

УДК 616-092

Обзор механизмов действия и свойств гепатопротекторных препаратов

Кардаш Е.В.¹, Григорьева Е.М.², Емельянова А.Г.¹, Тарасов С.А.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии». 125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

² Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт белка» Российской академии наук. 142290, Московская область, Пушкино, ул. Институтская, д. 4

В медицинской практике достаточно часто возникает необходимость в одновременном приеме нескольких лекарственных средств. Иногда это оказывается невозможным в силу наличия у препаратов гепатотоксических свойств, поэтому актуальными задачами фармакологии являются как поиск и разработка новых препаратов, так и оптимизация уже существующих с целью уменьшения побочных эффектов при их приеме. В настоящем обзоре были проанализированы данные о фармакологических препаратах класса гепатопротекторов, разобраны механизмы их действия и потенциал поиска новых препаратов. В заключение отмечено, что в настоящее время в клинической практике наибольшей популярностью пользуются препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды и препараты, улучшающие рециркуляцию и выведение желчных кислот. Существуют теоретические обоснования механизмов действия этих препаратов и перспектива накопления доказательной базы для них в виде рандомизированных клинических исследований и мета-анализов.

Ключевые слова: гепатопротективные свойства; заболевания печени; антиоксидантная активность.

Для цитирования: Кардаш Е.В., Григорьева Е.М., Емельянова А.Г., Тарасов С.А. Обзор механизмов действия и свойств гепатопротекторных препаратов. *Патогенез*. 2020; 18(2): 36-44.

DOI: 10.25557/2310-0435.2020.02.36-44

Для корреспонденции: Кардаш Елена Владимировна, e-mail: physactive@yandex.ru

Финансирование: Исследование не имеет спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: Авторы Кардаш Е.В., Емельянова А.Г., Тарасов С.А. являются сотрудниками ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ», которая производит или производит и продает препараты на основе антител в релиз-активной форме. Авторы заявляют об отсутствии какого-либо другого конфликта интересов в данной работе.

Поступила: 15.01.2020

Review of properties and mechanisms of action of hepatoprotective drugs

Kardash E.V.¹, Grigorieva E.M.², Emelyanova A.G.¹, Tarasov S.A.¹

¹ Institute of General Pathology and Pathophysiology, Baltijskaya Str. 8, Moscow 125315, Russian Federation

² Institute of Protein Research of the Russian Academy of Sciences, Institutskaya Str. 4, Pushchino of the Moscow Region 142290, Russian Federation

Medical practice quite often requires simultaneous administration of several drugs. Sometimes it is impossible due to their hepatotoxicity; therefore, urgent tasks of pharmacology include searching for and developing new drugs as well as optimizing already existing products in order to reduce side effects during their administration. This review focused on pharmacological drugs of the hepatoprotector class and their mechanisms of action and evaluated the prospects of searching for new medicines. In conclusion, drugs containing essential phospholipids and those improving recirculation and removal of bile acids are currently the most popular agents in clinical practice. Mechanisms of action of these drugs are theoretically justified and there is a prospect for building an evidence base for them by randomized clinical trials and meta-analyses.

Keywords: hepatoprotective properties; hepatic disorders; antioxidant activity

For citation: Kardash E.V., Grigorieva E.M., Emelyanova A.G., Tarasov S.A. [Review of properties and mechanisms of action of hepatoprotective drugs]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2020; 18(2): 36-44. (in Russian)

DOI: 10.25557/2310-0435.2020.02.36-44

For correspondence: Kardash Elena, e-mail: physactive@yandex.ru

Funding: The study had no sponsorship.

Conflict of interest: Authors Kardash E.V., Emelyanova A.G., Tarasov S.A. are employees of the ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ», which produces or produces and markets drugs based on the released-active form of antibodies. The authors do not have any other conflict of interest to declare in this paper.

Received: 15.01.2020

Введение

В настоящее время некоторые пациенты вынуждены принимать несколько лекарственных препаратов одновременно на протяжении от нескольких недель

до нескольких лет. При этом практически любое вещество является потенциальным повреждающим агентом, и бесконтрольное употребление препаратов может негативно сказаться на функции любого органа, особенно печени. Вследствие этого большую

важность представляет тщательное изучение негативных влияний таких веществ на состояние и функцию печени. Некоторые препараты уже были исключены из схем лечения по причине гепатотоксичности [1, 2]. Кроме того, не во всех случаях решена проблема эффективного выведения метаболитов из организма; некоторые лекарства могут накапливаться в органах и тканях и тем самым оказывать влияние на организм длительное время [3].

Печень – один из самых крупных органов в организме человека, выполняющий множество функций, таких как: секреторная, синтетическая, детоксикационная, метаболическая и др. Все вещества, попадающие в организм, в дальнейшем поступают с током крови в печень, где метаболизируются при помощи ферментативной системы гепатоцитов. Именно печень служит тем барьером, который не пропускает ксенобиотики в другие жизненно важные органы.

В данной статье суммированы знания о таком классе фармакологических препаратов как гепатопротекторы, проанализированы механизмы их действия и направления поиска новых препаратов.

Нарушения функции печени

Ввиду многообразия повреждающих агентов, существуют различные формы патологии печени: от аутоиммунных реакций до раковых состояний, приобретенных или наследственных [4, 5]. Для того, чтобы систематизировать все имеющиеся данные о заболеваниях человека, международное сотрудничество в области здравоохранения и медицины разработало международную классификацию болезней. Краткая классификация болезней печени по МКБ-10 приведена в табл. 1.

Такое разнообразие обусловлено многогранностью выполняемых функций печени и ее способностью к регенерации клеточной паренхимы. Регенерация никогда не происходит с полным восстановлением функции, часть клеток замещается соединительной тканью. Именно от интенсивности потери функционирующих

гепатоцитов зависит степень выраженности того или иного заболевания.

