33 % относительно их уровня у крыс с АРАР-интоксикацией без лечения. При этом применение СЭС с бербериним было более эффективным: активность АлАТ и АсАТ снижалась соответственно на 58 и 51 % по сравнению с таковой в экспериментальной группе, получавшей только АРАР, и на 38 и 14 % соответственно по сравнению с их активностью при предварительном введении свободного берберина. Содержание триглицеридов в сыворотке крови оставалось на уровне контроля, что было на 38 % ниже их уровня при введении до интоксикации АРАР берберина в крахмальной суспензии (табл. 1).

Выявленные изменения биохимических показателей, характеризующие функциональное состояние печени при ее токсическом поражении АРАР, были подтверждены данными гистологического исследования ткани печени крыс (рис. 1, табл. 2). Морфологическая картина печени животных контрольной группы в целом соответствовала критериям нормы. В группе животных, получавших только АРАР, отмечены признаки воспаления паренхимы печени в виде центролобулярных некрозов гепатоцитов с лизисом ядер по периферии печеночных долек, умеренно выраженные порто-портальные и порто-центральные некрозы, участки геморрагии, гепатоциты с выраженным кардиолизисом, баллонной дистрофией, гиперхроматозом ядер (рис. 1).

Предварительное введение берберина в виде крахмальной суспензии сопровождалось улучшением морфологической картины печени: на ее срезах отмечены отдельные очаги некрозов и геморрагии, менее выраженные признаки воспаления, чем в группе без лечения (рис. 1, табл. 2).

У животных, получавших берберин в составе СЭС, морфология ткани печени была нормального строения, с отдельными редко встречающимися некрозами и единичными участками с лимфогистиоцитарной инфильтрацией (рис. 1, табл. 2).

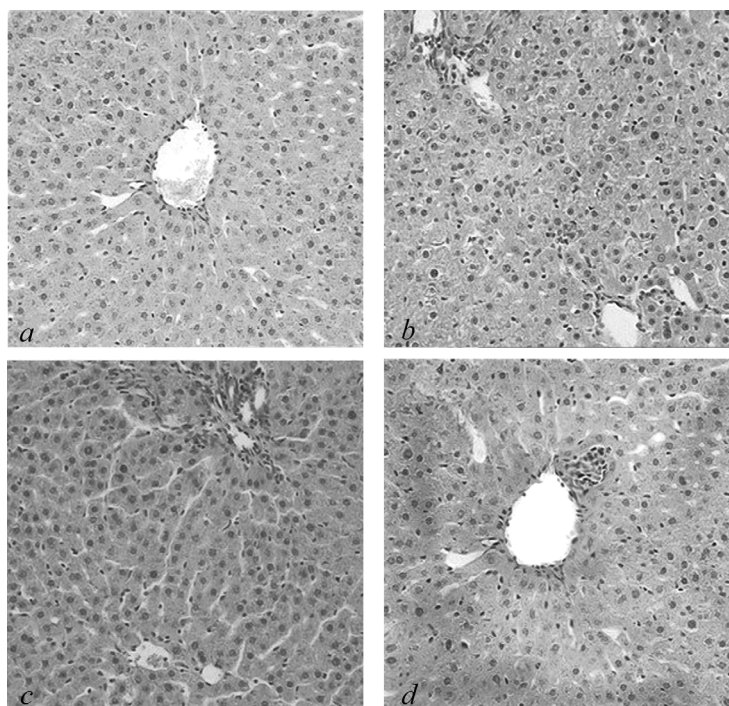


Рис. 1. Гистологическая картина печени у крыс с токсическим гепатитом, индуцированным введением АРАР (2 г/кг, в/ж, однократно), на фоне введения берберина (0,2 ммоль/кг) в крахмальной суспензии и в составе СЭС: *a* – контроль; *b* – АРАР; *c* – берберин + АРАР; *d* – берберин-СЭС + АРАР. Окраска гематоксилином и эозином ($\times 100$)

Fig. 1. Histological picture of the liver in rats with toxic hepatitis induced by the administration of APAP (2 g/kg, i/g, once) with administration of berberine (0.2 mmol/kg) in the starch suspension and as part of the self-emulsifying system: *a* – control; *b* – APAP; *c* – berberine + APAP; *d* – berberine-SES + APAP. Hematoxylin and eosin stain ($\times 100$)

