

Изучение эффективности препарата Лаеннек при повреждении печени пальмовым маслом у крыс

© Богачева Т. Е.¹, Калачева А. Г.¹, Громова О. А.², Торшин И. Ю.²,

Гришина Т. Р.¹, Демидов В. И.¹

¹ — ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново Российской Федерации

² — ФГУ «Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» РАН» (ФИЦ ИУ РАН), Москва, Российская Федерация

Аннотация. Пальмовое масло — компонент большинства продуктов питания, отличающийся высоким содержанием пальмитиновой и олеиновой кислот, избыток их приводит к образованию трипальмитинов, которые практически не поддаются ферментативному гидролизу липазой липопротеидов и предопределяют развитие ожирения, сахарного диабета 2 типа и атеросклероза. В настоящей работе представлены результаты исследования препарата Лаеннек, производимого на основе стандартизованных гидролизатов плаценты человека (ГПЧ). Применение ГПЧ при влиянии избыточного потребления пальмового масла в диете приводило к достоверному снижению маркеров дисфункции печени (АЛТ), которые повышаются при обогащённом рационе питания рафинированным пальмовым маслом (билирубин, общий белок, АЛТ, АСТ). Гепатопротекторный эффект Лаеннека подтверждён результатами гистологических и биохимических исследований, указывающими на снижение выраженности и распространённости жировой дистрофии печени

Ключевые слова: пальмовое масло; стеатогепатоз; гидролизаты плаценты человека; Лаеннек; гепатопротекция

Для цитирования:

Богачева Т. Е., Калачева А. Г., Громова О. А., Торшин И. Ю., Гришина Т. Р., Демидов В. И. Изучение эффективности препарата Лаеннек при повреждении печени пальмовым маслом у крыс. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2023;(4):XX–XX. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2023-4-XX-XX>

Поступила: 12.10.2023. **В доработанном виде:** 30.10.2023. **Принята к печати:** 14.11.2023. **Опубликована:** 30.12.2023.

Study of the effectiveness of the drug Laennek in case of liver damage by palm oil in rats

© Tatiana E. Bogacheva¹, Alla G. Kalacheva¹, Olga A. Gromova², Ivan Yu. Torshin², Tatiana R. Grishina¹, Vadim I. Demidov¹

¹ — FSBEI HE "Ivanovo State Medical Academy" MOH Russia, Ivanovo, Russian Federation

² — FRC "Computer Science and Control" RAS, Moscow, Russian Federation

Abstract. Palm oil is a component of most food products, characterized by a high content of palmitic and oleic acids, an excess of which leads to the formation of tripalmitins, practically do not respond to enzymatic hydrolysis by lipoprotein lipase and predetermine the development of obesity, type 2 diabetes mellitus and atherosclerosis. This paper presents the results of a study of the drug Laennek, produced on the basis of standardized hydrolysates of the human placenta (HRP). The use of HRP under the influence of excessive consumption of palm oil in the diet led to a significant decrease in markers of liver dysfunction (ALT), which increase with an enriched diet of refined palm oil (bilirubin, total protein, ALT, AST). The hepatoprotective effect of Laennek was confirmed by the results of histological and biochemical studies indicating a decrease in the severity and prevalence of fatty liver dystrophy.

Keywords: palm oil; steatohepatosis; human placenta hydrolysates; Laennec; hepatoprotection

For citations:

Bogacheva TE, Kalacheva AG, Gromova OA, Torshin IYu, Grishina TR, Demidov VI. Study of the effectiveness of the drug Laennek in case of liver damage by palm oil in rats. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2023;(4):XX–XX. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2023-4-XX-XX>

Received: 12.10.2023. **Revision received:** 30.10.2023. **Accepted:** 14.11.2023. **Published:** 30.12.2023.

Введение / Introduction

В настоящее время актуальна проблема несбалансированности пищевого рациона, в котором растёт доля растительных масел, особенно пальмового масла. Пальмовое масло — это растительное масло, получаемое из мясистой части плодов масличной пальмы, которая произрастает в Индонезии и Малайзии. Масло из семян этой пальмы называется пальмоядовым маслом. Пальмовое масло отличается от других растительных масел высоким содержанием ненасыщенных жирных кислот, которые составляют примерно половину общего содержания жира. Главными ненасыщенными жирными кислотами пальмового масла являются пальмитиновая кислота, составляющая

41–50 %, и олеиновая кислота — 35–45 %. Избыток пальмитиновой кислоты приводит к образованию трипальмитинов, которые практически не поддаются ферментативному гидролизу липазой липопротеидов и предопределяют развитие ожирения, сахарного диабета 2 типа и атеросклероза [1].