В качестве примера для описания процесса повреждения клеток печени рассмотрим влияние этанола. Данный ксенобиотик является также одним из распространенных агентов, повреждающий гепатоциты, регулярное поступление в организм приводит к трем видам патологии печени: стеатоз, гепатит, цирроз. Именно в гепатоцитах находятся ферменты для утилизации алкоголя. Превращение этанола происходит тремя путями (с участием алкогольдегидрогеназы, цитохром Р450-зависимой микросомальной этанолаксилирующей системы и каталазы) с образованием токсического продукта – ацетальдегида. Ацетальдегид утилизируется двумя ферментами: альдегидоксидазой и ацетальдегиддегидрогеназой. Одним из продуктов в реакции, катализируемой первым ферментом, является перекись водорода, которая относится к активным формам кислорода (АФК) и может запускать механизм перекисного окисления липидов (ПОЛ). В результате ПОЛ и под действием других биологически активных веществ образуются медиаторы воспаления – простагландины, лейкотриены, тромбоксаны и другие цитокины, факторы транскрипции [6]. ПОЛ связано также со стимулированием синтеза ядерного фактора κВ (NF-κB), который играет важную роль в регуляции иммунного ответа, воспаления и апоптоза. Его активация происходит с помощью рецепторов, чувствительных к продуктам окислительно-восстановительных реакций, после чего он проникает в ядро и связывается с регуляторными участками ДНК. В результате синтезируются другие цитокины, хемокины и медиаторы воспаления. Известно, что продукты перекисного окисления активируют циклооксигеназу 2-го типа, в частности, в макрофагах, которые потом могут превращаться в пенстые клетки и приводить к развитию атеросклероза [6, 7]. Таким образом, наличие заболеваний печени можно отнести к фактору риска развития других патологических состояний, поэтому возникает неоспоримая важность и необходимость своевременного терапевтического лечения.

Таблица 1

Классификация болезней печени по МКБ-10

Код	Рубрика
K70	Алкогольная болезнь печени
K71	Токсическое поражение печени
K72	Печеночная недостаточность, не классифицированная в других рубриках
K73	Хронический гепатит, не классифицированный в других рубриках
K74	Фиброз и цирроз печени
K75	Другие воспалительные болезни печени
K76	Другие болезни печени
K77	Поражения печени при болезнях, классифицированных в других рубриках

Многообразие гепатопротекторов

Гепатопротекторы – лекарственные средства, оказывающие положительное воздействие на функционирование печени и способствующие ее восстановлению. Медикаменты данной группы имеют широкий спектр показаний и не имеют серьезных побочных эффектов. Основная их цель – защита органа от воздействия ксенобиотиков, алкоголя, агрессивных медикаментов, ядов [2].

В класс гепатопротекторов входит несколько групп самых разнообразных препаратов. На данный момент нет единой классификации гепатопротекторов. Их удобно разделять на группы по функциональной активности, либо по основному действующему веществу. В данной статье представлены гепатопротекторы, которые наиболее широко применяются в клинической практике:

1. Растительные флавоноиды. Лекарства с антиоксидантным действием;
2. Лекарства на основе урсодезоксихолевой кислоты. Препараты естественного происхождения. Способствуют эффективной циркуляции желчи;
3. Производные аминокислот. Участвуют в метаболических процессах;
4. Препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды. Относятся к препаратам растительного происхождения;
5. Препараты со смешанным механизмом действия.

Гепатопротекторы обеспечивают работоспособность клеток печени: улучшают функционирование ферментных систем, ускоряют метаболизм веществ, способствуют повышению защиты клеток. Их конечный эффект может быть противовоспалительным, метаболическим, антифибротическим. Однако они не обеспечивают полноценной защиты от повреждающих экзогенных агентов [2].

Механизм действия гепатопротекторов

Антиоксидантная активность. В организме человека перманентно протекает множество химических реакций. Одними из продуктов этих реакций являются свободные радикалы, причинами образования которых являются: процессы в цепи переноса электронов (дыхательная цепь) в митохондриях клеток; действие ионизирующей радиации; реперфузионные мероприятия после ишемии органов (например, после инфаркта миокарда) [8]. Свободные радикалы являются химически активными частицами, так как имеют на своей орбитали неспаренный электрон. Чаще всего такие соединения представлены АФК: гидроксильный радикал, супероксид-анион, гипохлорид-ион, перекись водорода, пероксиды металлов. Они запускают цепочку окислительно-восстановительных реакций, а мишенью служат все молекулы, находящиеся поблизости: ДНК, фосфолипиды, ненасыщенные жирные кислоты, арахидоновая кислота, белки [8, 9].

Особенно чувствительны к воздействию свободных радикалов ненасыщенные жиры – главная составляющая мембраны клеток [8]. Продукты ПОЛ выполняют некоторые физиологические функции, такие как обновление клеточных мембран, регуляция их проницаемости. Но они обладают и негативными свойствами. Так, известно о мутагенной роли продуктов ПОЛ: ненасыщенных альдегидов, малонового диальдегида, они могут модифицировать белки организма путем восстановления SH-связи. Выход ПОЛ из-под контроля антиоксидантной системы может привести к негативным последствиям в клетках: нарушение проницаемости мембраны, запуск синтеза простагландинов и других медиаторов воспаления, запуск каскада реакций, приводящих к апоптозу, прямое нарушение последовательности ДНК и др. [9, 10].

Основная задача гепатопротекторных препаратов – повышение устойчивости клеток печени к эндо- и экзогенным повреждающим агентам. Поскольку в печени происходят всевозможные процессы окисления, повышается риск образования свободных радикалов. В этой связи, одними из первых гепатопротекторов были разработаны препараты, ингибирующие свободно-радикальные реакции [11, 12]. К таким препаратам относятся флавоноиды, которые получают из растений: расторопши пятнистой, солянки холмовой, бессмертника песчаного, пижмы обыкновенной. Они обладают антиоксидантными свойствами, влияют на митохондриальную функцию и клетки печени. Основным таким активным флавоноидом, входящим в комплекс силимарина, является силибинин, который обладает способностью связывать свободные радикалы и стабилизировать клеточные мембраны посредством стимуляции синтеза белка и нормализации метаболизма фосфолипидов [2].

Ферменты участвуют в окислительных реакциях, поэтому оценку целостности клеток печени анализируют по показателям активности ферментов в биологических жидкостях [13]. Ферментные системы печени являются также одной из мишеней действия гепатопротекторов. Например, препарат Адеметионин (S-аденозилметионин) является коферментом в реакциях метилирования фосфолипидов клеточных мембран и предшественником двух важных соединений – глутатиона и путресцина. Первое вещество вовлечено в окислительно-восстановительные реакции и обуславливает детоксикационный эффект S-аденозилметионина, а второе является стимулятором пролиферации гепатоцитов, что обеспечивает регенерирующее действие препарата.