Т а б л и ц а 2. Полуколичественная оценка морфологических изменений при токсическом поражении печени (АРАР, 2 г/кг, в/ж, однократно) на фоне введения берберина (0,2 ммоль/кг) в крахмальной суспензии и в составе СЭС

Table 2. Semi-quantitative evaluation of the morphological changes in toxic liver damage (ARAP, 2 g/kg, i/g, once) with administration of berberine (0.2 mmol/kg) in the starch suspension and as part of the self-emulsifying system

Группа	Дистрофия	Некрозы	Лимфогистиоцитарная инфильтрация
Контроль	–	–	–
АРАР	++	+++	+++
Берберин-крахмал + АРАР	+	++	++
Берберин-СЭС + АРАР	+	+	+

Пр и м е ч а н и е. «–» – отсутствие признака; «+», «++», «+++» – слабое, умеренное, сильное проявление соответственно.

Как известно, АРАР в больших дозах приводит к истощению запасов глутатиона, что связано с действием его метаболита – N-ацетил-п-аминобензохинона (NAPQI). Так, основная часть АРАР метаболизируется через глюкуронидирование (55–75 %) или сульфатирование (20–40 %) с образованием водорастворимых конъюгированных метаболитов, выводимых почками. Оставшиеся 5–8 % АРАР подвергаются микросомальному окислению цитохромом P450 с образованием NAPQI, который в норме связывается с глутатионом и затем экскретируется. При высоких дозах АРАР на фоне отсутствия глутатиона NAPQI ковалентно связывается с альтернативными мишенями, в особенности с белками, с образованием комплексов, вызывающих некроз. Таким образом, одними из факторов, влияющих на гепатотоксичность АРАР, является доза препарата и тканевые запасы глутатиона [9–11]. Учитывая это, исследовали содержание свободных SH-групп, представленных в основном GSH, в ткани печени крыс.

Результаты проведенного исследования показали, что интоксикация АРАР приводила к снижению содержания свободных SH-групп в ткани печени на 78 %, а при предварительном введении берберина в 1 %-ной суспензии крахмала – к снижению их содержания на 60 % относительно контрольных значений. При применении берберина в составе СЭС уровень свободных SH-групп снижался на 47 %, при этом в 2,4 раза превышая таковой у животных без лечения (рис. 2).

Одновременно со снижением содержания свободных сульфгидрильных групп регистрировали снижение активности ферментов антиоксидантной системы, с работой которых тесно связано функционирование GSH: активности ГР, ТРР, ГСТ на 44, 34 и 28 % соответственно относительно

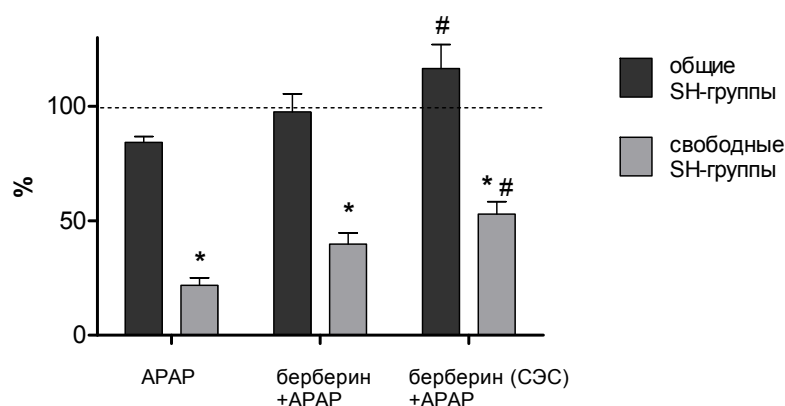


Рис. 2. Содержание общих и свободных SH-групп в печени крыс при интоксикации АРАР (2 г/кг, в/ж, однократно) на фоне введения берберина (0,2 ммоль/кг) в крахмальной суспензии и в составе СЭС.