Содержание незаменимых полиненасыщенных жирных кислот в пальмовом масле незначительное — линолевая, семейства омега-6 кислот, составляет 3–11 %, линоленовая кислота отсутствует [2]. Из-за несбалансированности состава жирных кислот пальмовое масло не является ценным пищевым продуктом и может применяться в питании только в комбинации с маслами, богатыми полиненасыщенными жирными кислотами омега-3, омега-6 (льняное, кедровое, рыжиковое масла).

На сегодняшний день пальмовое масло включают в состав буквально всех пищевых продуктов – от кондитерских изделий до молочной продукции. Использование пальмового масла в пищевой промышленности обусловлено его физико-химическими свойствами, обеспечивающими способность оставаться в твёрдом и полутордом состоянии при комнатной температуре в отличие от большинства масел растительного происхождения [3].

Отложение жировой ткани в печени вызывает развитие неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП, синоним «жирная печень»). Существует две морфологические формы НАЖБП: неалкогольный стеатоз (жировой гепатоз) и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ). При неалкогольном стеатозе процентное содержание липидных отложений в ткани печени превышает 5 %, прогноз при данном состоянии благоприятен, процесс обратим. НАСГ имеет различные степени тяжести заболевания: фиброз, цирроз, гепатоцеллюлярную карциному [4]. К развитию неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) приводит совокупность сложения генетических, диетических, гиподинамических рисков патологического накопления липидов в гепатоцитах; НАЖБП является наиболее распространённым компонентом комплекса полиморбидности [5].

В настоящее время в экспериментальных исследованиях описаны дието-индукционные модели стеатоза печени: метионин-холин-дефицитная диета, позволяющая моделировать тяжёлую степень стеатоза и некротические изменения с воспалительным ответом на второй неделе эксперимента [6]; модель с применением рациона, богатого фруктозой (70 % фруктозы в диете), макромолекулярный стеатоз и воспаление внутри долек возникает на 5-й неделе [7]. Диета с высоким содержанием жиров также широко используется для формирования стеатоза и стеатогепатита у животных [8]. Для моделирования поражения печени на крысах применяют гепатотоксины с различными механизмами патогенного действия: гепатотоксины, преобразуемые зависимой от цитохрома Р-450 монооксигеназной системой в свободные радикалы и электрофильные интермедиаты, ковалентно связывающие биомакромолекулы центролобулярных гепатоцитов (тетрахлорметан, галотан, бромбензол, парацетамол, тетрациклин, изониазид); аллиловый спирт, окисляемый цитозольной и митохондриальной алкогольдегидрогеназой в электрофильный метаболит акролеин, повреждающий перипортальные гепатоциты вследствие дефицита в них восстановленного глутатиона; 4-пентеноевую кислоту, нарушающую β-окисление средне- и длинноцепочечных жирных кислот в митохондриях печени и орнитиновый цикл синтеза мочевины с развитием эндогенной интоксикации и печёночной энцефалопатии; гепатотоксины, первично нарушающие синтез РНК и белка в гепатоцитах (D-галактозамин) – бромбензол, парацетамол,

тетрациклин, изониазид. Жировой гепатоз также вызывают у крыс с помощью интоксикации гидразином или этанолом [9].

В нашей работе проведено исследование биохимических и гистологических маркеров повреждения функции печени при влиянии избыточного потребления пальмового масла в эксперименте у крыс.

Предпринимаются различные попытки улучшить фармакотерапию заболеваний печени, без риска формирования лекарственного поражения печени (ЛПП). По данным глобальной базы данных о зарегистрированных неблагоприятных осложнениях при приёме лекарств (VigiBase, <https://who-umc.org/vigibase/>) на 2022 г., гепатотоксичность является самым распространённым побочным эффектом при приёме лекарственных средств [10]. Не рекомендуется использовать фитокомпозиции (экстракт зелёного чая (カテхин), анаболические стeroиды, пирролизидиновые алкалоиды, флавококсив), т. к. они повышают риск ЛПП [11], не применять гиполипидемические препараты (статины, фибраторы), препараты для заместительной гормональной терапии (эстрогены/эстрадиол, гестагены/прогестерон, комбинированные препараты: эстроген- и гестагенсодержащие, эстроген- и андрогенсодержащие), сахароснижающие препараты (гликлазид, глибенкламид), антибактериальные препараты (амоксициллин/claveуланат, изониазид, триметоприм/сульфаметоксазол, моксифлоксацин, кларитромицин, джозамицин, нитрофурантоин, мициклин, тетрациклин, клиндамицин, линкомицин, метронидазол, рифампицин, рифабутин, тигециклин и др.), противогрибковые препараты (флуконазол, вориконазол, каспофунгин, итраконазол), нестероидные противовоспалительные (парацетамол [12], ибuproфен и др.). Адекватное лечение НАЖБП – сложная проблема для выбора патогенетически обоснованной фармакотерапии. Есть определённый опыт в лечении НАЖБП стандартизованными формами гидролизата плаценты человека (ГПЧ).