Регуляция желчных кислот. Еще одной важнейшей функцией печени является секреторная или желчеобразовательная. В гепатоцитах непрерывно происходит синтез желчных кислот и пигментов, необходимых для процесса пищеварения. Желчные кислоты бывают первичными (холевая и хенодезоксихолевая кислоты) и вторичными (образуются из первичных в

толстой кишке: дезоксихолевая, литохолевая, урсодезоксихолевая кислоты).

Урсодезоксихолевая кислота оказывает множество физиологических эффектов, однако в организме человека она синтезируется в достаточно малом количестве. В связи с этим были созданы препараты на основе этой кислоты – Урсофалк, Урсосан, Урсодез, Ливодекса, Эксхол. Данные средства увеличивают скорость транспортировки внутриклеточных желчных кислот через мембрану гепатоцита в желчные каналцы [2], тем самым способствуют улучшению протока желчи, также повышают растворимость желчных кислот. Эффективны при заболеваниях печени, сопровождающихся или вызванных холестаазом.

Восстановление клеточной мембраны. В основе механизма действия некоторых препаратов лежит влияние на клеточные медиаторы, такие как цитокины [14, 15]. Также в некоторых исследованиях показано влияние на стволовые клетки печени [16]. Эссенциальные фосфолипиды – препараты, содержащие смесь ненасыщенных жирных кислот – получены из соевых бобов и содержат полиненасыщенные жирные кислоты. Их основное фармакологическое действие – участие в восстановлении поврежденных клеточных мембран гепатоцитов, повышение их устойчивости к повреждающим факторам. Данные соединения включаются в метаболизм эндогенных фосфолипидов и служат «материалом» для регенерации клеточной мембраны.

Похожим образом действуют препараты аминокислот и их производных (Глутаргин) и синтетические препараты (Тиотриазолин, Гептрал, Гепта-Мерц).

Включаясь в метаболические пути, они служат дополнительным источником химических групп для регенерации ферментов [2, 17]. Препараты этой группы обладают антифиброзирующим и антиоксидантным действием, стимулируют процессы регенерации, участвуют в биосинтетических реакциях, препятствуют жировой дистрофии печени. Данная группа препаратов является наиболее часто применяемой в медицинской практике.

Гепатопротекторы со смешанным механизмом действия. Существуют также синтетические лекарственные препараты, действующие несколько механизмов защиты печени. Препарат Тиотриазолин сочетает в себе противоишемические, антиоксидантные, мембраностабилизирующие свойства, способствует регенерации гепатоцитов, нормализации обменных процессов. Для комбинированной терапии используются соединения с опосредованным гепатопротекторным действием: лактулоза, тиоктовая (α-липоевая) кислота [17].

Новые мишени для лекарств нового поколения

Влияние на ферментативные реакции. Препараты, представленные на фармацевтическом рынке в настоящее время, действуют не на все мишени в патогенезе заболеваний печени. Более того, не все из этих мишеней известны, поэтому ведутся исследования в области их обнаружения и способов воздействия на них. Так как клетки печени наиболее подвержены воздействию оксидативного стресса, некоторые исследователи ведут поиск путей, через которые можно повлиять на этот про-

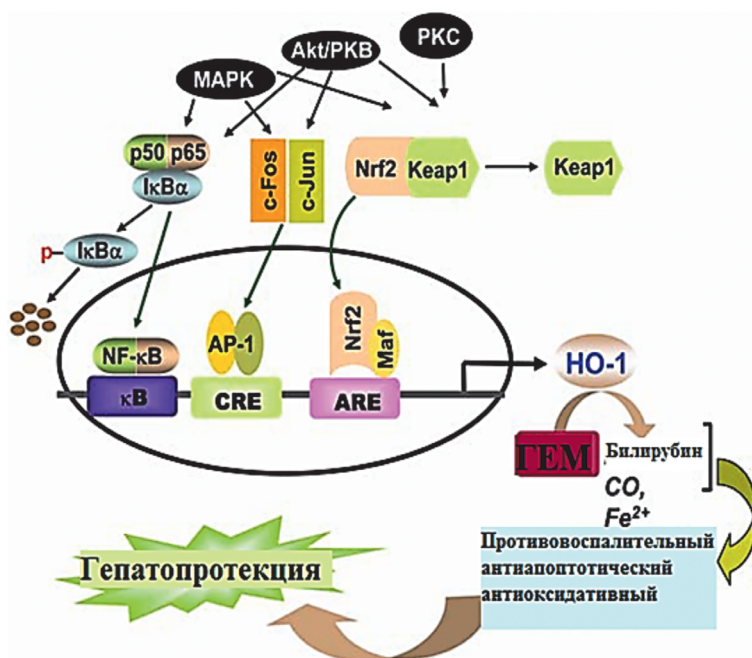


Рис. 1. Пути активации гемоксигеназы-1 (из [12] с изменениями). Обозначения: PCK – протеинкиназа, Akt/PKB – киназы Akt и PI3K, MAPK – митоген активируемая протеинкиназа, NF-κB – ядерный фактор каппа В, IκBα – ингибитор NF-κB, AP-1 – активаторный протеин 1, c-Fos и c-Jun – протоонкогены, Nrf2 – фактор 2, связанный с ядерным фактором E2.

цесс. Одним из таких механизмов стал путь активации гемоксигеназы-1 [12], активаторами данного фермента являются куркумин и олтиприз. По данным экспериментов *in vivo* центральную роль в активации гемоксигеназы-1 играет Nrf2 [18]. На рис. 1 приведена схема путей активации гемоксигеназы-1 и как результат – защита клеток от оксидативного стресса, воспаления и апоптоза.

Воздействие на пути апоптоза. Клеточный цикл зависит от многих факторов, которые активируются в определенное время и оказывают свое воздействие. При повреждении клеток запускаются проапоптотический или некротический пути. На рис. 2 показана схема активации путей апоптоза и некроза клеток при участии каспаз и других лигандов.

В проапоптотическом пути можно выделить несколько потенциальных мишеней воздействия: семей-

ство каспаз, ВНЗ-белки. Блокировать их активацию возможно двумя путями: препятствие трансляции их мРНК путем введения в клетки миРНК, либо создание специфичных антител [14]. Разработка лекарственных препаратов, препятствующих апоптозу, осложнена необходимостью таргетной доставки таких препаратов, так как апоптоз может происходить в любой клетке организма, а также, препятствие апоптозу нарушает естественный механизм защиты от распространения инфекции и роста опухолевых клеток.