Достоверность различий ($p < 0,05$): * – относительно контроля; # – относительно группы «АРАР»

Fig. 2. The contents of total and free SH-groups in the rat liver with the intoxication of ARAP (2 g/kg, i/g, once) with administration of berberine (0.2 mmol/kg) in the starch suspension and as part of the self-emulsifying system.

* – $p < 0.05$ relative to control; # – $p < 0.05$ relative to the group “ARAP”

контроля. Установлено, что профилактическое введение берберина предотвращало снижение активности данных ферментов. При этом берберин в составе СЭС предупреждал снижение активности ТРР, обеспечивающей регенерацию восстановленной формы тиоредоксина, играющего основную роль в восстановлении белковых дисульфидов, на 59 %, и ее значение на 19 % превышало уровень активности ТРР при введении берберина в крахмальной суспензии. Активность ГПО в печени крыс через 24 ч после однократного введения АРАР (2 г/кг, в/ж) не изменялась (табл. 3).

Таблица 3. Активность ферментов антиоксидантной системы и некоторых НАДФ-генерирующих ферментов печени крыс при токсическом поражении печени (АРАР, 2 г/кг, в/ж, однократно) на фоне введения берберина (0,2 ммоль/кг) в крахмальной суспензии и в составе СЭС

Table 3. Activity of enzymes of the antioxidant system and some NADP-generating liver enzymes of rats with toxic liver damage (ARAR, 2 g/kg, i/g, once) with administration of berberine (0.2 mmol/kg) in the starch suspension and as part of the self-emulsifying system

Показатель	Группа			
	Контроль	АРАР	Берберин + АРАР	Берберин-СЭС + АРАР
ГР, нмоль НАДФН/мин/мг белка	49,68 ± 2,04	27,75 ± 0,94*	32,09 ± 2,01	31,71 ± 1,01
ТРР, нмоль ДТНБ/мин/мг белка	46,59 ± 2,32	30,76 ± 2,61*	41,17 ± 3,11	48,99 ± 6,12 [#]
ГПО, мкмоль GSH/мин/мг белка	227,86 ± 42,56	223,57 ± 28,46	232,85 ± 38,91	266,29 ± 25,86
ГСТ, мкмоль ХДНБ/мин/мг белка	289,9 ± 15,3	208,7 ± 6,3*	233,4 ± 16,6	238,8 ± 23,9
Г6ФДГ, нмоль НАДФН/мин/мг белка	4,86 ± 0,78	3,59 ± 1,00	7,19 ± 0,71	8,96 ± 1,61 [#]
ИЦДГ, нмоль НАДФН/мин/мг белка	81,50 ± 7,54	45,09 ± 10,14*	46,48 ± 8,93*	59,80 ± 4,76

Ранее было показано, что гепатопротективное действие берберина может быть опосредовано его способностью проявлять ингибирующее действие на цитохром P450 2E1 [24], являющийся основной изоформой цитохромов P450, осуществляющих метаболизм АРАР до токсического NAPQI [25].

Мы полагаем, что нормализующее действие берберина на содержание общих и свободных тиольных групп и активность ферментов антиоксидантной защиты в определенной степени может быть опосредовано и влиянием берберина на активность ферментов, генерирующих НАДФН, который необходим для функционирования глутатионового звена антиоксидантной системы. Известно, что увеличение уровня НАДФН способствует повышению активности ГР, что в свою очередь обеспечивает поддержание нормального уровня GSH без увеличения его синтеза. В ходе эксперимента нами установлено, что АРАР в дозе 2 г/кг снижал активность Г6ФДГ и ИЦДГ на 26 и 45 % соответственно относительно контроля. Только в случае введения экспериментальным животным берберина в составе СЭС активность ИЦДГ статистически не отличалась от контрольных значений, а активность Г6ФДГ повышалась на 84 % в сравнении с контролем. Более выраженное гепатопротекторное действие разработанной самоэмульгирующейся композиции с берберинном по сравнению с берберинном в свободном виде, вероятно, обусловлено его большей биодоступностью.