Гидролизаты плаценты человека с высокой степенью фармацевтической стандартизации представляют собой одно из наиболее перспективных направлений гепатопротекции. Например, ГПЧ Лаэнек представляет собой мультикомпонентный высокоочищенный препарат на основе гидролизата плаценты человека и содержащий полифункциональные пептидные фрагменты с противовоспалительным и регенераторным действием, витамины (B1, B2, PP, B12, C), аминокислоты (например, цистеин), различные макро- и микроэлементы (серу, кобальт, цинк, селен и др.), проявляющие гепатопротекторные эффекты [13].

Препарат зарегистрирован для лечения таких заболеваний печени, как K70.0 Алкогольная жировая дистрофия печени, K76.0 Жировая дегенерация печени, K76.9 Болезнь печени неуточнённая. Гидролизаты плаценты человека успешно используются для ускорения заживления ран, поддержания состояния

кожи и её придатков, терапии синдрома хронической усталости, аллергии и атопического дерматита, а также при лечении заболеваний женской репродуктивной сферы [14–16]. Описаны эффекты ГПЧ для повышения иммунитета [17], терапии псориаза [18, 19], рассеянного склероза [20, 21], ревматоидного артрита и других заболеваний, ассоциированных с повышенным уровнем хронического воспаления.

Благодаря особенностям пептидного состава ГПЧ Лаенек может способствовать регенерации гепатоцитов, восстанавливать нарушенную функцию печени и других органов. Представлены результаты анализа пептидного состава препарата Лаенек с точки зрения метаболического синдрома [22]. Гепатопротекторное действие Лаеннека может существенно дополнять фармакологию препарата и являться одним из факторов, способствующих ускоренному заживлению повреждений печени в условиях избытка потребления пальмового масла.

Целью данной работы является изучение эффективности препарата Лаенек при повреждении печени пальмовым маслом у крыс.

Материалы и методы / Materials and methods

Исследование проведено на 48 белых крысах-самцах массой 200–300 г. Животные были разделены на 4 группы: первая группа ($n = 12$) — контроль-интактный; второй ($n = 12$) и четвёртой группе ($n = 12$) крыс вводили препарат Лаенек (регистрационный номер П N 013851/01, Джапан Био Продактс Ко., Япония) в терапевтической курсовой дозе внутримышечно; в третьей ($n = 12$) и в четвёртой группах животных в рацион питания добавляли рафинированное пальмовое масло (CandleM, Индонезия) в избыточном количестве на протяжении периода наблюдения. В конце эксперимента животных всех групп наркотизировали, проводили забор крови для биохимического исследования и секционного материала (печени) для патогистологического исследования.

В сыворотке крови определяли содержание аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), уровни общего белка, прямого и общего билирубина (с помощью стандартных наборов Ольвекс), малонового диальдегида (МДА) по методу Jagi [23]. В группах сравнения проводилось определение интенсивности процесса перекисного окисления липидов в сыворотки крови методом индуцированной хемолюминисценции.

После эвисцерации печень фиксировалась в 10 % растворе нейтрального формалина, через 1 сутки орган препарировался, выделялись фрагменты правой и левой доли, которые повторно фиксировались. После вторичной фиксации и промывки материала проводка (обезвоживание) ткани печени осуществлялась с помощью 99 % изопропилового спирта. В дальнейшем кусочки заливались парафином и изготовленные на

санном микротоме «Microm» гистологические срезы толщиной 5–6 мкм окрашивались гематоксилином и эозином. Оценка патологических изменений печени крыс при моделировании стеатоза учитывала структурные изменения гепатоцитов, степень расположства кровообращения, особенности ответной воспалительной реакции.

Микрофотографии получены с помощью исследовательского микроскопа «Micros» MC-200 и цифровой окулярной камеры DCM 900.

Статистическая обработка данных производилась с помощью программы «Statistica 6,0».