Воздействие на рецепторы и транскрипционные факторы. Способность гепатопротекторов влиять на различные рецепторы и транскрипционные факторы можно рассмотреть на примере предотвращения развития фиброза ткани печени. На сегодняшний день существует всего несколько лекарственных препара-

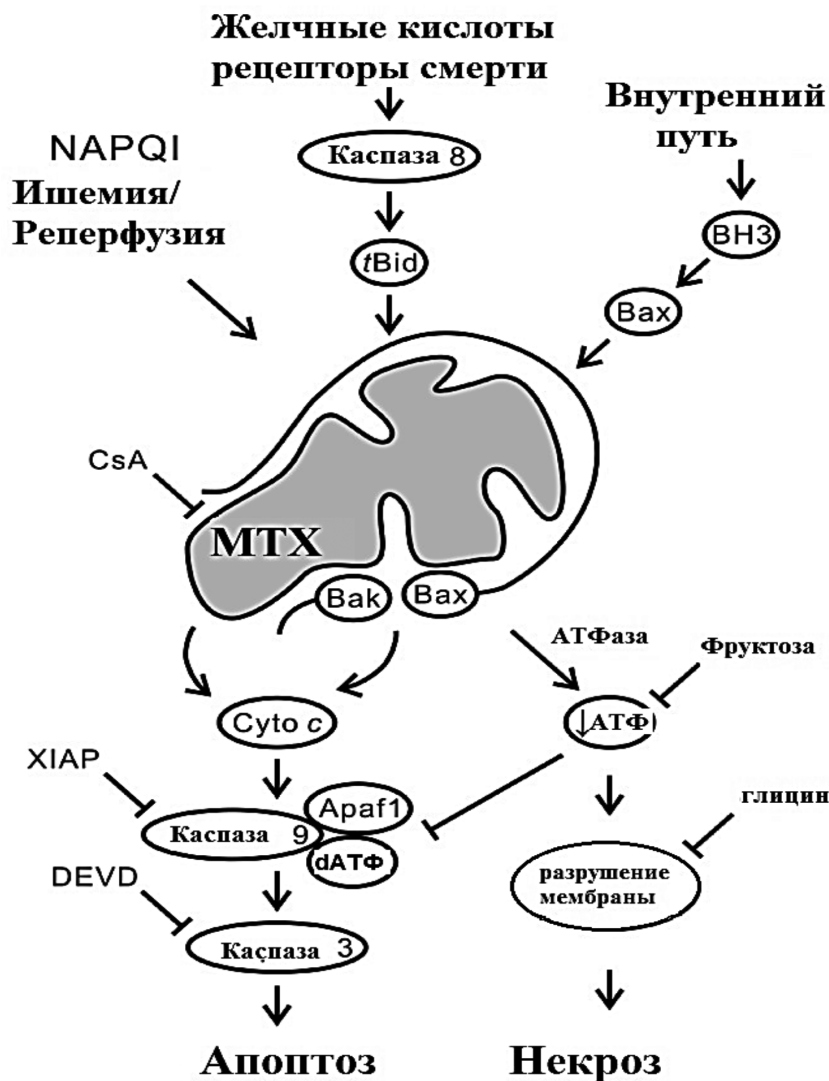


Рис. 2. Каспаза-зависимые пути апоптоза и некроза клеток (из [14] с изменениями). Обозначения: APQI – N-ацетил-p-бензохинон имин; XIAP – клеточный ингибитор апоптоза; DEVD – каспаза, Араф1 – активирующий фактор апоптотической протеазы-1; tBid, ВНЗ, Вах, Вак – белки, взаимодействующими с каспазами; Cyto C – цитохром C.

тов, которые могут быть рекомендованы для лечения фиброза, однако, данные средства не обладают должной эффективностью и не лишены побочных эффектов [19]. В развитии фиброза печени одну из центральных ролей играет синтез и аккумуляция коллагена I и III типов, который регулируется такими медиаторами воспаления, как ИЛ-6, ФНО- β [20]. Было обнаружено, что коллаген в печени синтезируют звездчатые клетки. Ингибирующим сигналом звездчатых клеток к синтезу коллагена является стимуляция γ -рецепторов, активируемые пролифератором пероксисом (PPAR- γ). На рисунке 3 приведены некоторые биологические функции PPAR- γ .

В развитии фиброза печени важную роль также играет NF- κ B, который принимает участие в регуляции транскрипции многих генов. В частности, подавление этого фактора блокирует процесс фиброза ткани. В настоящее время известно несколько ингибиторов NF- κ B – каптоприл, куркумин, ресвератрол [15].

Имеются сведения о том, что синтетические терпеноиды из ряда олеанов взаимодействуют с PPAR- γ рецепторами и одной из их мишеней служит I κ B киназа β в сигнальном пути NF- κ B [22].

Целевая доставка препарата к органу. Возможные решения. В связи с развитием нанотехнологий совершенствуются методы введения в организм лекарственных препаратов. Например, были проведены исследования, в которых изучали эффективность методики таргетной доставки интерферона, адсорбированного на наночастицах, в клетки печени при гепатите В [14].

Похожие разработки ведутся и в нашей стране [23]. В основе этих разработок лежит свойство гиалуронидазы расщеплять гиалуроновую кислоту во внеклеточном пространстве. Исследователи иммобилизовали гиалуронидазу на наночастицы из полиэтиленгликоля с помощью электронно-лучевого синтеза. Данные наночастицы, несущие на себе гиалуронидазу, вводились внутривенно мышам с индуцированным CCl_4 хроническим гепатитом. У мышей, получавших нанотехнологический препарат, было менее выражено повреждение печени и зарегистрированы более низкие значения активности печеночных трансаминаз. Другая группа исследователей адсорбировала биогенные наночастицы золота с гепатопротектором Силимарином на биополимере гликогене. Такой конъюгат повышал растворимость гепатопротектора и его проникновение через стенки кишечника [24].

Заключение

В настоящее время диагностика и лечение заболеваний печени достигли определенных успехов. Однако, несмотря на это, сохраняется рост заболеваемости и смертности от хронических болезней гепатобилиарной системы. В большинстве случаев заболеваний печени врачи назначают лекарства для защиты и поддержания функций органа.