Заключение. Таким образом, токсическое поражение печени крыс АРАР в дозе 2 г/кг вызывало цитолиз гепатоцитов с выраженными признаками воспаления паренхимы и порто-портальными и порто-центрными некрозами, выявляемыми на гистологической картине печени. Прежде всего на интоксикацию АРАР реагировало неферментативное звено (GSH) антиоксидантной системы глутатиона, что проявлялось в резком снижении содержания свободных SH-групп. Предварительное введение крысам берберина в дозе 0,2 ммоль/кг при поражении печени АРАР оказывало выраженное гепатопротекторное действие. Введение берберина в составе СЭС в большей степени по сравнению с его применением в свободном виде предупреждало развитие цитолиза, а также способствовало усилению глутатионового звена антиоксидантной системы, повышая содержание общих и свободных SH групп.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. The metabolism of berberine and its contribution to the pharmacological effects / K. Wang [et al.] // *Drug Metab. Rev.* – 2017. – Vol. 49, N 2. – P. 139–157. <https://doi.org/10.1080/03602532.2017.1306544>
2. Current knowledge and pharmacological profile of berberine: an update / A. Kumar [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 2015. – Vol. 761. – P. 288–297. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.05.068>
3. Imanshahidi, M. Berberis vulgaris and berberine: An update review / M. Imanshahidi, H. Hosseinzadeh // *Phyther. Res.* – 2016. – Vol. 30, N 11. – P. 1745–1764. <https://doi.org/10.1002/ptr.5693>
4. Hepatoprotective effects of berberine on liver fibrosis via activation of AMP-activated protein kinase / J. Li [et al.] // *Life Sci.* – 2014. – Vol. 98, N 1. – P. 24–30. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2013.12.211>
5. Влияние берберина на функциональное состояние печени крыс после перевязки общего желчного протока / И. В. Зверинский [и др.] // *Биомед. химия.* – 2013. – Т. 59, № 1. – С. 90–96.
6. Влияние берберина на восстановление активности ферментов биотрансформации ксенобиотиков печени крыс после частичной гепатэктомии / И. В. Зверинский [и др.] // *Биомед. химия.* – 2015. – Т. 61, № 3. – С. 381–383.
7. Research progress on berberine with a special focus on its oral bioavailability / C.-S. Liu [et al.] // *Fitoterapia.* – 2016. – Vol. 109. – P. 274–282. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2016.02.001>
8. Extensive intestinal first-pass elimination and predominant hepatic distribution of berberine explain its low plasma levels in rats / Y.-T. Liu [et al.] // *Drug Metab. Dispos.* – 2010. – Vol. 38, N 10. – P. 1779–1784. <https://doi.org/10.1124/dmd.110.033936>
9. Вергун, О. М. Острые отравления парацетамолом, диагностика / О. М. Вергун, С. Н. Борисевич, В. С. Камышников // *Лабораторная диагностика. Восточная Европа.* – 2015. – № 2 (14). – С. 113–118.
10. Acetaminophen from liver to brain: New insights into drug pharmacological action and toxicity // C. I. Ghanem [et al.] // *Pharmacol. Res.* – 2016. – Vol. 109. – P. 119–131. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.02.020>
11. Граник, В. Г. Токсикология лекарств / В. Г. Граник. – М. : Вузовская книга, 2009. – 440 с.
12. Ghosh, P. K. Microemulsions: a potential drug delivery system // P. K. Ghosh, R. S. Murthy // *Curr. Drug Deliv.* – 2006. – Vol. 3, N 2. – P. 167–180. <https://doi.org/10.2174/156720106776359168>