Результаты исследования / Research results

Все исследованные биохимические параметры отражают функциональное состояние печени. Уровни АСТ, АЛТ в крови являются индикаторными ферментами цитолитического синдрома. Ферменты АСТ и АЛТ присутствуют в значительных количествах в печени и почках, поэтому в норме их концентрации в крови невелики. Маркер экскреторной и антитоксической функции печени — билирубин, один из промежуточных продуктов распада гемоглобина, происходящего в гепатоцитах. МДА возникает в организме при деградации полиненасыщенных жиров и является маркером оксидативного стресса. При повреждении гепатоцитов происходит потеря гепатоцитами МДА, билирубина, ферментов АСТ и АЛТ и уровни этих биохимических маркеров в крови возрастают. Изменения уровня общего белка является признаком грубой патологии печени и нарушением её синтетической функции.

Результаты определения биохимических показателей крови показали, что пищевой рацион, обогащённый пальмовым маслом, приводил к поражению печени: у животных третьей группы (пальмовое масло, контроль) наблюдалось достоверное снижение уровня прямого (конъюгированного) билирубина ($p = 0,001$) и общего билирубина в плазме крови ($p = 0,002$). Длительный приём пальмового масла приводил к цитолизу гепатоцитов, что подтверждается значимым повышением активности трансамина АЛТ и АСТ ($p < 0,05$). В третьей группе животных наблюдалось значимое нарушение белково-синтетической функции, достоверно снизилось содержание общего белка сыворотки крови ($p = 0,03$) по сравнению с контрольной группой. Особенностью данной работы является то, что при поражениях печени не происходит увеличение уровней малонового диальдегида.

Результаты исследования показали, что применение препарата Лаенек у здоровых животных (вторая группа, Лаенек) не приводило к изменению биохимических показателей по сравнению с группой контроля.

В четвёртой группе наблюдения, получавшей Лаенек на фоне избыточного потребления пальмового масла в диете, достоверно снизился уровень АЛТ ($p = 0,002$), что подтверждает уменьшение цитоли-

за гепатоцитов. Однако значимо снизился уровень прямого билирубина, увеличился показатель МДА по сравнению со всеми группами сравнения. Для восстановления популяции гепатоцитов, вероятно, требуется более продолжительное время введения препарата.

Таким образом, добавление в рацион питания избыточного содержания рафинированного пальмового масла ежесуточно на протяжении периода наблюдения нарушает целостность гепатоцитов, что подтверждается достоверным изменением биохимических показателей (АЛТ, АСТ, прямой и общий билирубин, общий белок сыворотки крови). Курсовое введение ГПЧ Лаеннек в терапевтической дозе на фоне избыточного потребления пальмового масла в диете достоверно снизило уровень АЛТ, что подтверждает уменьшение цитолиза гепатоцитов.

Наиболее информативными для оценки интенсивности процесса перекисного окисления липидов являются следующие показатели хемилюминесценции: I_{max} — максимальная интенсивность, которая отражает потенциальную способность биологического объекта к свободно-радикальному окислению; S — светосумма, отражает содержание радикалов RO_2 , соответствующих обрыву цепи свободнорадикального окисления комплекс соединений, обладающих как антиоксидантным, так и прооксидантным действием. Результаты исследования показали, что I_{max} значительно отличается в третьей группе (пальмовое масло, контроль) по сравнению с первой группой животных (Контроль) ($p = 0,0009$).

Антиоксидантный потенциал обследуемой пробы коррелирует с показателем $tg2$ и коэффициентами α и Z . Чем выше значения показателя $tg2$, тем выше антиоксидантная активность и, наоборот, чем выше значения α и Z , тем ниже активность антиоксидантной системы. Показатель $tg2$ достоверно ниже в третьей группе (пальмовое масло, контроль) по сравнению с первой группой (Контроль) ($p = 0,003$). В четвёртой группе наблюдения у животных на фоне избыточного потребления пальмового масла в диете, в комбинации с препаратом Лаеннек все показатели ПОЛ сохраняются на уровне показателей третьей группы (пальмовое масло, контроль) и значимо отличаются от коэффициентов у животных первой группы (Контроль) и второй группы (Лаеннек). Таким образом, препарат Лаеннек не уменьшил перекисное окисление липидов, вызванное пальмовым маслом, и не повысил антиоксидантную активность.

Оценка патогистологических изменений печени крыс при избыточном потреблении пальмового масла в диете, учитывала степень расстройства кровообращения, особенности ответной воспалительной реакции, структурные изменения гепатоцитов.

Во всех наблюдениях контрольной группы (группа 1) и группы животных, получавших Лаеннек (группа 2), микроскопическая картина ткани печени соответ-

ствовала норме. В пределах отдельно взятой печёночной дольки при сохранении гистоархитектоники наблюдалась равномерная перфузия синусоидов, как в центральной и в перипортальной зонах, гепатоциты имели привычную конфигурацию и равномерную окраску, в строме портальных трактов присутствовали единичные лимфоциты (рис. 1).