В данной статье было сформировано современное представление о таком классе препаратов как гепатопротекторы. Эти препараты обладают широким спек-

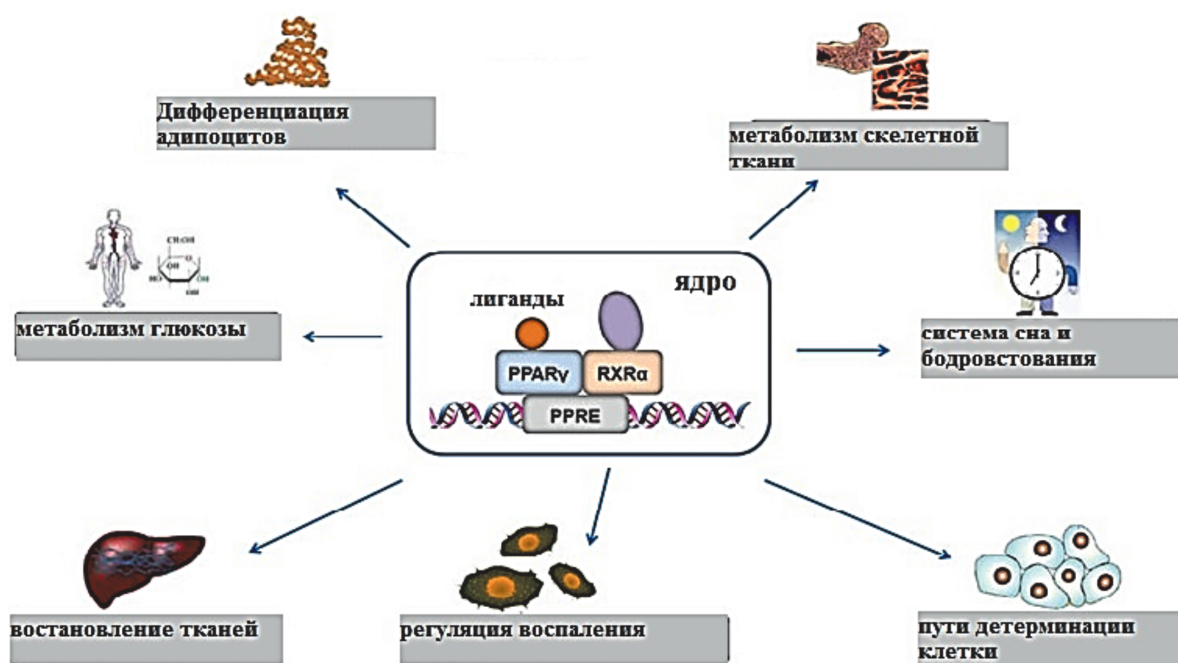


Рис. 3. Лиганд-специфические биологические функции PPAR- γ (из [21] с изменениями). Обозначения: RXR α – ретиноидный X рецептор альфа, PPRE – пероксисомо пролиферирующий элемент.

тром действия: повышение активности ферментов, участвующих в биотрансформации ксенобиотиков; ингибирование реакций ПОЛ; восстановление клеточных мембран; нейтрализация свободных радикалов. В настоящее время в клинической практике особой популярностью пользуются препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды и препараты, улучшающие рециркуляцию и выведение желчных кислот. Эти две группы препаратов направлены на решение наиболее распространенной проблемы – нарушение целостности гепатоцитов и накопление желчных кислот. Антиоксидантные препараты назначаются как в качестве профилактики заболеваний, так и для патогенетической комбинированной терапии и улучшения качества жизни пациентов.

Как и любое другое лекарственное средство, гепатопротекторы не лишены побочных эффектов и лекарственных взаимодействий с другими соединениями. Поэтому актуальными задачами фармакологии являются как поиск и разработка мишеней воздействия для новых препаратов, так и оптимизация уже существующих препаратов с целью уменьшения побочных эффектов при их приеме.

Одним из таких подходов может быть использование антител в релиз-активной форме, мишенями для которых могут выступать цитокины, рецепторы, ферменты [25]. Эффективность и безопасность данных препаратов в лечении различных заболеваний была продемонстрирована во множестве доклинических и клинических исследований [25-32]. Поэтому использование данной технологии применительно к биомолекулам, вовлеченным в различные процессы гепатобилиарной системы (например, гемоксигеназа-1, различные типы каспаз, ИЛ-6, PPAR- γ и т.п.), может служить основой при разработке нового гепатопротектора.

Стоит отметить, что гепатопротекторы являются относительно «молодым» классом лекарств, который существует только в России и СНГ. В США, Европе и Австралии такой группы для защиты печени не существует ввиду отсутствия подтверждений их эффективности с позиции доказательной медицины. Тем не менее, существуют теоретические обоснования механизмов действия этих препаратов и перспектива накопления доказательной базы для них в виде рандомизированных клинических исследований и мета-анализов [33-35]. Возможно, в ближайшее время данный класс препаратов появится на международной арене фармакологических препаратов.