13. Gursoy, R. N. Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) for improved oral delivery of lipophilic drugs / R. N. Gursoy, S. Benita // *Biomed. Pharmacother.* – 2004. – Vol. 58, N 3. – P. 173–182. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2004.02.001>
14. Lipid-based systems as a promising approach for enhancing the bioavailability of poorly water-soluble drugs / K. Cerpňjak [et al.] // *Acta Pharm.* – 2013. – Vol. 63, N 4. – P. 427–445. <https://doi.org/10.2478/acph-2013-0040>
15. Ellman, G. L. Tissue sulfhydryl groups / G. L. Ellman // *Arch. Biochem. Biophys.* – 1959. – Vol. 82, N 1. – P. 70–71. [https://doi.org/10.1016/0003-9861\(59\)90090-6](https://doi.org/10.1016/0003-9861(59)90090-6)
16. Sedlak, J. Estimation of total, protein-bound, and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent // J. Sedlak, R. H. Lindsay // *Anal. Biochem.* – 1968. – Vol. 25. – P. 192–205. [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(68\)90092-4](https://doi.org/10.1016/0003-2697(68)90092-4)
17. Carlberg, I. Glutathione reductase / I. Carlberg, B. Mannervick // *Methods Enzymol.* – 1985. – Vol. 113. – P. 484–490. [https://doi.org/10.1016/S0076-6879\(85\)13062-4](https://doi.org/10.1016/S0076-6879(85)13062-4)
18. Habig, W. J. Glutathione S-transferase, the first enzymatic step in mercapturic acid formation / W. J. Habig, M. J. Pabst, W. B. Jacoby // *J. Biol. Chem.* – 1974. – Vol. 249, N 22. – P. 7130–7139.
19. Martinez, J. I. A sensitive fluorimetric microassay for the determination of glutathione peroxidase activity. Application to human blood platelets / J. I. Martinez, J.-M. Launay, C. Dreux // *Anal. Biochem.* – 1979. – Vol. 98, N 1. – P. 154–159. [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(79\)90720-6](https://doi.org/10.1016/0003-2697(79)90720-6)
20. Tamura, T. A new selenoprotein from human lung adenocarcinoma cells: purification, properties and thioredoxin activity / T. Tamura, T. C. Stadtman // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1996. – Vol. 93, N 3. – P. 1006–1011. <https://doi.org/10.1073/pnas.93.3.1006>
21. Balamir, A. NADP-linked isocitrate dehydrogenase from beef liver: a new method of purification and the effect of metal ion cofactor on its stability // A. Balamir // *Biochem. Med.* – 1983. – Vol. 29, N 2. – P. 194–206. [https://doi.org/10.1016/0006-2944\(83\)90040-6](https://doi.org/10.1016/0006-2944(83)90040-6)
22. Glock, G. E. Further studies on the properties and assay of glucose 6-phosphate dehydrogenase and 6-phosphogluconate dehydrogenase of rat liver / G. E. Glock, P. McLean // *Biochem. J.* – 1953. – Vol. 55, N 3. – P. 400–408. <https://doi.org/10.1042/bj0550400>
23. Protein measurement with the Folin phenol reagent / O. H. Lowry [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1951. – Vol. 193, N 1. – P. 265–275.
24. Berberine protects liver from ethanol-induced oxidative stress and steatosis in mice / P. Zhang [et al.] // *Food Chem. Toxicol.* – 2014. – Vol. 74. – P. 225–232. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2014.10.005>
25. Forrest, J. A. Clinical pharmacokinetics of paracetamol // J. A. Forrest, J. A. Clements, L. F. Prescott // *Clin. Pharmacokinet.* – 1982. – Vol. 7, N 2. – P. 93–107. <https://doi.org/10.2165/00003088-198207020-00001>