Список литературы

1. Guicciardi M.E., Malhi H., Mott J.L., Gores G.J. Apoptosis and necrosis in the liver. *Compr. Physiol.* 2013; 3(2): 977-1010. DOI: 10.1002/cphy.c120020
2. Матвеев А.В. *Гепатопротекторы. Анализ международных исследований по препаратам группы*. Симферополь: «Ариал», 2013. 384 с.
3. Воронина Н.В., Упницкий А.А. Побочные эффекты лекарственных средств и методы их выявления. *Лечебное дело.* 2007; 1: 3-11.
4. Tang R., Chen H., Miao Q., Bian Z., Ma W., Feng X., Seldin M.F., Invernizzi P., Gershwin M.E., Liao W., Ma X. The cumulative effects of known susceptibility variants to predict primary biliary cirrhosis risk. *Genes Immun.* 2015; 16(3): 193-198. DOI: 10.1038/gene.2014.76
5. Kaplowitz N. Drug-Induced Liver Injury. *Clin Infect Dis.* 2004; 38(2): 44-48. DOI:10.1086/381446.
6. Yadav U.C., Ramana K.V. Regulation of NF- κ B induced inflammatory signaling by lipid peroxidation-derived aldehydes. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2013; 690545. DOI:10.1155/2013/690545
7. Kumagai T., Matsukawa N., Kaneko Y., Kusumi Y., Mitsumata M., Uchida K. A lipid peroxidation-derived inflammatory mediator: identification of 4-hydroxy-2-nonenal as a potential inducer of cyclooxygenase-2 in macrophages. *J. Biol. Chem.* 2004; 279(46): 48389-48396. DOI: 10.1074/jbc.M409935200
8. Valko M., Morris H., Cronin M.T.D. Metals, toxicity and oxidative stress. *Curr. Med. Chem.* 2005; 12(10): 1161-208. DOI: 10.2174/0929867053764635
9. Fujita T. Formation and Removal of Reactive Oxygen Species, Lipid Peroxides and Free Radicals, and Their Biological Effects. *Yakugaku Zasshi.* 2002; 122: 203-218. DOI: 10.1248/yakushi.122.203
10. Niki E., Yoshida Y., Saito Y., Noguchi N. Lipid peroxidation: Mechanisms, inhibition, and biological effects. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2005; 338: 668-676. DOI: 10.1016/j.bbrc.2005.08.072
11. Chattopadhyay R.R. Possible mechanism of hepatoprotective activity of *Azadirachta indica* leaf extract: part II. *J. Ethnopharmacol.* 2003; 89(2-3): 217-219. DOI: 10.1016/j.jep.2003.08.006
12. Farombi E.O., Surh Y.J. Heme oxygenase-1 as a potential therapeutic target for hepatoprotection. *J. Biochem. Mol. Biol.* 2006; 39(5): 479-491. DOI: 10.5483/bmbrep.2006.39.5.479
13. Ilango K., Chitra V. Hepatoprotective and Antioxidant Activities of Fruit pulp of *Limonia acidissima* Linn. *Int. J. Health Res.* 2009; 2(4): 361. DOI: 10.4314/ijhr.v2i4.55437
14. Malhi H., Gores G. J., Lemasters J.J. Apoptosis and necrosis in the liver: A tale of two deaths? *Hepatology.* 2006; 43(S1): 31-44. DOI: 10.1002/hep.21062
15. Muriel P. NF- κ B in liver diseases: a target for drug therapy. *J. Appl. Toxicol.* 2009; 29(2): 91-100. DOI: 10.1002/jat.1393
16. Chiang C.H., Chang C.C., Huang H.C., Chen Y.J., Tsai P.H., Jeng S.Y., Hung S.I., Hsieh J.H., Huang H.S., Chiou S.H., Lee F.Y., Lee S.D. Investigation of hepatoprotective activity of induced pluripotent stem cells in the mouse model of liver injury. *J. Biomed. Biotech.* 2011; 2011: 11. DOI: 10.1155/2011/219060
17. Опарин А.Г., Лаврова Н.В., Благовещенская А.В. Гепатопротекторы: тактика клинического применения. *Среднеевропейский журнал внутренней и семейной медицины.* 2016; 1: 75-81. DOI: 10.15407/internalmed2016.01.075
18. Kwak M.K., Wakabayashi N., Kensler T.W. Chemoprevention through the Keap1-Nrf2 signaling pathway by phase 2 enzyme inducers. *Mutat. Res.* 2004; 555(1-2): 133-148. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2004.06.041
19. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). *J. Hepatol.* 2016; 64: 1388-1402. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.004
20. Kershenobich D., Weissbrod A.B. Liver fibrosis and inflammation. A review. *Ann. Hepatol.* 2003; 2(4): 159-63. DOI: 10.1016/S1665-2681(19)32127-1
21. Zhang F., Kong D., Lu Y., Zheng S. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma as a therapeutic target for hepatic fibrosis: from bench to bedside. *Cell. Mol. Life Sci.* 2013; 70(2): 259-276. DOI: 10.1007/s00018-012-1046-x
22. Liby K.T., Sporn M.B. Synthetic Oleanane Triterpenoids: Multifunctional Drugs with a Broad Range of Applications for Prevention and Treatment of Chronic Disease. *Pharmacol. Rev.* 2012; 64(4): 972-1003. DOI: 10.1124/pr.111.004846
23. Dygai A.M., Zyuzkov G.N., Zhdanov V.V., Udut E.V., Artamonov A.V., Bekarev A.A., Madonov P.G., Kinsht D.N., Miroshnichenko L.A., Khrichkova T.Y., Simanina E.V., Stavrova L.A., Chaikovskiy A.V., Markova T.S., Minakova M.Y., Gurto R.V. Mechanisms for Hepatoprotective Effects of Hyaluronidase Immobilized by the Nanotechnology Method of Electron-Beam Synthesis. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2011; 151(1): 74-78. DOI: 10.1007/s10517-011-1263-6
24. Kandimalla R., Dash S., Bhowal A.C., Kalita S., Talukdar N.C., Kundu S., Kotoky J. Glycogen-gold nanohybrid escalates the

- potency of silymarin. *Int. J. Nanomedicine*. 2017; 12: 7025-7038. DOI: 10.2147/ijn.s142497
25. Epstein O.I. The Spatial Homeostasis Hypothesis. *Symmetry*. 2018; 10(4): 103. DOI: 10.3390/sym10040103
 26. Ivashkin V.T., Poluektova E.A., Glazunov A.B., Putilovskiy M.A., Epstein O.I. Pathogenetic approach to the treatment of functional disorders of the gastrointestinal tract and their intersection: results of the Russian observation retrospective program COMFORT. *BMC Gastroenterol*. 2020; 20(2). DOI: 10.1186/s12876-019-1143-5
 27. Gorbunov E.A., Nicoll J., Kachaeva E.V., Tarasov S.A., Epstein O.I. Subetta increases phosphorylation of insulin receptor beta-subunit alone and in the presence of insulin. *Nutr. Diabetes*. 2015; 5: e169. DOI: 10.1038/nutd.2015.20
 28. Castagne V., Lemaire M., Kheyfets I., Dugina J.L., Sergeeva S.A., Epstein O.I. Antibodies to S100 proteins have anxiolytic-like activity at ultra-low doses in the adult rat. *J. Pharm. Pharmacol*. 2008; 60(3): 309-316. DOI: 10.1211/jpp.60.3.0005
 29. Mkrtumyan A., Romantsova T., Vorobiev S., Volkova A., Vorokhobina N., Tarasov S., Putilovskiy M., Andrianova E., Epstein O. Efficacy and safety of Subetta add-on therapy in type 1 diabetes mellitus: The results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Diabetes Res. Clin. Pract*. 2018; 142: 1-9. DOI: 10.1016/j.diabres.2018.04.044
 30. Rafalsky V., Averyanov A., Bart B., Minina E., Putilovskiy M., Andrianova E., Epstein O. Efficacy and safety of Ergoferon versus oseltamivir in adult outpatients with seasonal influenza virus infection: a multicenter, open-label, randomized trial. *Int. J. Infect. Dis*. 2016; 51: 47-55. DOI: 10.1016/j.ijid.2016.09.002
 31. Chu X., Agmo A. Sexual incentive motivation in old male rats: The effects of sildenafil and a compound (Impaza) stimulating endothelial NO synthase. *Pharmacol. Biochem. Behav*. 2008; 89(2): 209-217. DOI: 10.1016/j.pbb.2007.12.012
 32. Kardash E.V., Ertuzun I.A., Khakimova G.R., Kolyadin A.N., Tarasov S.A., Wagner S., Andriambeloso E., Ivashkin V.T., Epstein O.I. Dose-Response Effect of Antibodies to S100 Protein and Cannabinoid Receptor Type 1 in Released-Active Form in the Light-Dark Test in Mice. *Dose Response*. 2018; 16(2): 1559325818779752. DOI: 10.1177/1559325818779752
 33. Alamgeer, Nazir Z., Qaisar M.N., Uttra A.M., Ahsan H., Khan K.U., Khan I.U., Saleem M., Khadijai, Asif H., Sharif A., Younis W., Naz H. Evaluation of hepatoprotective activity of melilotus officinalis L. against paracetamol and carbon tetrachloride induced hepatic injury in mice. *Acta Pol. Pharm*. 2017; 74(3): 903-909.
 34. Long L.H., Xue C.Q., Shi J.F., Dong J.N., Wang L. Efficacy of Hepatoprotective Agents With or Without Antiviral Drugs on Liver Function and Fibrosis in Patients With Hepatitis B: A Meta-Analysis. *Hepat. Mon*. 2015; 15(7): e29052. DOI: 10.5812/hepatmon.29052v2
 35. Ahmed H.F., Naseem S., Unnisa H., Amreen A., Ansari J.A., Sultana R. A prospective observational study on effects of hepatoprotective agents in alcoholic liver disease at a tertiary care hospital. *J. Drug Deliv. Ther*. 2018; 8(1): 7-12. DOI: 10.22270/jddt.v8i1.1544
 8. Valko M., Morris H., Cronin M.T.D. Metals, toxicity and oxidative stress. *Curr. Med. Chem*. 2005; 12(10): 1161-208. DOI: 10.2174/0929867053764635
 9. Fujita T. Formation and Removal of Reactive Oxygen Species, Lipid Peroxides and Free Radicals, and Their Biological Effects. *Yakugaku Zasshi*. 2002; 122: 203-218. DOI: 10.1248/yakushi.122.203
 10. Niki E., Yoshida Y., Saito Y., Noguchi N. Lipid peroxidation: Mechanisms, inhibition, and biological effects. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2005; 338: 668-676. DOI: 10.1016/j.bbrc.2005.08.072
 11. Chattopadhyay R.R. Possible mechanism of hepatoprotective activity of Azadirachta indica leaf extract: part II. *J. Ethnopharmacol*. 2003; 89(2-3): 217-219. DOI: 10.1016/j.jep.2003.08.006
 12. Farombi E.O., Surh Y.J. Heme oxygenase-1 as a potential therapeutic target for hepatoprotection. *J. Biochem. Mol. Biol*. 2006; 39(5): 479-491. DOI: 10.5483/bmbrep.2006.39.5.479
 13. Ilango K., Chitra V. Hepatoprotective and Antioxidant Activities of Fruit pulp of Limonia acidissima Linn. *Int. J. Health Res*. 2009; 2(4): 361. DOI: 10.4314/ijhr.v2i4.55437
 14. Malhi H., Gores G. J., Lemasters J.J. Apoptosis and necrosis in the liver: A tale of two deaths? *Hepatology*. 2006; 43(S1): 31-44. DOI: 10.1002/hep.21062
 15. Muriel P. NF-kappaB in liver diseases: a target for drug therapy. *J. Appl. Toxicol*. 2009; 29(2): 91-100. DOI: 10.1002/jat.1393
 16. Chiang C.H., Chang C.C., Huang H.C., Chen Y.J., Tsai P.H., Jeng S.Y., Hung S.I., Hsieh J.H., Huang H.S., Chiou S.H., Lee F.Y., Lee S.D. Investigation of hepatoprotective activity of induced pluripotent stem cells in the mouse model of liver injury. *J. Biomed. Biotech*. 2011; 2011: 11. DOI: 10.1155/2011/219060
 17. Oparin A.G., Lavrova N.V., Blagoveschenska A.V. [Hepatoprotectors: tactics of clinical trials]. *Sredneevropejskii. Zhurnal vnutrennei i semeinoi mediciny [Eastern European journal of internal and family medicine]*. 2016; 1: 75-81. DOI: 10.15407/internalmed2016.01.075 (in Russian).
 18. Kwak M.K., Wakabayashi N., Kensler T.W. Chemoprevention through the Keap1-Nrf2 signaling pathway by phase 2 enzyme inducers. *Mutat. Res*. 2004; 555(1-2): 133-148. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2004.06.041
 19. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). *J. Hepatol*. 2016; 64: 1388-1402. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.004
 20. Kershenobich D., Weissbrod A.B. Liver fibrosis and inflammation. A review. *Ann. Hepatol*. 2003; 2(4): 159-63. DOI: 10.1016/S1665-2681(19)32127-1
 21. Zhang F., Kong D., Lu Y., Zheng S. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma as a therapeutic target for hepatic fibrosis: from bench to bedside. *Cell. Mol. Life Sci*. 2013; 70(2): 259-276. DOI: 10.1007/s00018-012-1046-x
 22. Liby K.T., Sporn M.B. Synthetic Oleanane Triterpenoids: Multifunctional Drugs with a Broad Range of Applications for Prevention and Treatment of Chronic Disease. *Pharmacol. Rev*. 2012; 64(4): 972-1003. DOI: 10.1124/pr.111.004846
 23. Dygai A.M., Zyuzkov G.N., Zhdanov V.V., Udut E.V., Artamonov A.V., Bekarev A.A., Madonov P.G., Kinsht D.N., Miroshnichenko L.A., Khrichkova T.Y., Simanina E.V., Stavrova L.A., Chaikovskiy A.V., Markova T.S., Minakova M.Y., Gurto R.V. Mechanisms for Hepatoprotective Effects of Hyaluronidase Immobilized by the Nanotechnology Method of Electron-Beam Synthesis. *Bull. Exp. Biol. Med*. 2011; 151(1): 74-78. DOI: 10.1007/s10517-011-1263-6
 24. Kandimalla R., Dash S., Bhowal A.C., Kalita S., Talukdar N.C., Kundu S., Kotoky J. Glycogen-gold nanohybrid escalates the potency of silymarin. *Int. J. Nanomedicine*. 2017; 12: 7025-7038. DOI: 10.2147/ijn.s142497