References

1. Wang K., Feng X., Chai L., Cao S., Qiu F. The metabolism of berberine and its contribution to the pharmacological effects. *Drug Metabolism Reviews*, 2017, vol. 49, no. 2, pp. 139–157. <https://doi.org/10.1080/03602532.2017.1306544>
2. Kumar A., Ekavali E., Chopra K., Mukherjee M., Pottabathini R., Dhull D. K. Current knowledge and pharmacological profile of berberine: An update. *European Journal of Pharmacology*, 2015, vol. 761, pp. 288–297. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.05.068>

3. Imanshahidi M., Hosseinzadeh H. Berberis vulgaris and berberine: An update review. *Phytotherapy Research*, 2016, vol. 30, no. 11, pp. 1745–1764. <https://doi.org/10.1002/ptr.5693>
4. Li J., Pan Y., Kan M., Xiao X., Wang Y., Guan F., Zhang X., Chen L. Hepatoprotective effects of berberine on liver fibrosis via activation of AMP-activated protein kinase. *Life Sciences*, 2014, vol. 98, no. 1, pp. 24–30. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2013.12.211>
5. Zverinsky I. V., Melnichenko N. G., Poplavsky V. A., Sutsko I. P., Telegin P. G., Shlyakhtun A. G. The effect of berberine administration to rats on the functional state of liver after common bile duct ligation. *Biochemistry (Moscow) Supplement Series B: Biomedical Chemistry*, 2012, vol. 6, no. 2, pp. 159–163 <https://doi.org/10.1134/S1990750812020163>
6. Zverinskii I. V., Zverinskaya N. G., Sut'ko I. P., Telegin P. G., Shlyakhtun A. G. Effects of berberine on the recovery of rat liver xenobiotic-metabolizing enzymes after partial hepatectomy. *Biomeditsinskaya khimiya = Biochemistry (Moscow) Supplement Series B: Biomedical Chemistry*, 2015, vol. 61, no. 3, pp. 381–383 (in Russian).
7. Liu C.-S., Zheng Y.-R., Zhang Y.-F., Long X.-Y. Research progress on berberine with a special focus on its oral bioavailability. *Fitoterapia*, 2016, vol. 109, pp. 274–282. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2016.02.001>
8. Liu Y.-T., Hao H.-P., Xie H.-G., Lai L., Wang Q., Liu C.-X., Wang G.-J. Extensive intestinal first-pass elimination and predominant hepatic distribution of berberine explain its low plasma levels in rats. *Drug Metabolism and Disposition*, 2010, vol. 38, no. 10, pp. 1779–1784. <https://doi.org/10.1124/dmd.110.033936>
9. Vergun O., Borisevich S., Kamyschnikov V. Acute paracetamol intoxication, diagnostics. *Laboratornaya diagnostika. Vostochnaya Evropa = Laboratory diagnostics. Eastern Europe*, 2015, no. 2 (14), pp. 113–118 (in Russian).
10. Ghanem C. I., Pérez M. J., Manautou J. E., Mottino A. D. Acetaminophen from liver to brain: New insights into drug pharmacological action and toxicity. *Pharmacological Research*, 2016, vol. 109, pp. 119–131. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.02.020>
11. Granik V. G. *Toxicology of drugs*. Moscow, Vuzovskaya kniga Publ., 2009. 440 p. (in Russian).
12. Ghosh P. K., Murthy R. S. Mic roemulsions: a potential drug delivery system. *Current Drug Delivery*, 2006, vol. 3, no. 2, pp. 167–180. <https://doi.org/10.2174/156720106776359168>
13. Gursoy R. N., Benita S. Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) for improved oral delivery of lipophilic drugs. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 2004, vol. 58, no. 3, pp. 173–182. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2004.02.001>
14. Cerpnjak K., Zvonar A., Gašperlin M., Vrečer F. Lipid-based systems as a promising approach for enhancing the bioavailability of poorly water-soluble drugs. *Acta Pharmaceutica*, 2013, vol. 63, no. 4, pp. 427–445. <https://doi.org/10.2478/acph-2013-0040>
15. Ellman G. L. Tissue sulfhydryl groups. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 1959, vol. 82, no. 1, pp. 70–71. [https://doi.org/10.1016/0003-9861\(59\)90090-6](https://doi.org/10.1016/0003-9861(59)90090-6)
16. Sedlak J., Lindsay R. H. Estimation of total, protein-bound, and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent. *Analytical Biochemistry*, 1968, vol. 25, pp. 192–205. [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(68\)90092-4](https://doi.org/10.1016/0003-2697(68)90092-4)
17. Carlberg I., Mannervick B. Glutathione reductase. *Methods in Enzymology*, 1985, vol. 113, pp. 484–490. [https://doi.org/10.1016/S0076-6879\(85\)13062-4](https://doi.org/10.1016/S0076-6879(85)13062-4)
18. Habig W. J., Pabst M. J., Jacoby W. B. Glutathione S-transferase, the first enzymatic step in mercapturic acid formation. *Journal of Biological Chemistry*, 1974, vol. 249, no. 22, pp. 7130–7139.
19. Martinez J. I., Launay J.-M., Dreux C. A sensitive fluorimetric microassay for the determination of glutathione peroxidase activity. Application to human blood platelets. *Analytical Biochemistry*, 1979, vol. 98, no. 1, pp. 154–159. [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(79\)90720-6](https://doi.org/10.1016/0003-2697(79)90720-6)
20. Tamura T., Stadtman T. C. A new selenoprotein from human lung adenocarcinoma cells: purification, properties and thioredoxin activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1996, vol. 93, no. 3, pp. 1006–1011. <https://doi.org/10.1073/pnas.93.3.1006>
21. Balamir A. NADP-linked isocitrate dehydrogenase from beef liver: a new method of purification and the effect of metal ion cofactor on its stability. *Biochemical Medicine*, 1983, vol. 29, no. 2, pp. 194–206. [https://doi.org/10.1016/0006-2944\(83\)90040-6](https://doi.org/10.1016/0006-2944(83)90040-6)
22. Glock G. E., McLean P. Further studies on the properties and assay of glucose 6-phosphate dehydrogenase and 6-phosphogluconate dehydrogenase of rat liver. *Biochemical Journal*, 1953, vol. 55, no. 3, pp. 400–408. <https://doi.org/10.1042/bj0550400>
23. Lowry O. H., Rosebrough N. J., Farr A. L., Randall R. J. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *Journal of Biological Chemistry*, 1951, vol. 193, no. 1, pp. 265–275.
24. Zhang P., Ma D., Wang Y., Zhang M., Qiang X., Liao M., Liu X., Wu H., Zhang Y. Berberine protects liver from ethanol-induced oxidative stress and steatosis in mice. *Food and Chemical Toxicology*, 2014, vol. 74, pp. 225–232. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2014.10.005>
25. Forrest J. A., Clements J. A., Prescott L. F. Clinical pharmacokinetics of paracetamol. *Clinical Pharmacokinetics*, 1982, vol. 7, no. 2, pp. 93–107. <https://doi.org/10.2165/00003088-198207020-00001>

Информация об авторах

Сутько Ирина Петровна – канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник. Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси (бульвар Ленинского комсомола, 50, 230030, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: irina_sutsko@list.ru

Information about the authors

Iryna P. Sutsko – Ph. D. (Biol.), Senior researcher. Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus (50, Lenin Komsomol Boulevard, 230030, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: irina_sutsko@list.ru

Шляхтун Алексей Генрихович – науч. сотрудник, и. о. заведующего отделом. Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси (бульвар Ленинского комсомола, 50, 230030, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: a.shlyahntun@gmail.com

Титко Оксана Викторовна – мл. науч. сотрудник. Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси (бульвар Ленинского комсомола, 50, 230030, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: o.titko@mail.ru

Янкевич Надежда Викторовна – науч. сотрудник. Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси (бульвар Ленинского комсомола, 50, 230030, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: aurika@tut.by

Телегин Павел Геннадьевич – мл. науч. сотрудник. Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси (бульвар Ленинского комсомола, 50, 230030, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: p.telegin@tut.by

Колодко Анастасия Васильевна – мл. науч. сотрудник. Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси (бульвар Ленинского комсомола, 50, 230030, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: askamatyulkoz@mail.ru

Зверинский Игорь Владимирович – канд. биол. наук, заведующий отделом. Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси (бульвар Ленинского комсомола, 50, 230030, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: zverinsky@tut.by

Alexej G. Shlyahntun – Researcher, Acting Head of the Department. Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus (50, Lenin Komsomol Boulevard, 230030, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: a.shlyahntun@gmail.com

Oksana V. Titko – Junior researcher. Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus (50, Lenin Komsomol Boulevard, 230030, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: o.titko@mail.ru

Nadezhda V. Yankevich – Researcher. Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus (50, Lenin Komsomol Boulevard, 230030, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: aurika@tut.by

Pavel G. Telegin – Junior researcher. Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus (50, Lenin Komsomol Boulevard, 230030, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: p.telegin@tut.by

Anastasia V. Kolodko – Junior researcher. Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus (50, Lenin Komsomol Boulevard, 230030, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: askamatyulkoz@mail.ru

Igor V. Zverinsky – Ph. D. (Biol.), Head of the Department. Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus (50, Lenin Komsomol Boulevard, 230030, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: zverinsky@tut.by