References

1. Guicciardi M.E., Malhi H., Mott J.L., Gores G.J. Apoptosis and necrosis in the liver. *Compr. Physiol*. 2013; 3(2): 977-1010. DOI: 10.1002/cphy.c120020
2. Matveev A.V. [Hepatoprotectors. Analysis of international studies on group drugs]. Simferopol: Arial, 2013. 384 p. (in Russian).
3. Voronina N.V., Upnickii A.A. [Side effects of drugs and methods of their detection]. *Lechebnoe delo [General Medicine]*. 2007; 1: 3-11 (in Russian).
4. Tang R., Chen H., Miao Q., Bian Z., Ma W., Feng X., Seldin M.F., Invernizzi P., Gershwin M.E., Liao W., Ma X. The cumulative effects of known susceptibility variants to predict primary biliary cirrhosis risk. *Genes Immun*. 2015; 16(3): 193-198. DOI: 10.1038/gene.2014.76
5. Kaplowitz N. Drug-Induced Liver Injury. *Clin Infect Dis*. 2004; 38(2): 44-48. DOI: 10.1086/381446.
6. Yadav U.C., Ramana K.V. Regulation of NF-kb induced inflammatory signaling by lipid peroxidation-derived aldehydes. *Oxid. Med. Cell. Longev*. 2013; 690545. DOI: 10.1155/2013/690545
7. Kumagai T., Matsukawa N., Kaneko Y., Kusumi Y., Mitsumata M., Uchida K. A lipid peroxidation-derived inflammatory mediator: identification of 4-hydroxy-2-nonenal as a potential inducer of cyclooxygenase-2 in macrophages. *J. Biol. Chem*. 2004; 279(46): 48389-48396. DOI: 10.1074/jbc.M409935200
25. Epstein O.I. The Spatial Homeostasis Hypothesis. *Symmetry*. 2018; 10(4): 103. DOI: 10.3390/sym10040103
26. Ivashkin V.T., Poluektova E.A., Glazunov A.B., Putilovskiy M.A., Epstein O.I. Pathogenetic approach to the treatment of functional disorders of the gastrointestinal tract and their intersection: results of the Russian observation retrospective program COMFORT. *BMC Gastroenterol*. 2020; 20(2). DOI: 10.1186/s12876-019-1143-5
27. Gorbunov E.A., Nicoll J., Kachaeva E.V., Tarasov S.A., Epstein O.I. Subetta increases phosphorylation of insulin receptor beta-subunit alone and in the presence of insulin. *Nutr. Diabetes*. 2015; 5: e169. DOI: 10.1038/nutd.2015.20

28. Castagne V., Lemaire M., Kheifets I., Dugina J.L., Sergeeva S.A., Epstein O.I. Antibodies to S100 proteins have anxiolytic-like activity at ultra-low doses in the adult rat. *J. Pharm. Pharmacol.* 2008; 60(3): 309-316. DOI: 10.1211/jpp.60.3.0005
29. Mkrtumyan A., Romantsova T., Vorobiev S., Volkova A., Vorokhobina N., Tarasov S., Putilovskiy M., Andrianova E., Epstein O. Efficacy and safety of Subetta add-on therapy in type 1 diabetes mellitus: The results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2018; 142: 1-9. DOI: 10.1016/j.diabres.2018.04.044
30. Rafalsky V., Averyanov A., Bart B., Minina E., Putilovskiy M., Andrianova E., Epstein O. Efficacy and safety of Ergoferon versus oseltamivir in adult outpatients with seasonal influenza virus infection: a multicenter, open-label, randomized trial. *Int. J. Infect. Dis.* 2016; 51: 47-55. DOI: 10.1016/j.ijid.2016.09.002
31. Chu X., Agmo A. Sexual incentive motivation in old male rats: The effects of sildenafil and a compound (Impaza) stimulating endothelial NO synthase. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2008; 89(2): 209-217. DOI: 10.1016/j.pbb.2007.12.012
32. Kardash E.V., Ertuzun I.A., Khakimova G.R., Kolyadin A.N., Tarasov S.A., Wagner S., Andriambeloston E., Ivashkin V.T., Epstein O.I. Dose-Response Effect of Antibodies to S100 Protein and Cannabinoid Receptor Type 1 in Released-Active Form in the Light-Dark Test in Mice. *Dose Response.* 2018; 16(2): 1559325818779752. DOI: 10.1177/1559325818779752
33. Alamgeer, Nazir Z., Qaisar M.N., Uttra A.M., Ahsan H., Khan K.U., Khan I.U., Saleem M., Khadijai, Asif H., Sharif A., Younis W., Naz H. Evaluation of hepatoprotective activity of melilotus officinalis l. against paracetamol and carbon tetrachloride induced hepatic injury in mice. *Acta Pol. Pharm.* 2017; 74(3): 903-909.
34. Long L.H., Xue C.Q., Shi J.F., Dong J.N., Wang L. Efficacy of Hepatoprotective Agents With or Without Antiviral Drugs on Liver Function and Fibrosis in Patients With Hepatitis B: A Meta-Analysis. *Hepat. Mon.* 2015; 15(7): e29052. DOI: 10.5812/hepatmon.29052v2
35. Ahmed H.F., Naseem S., Unnisa H., Amreen A., Ansari J.A., Sultana R. A prospective observational study on effects of hepatoprotective agents in alcoholic liver disease at a tertiary care hospital. *J. Drug Deliv. Ther.* 2018; 8(1): 7-12. DOI: 10.22270/jddt.v8i1.1544

Сведения об авторах:

Кардаш Елена Владимировна — научный сотрудник лаборатории физиологически активных веществ Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; <https://orcid.org/0000-0001-8005-4209>

Григорьева Екатерина Михайловна — аспирант Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт белка» Российской академии наук; <https://orcid.org/0000-0001-7974-9310>

Емельянова Александра Геннадиевна — научный сотрудник лаборатории физиологически активных веществ Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; <https://orcid.org/0000-0002-0832-9551>

Тарасов Сергей Александрович — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории физиологически активных веществ Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; <https://orcid.org/0000-0002-6650-6958>