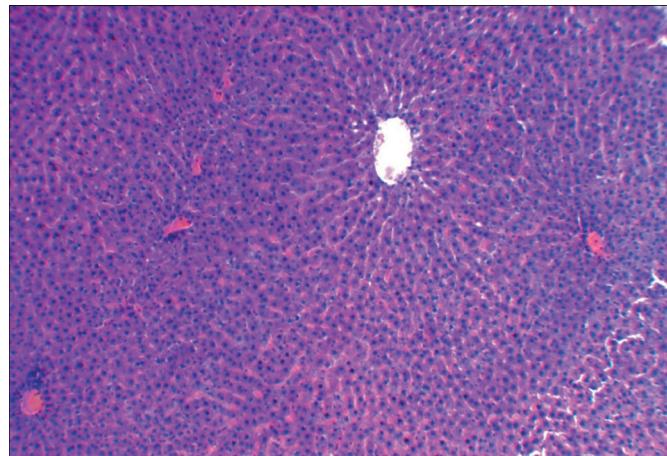


Рис. 1. Структура неизменённой печёночной дольки
Fig. 1. The structure of the unchanged liver lobule
Примечания: Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 120$.
Notes: Stained with hematoxylin and eosin. Magnification $\times 120$.

В условиях избыточного поступления жирных кислот в организм лабораторных животных (группа 3) структурные изменения печени нашли отражение во всех случаях наблюдений, но имели различную степень выраженности.

Нарушение кровообращения характеризовалось умеренно выраженным полнокровием печёночных вен и синусоидов центральных отделов печёночных долек (рис. 2).



Рис. 2. Полнокровие вены и синусоидов центральной зоны печёночной дольки при отсутствии структурных изменений гепатоцитов
Fig. 2. Fullness of the vein and sinusoids of the central zone of the hepatic lobule in the absence of structural changes in hepatocytes
Примечания: Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 480$.
Notes: Stained with hematoxylin and eosin. Magnification $\times 480$.

Структурные повреждения гепатоцитов характеризовались наличием оптически прозрачных вакуолей в цитоплазме со смещением ядра на периферию клетки (рис. 3).

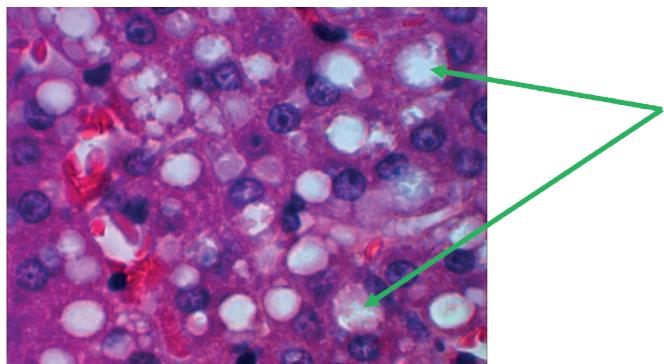


Рис. 3. Крупнокапельное ожирение гепатоцитов

Fig. 3. Large-drop obesity of hepatocytes

Примечания: Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 1200$.
Notes: Stained with hematoxylin and eosin. Magnification $\times 1200$.

В 10 наблюдениях жировая дистрофия гепатоцитов была ограничена перипортальными зонами печёночных долек (рис. 4).

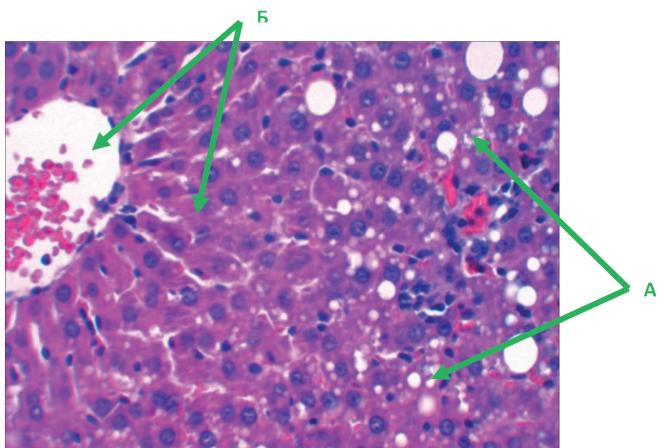


Рис. 4. Жировая дистрофия гепатоцитов в перипортальных зонах (А), в центре дольки гепатоциты интактны (Б)

Fig. 4. Fatty degeneration of hepatocytes in the periportal zones (A), in the center of the lobule hepatocytes are intact (B)

Примечания: Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 480$.
Notes: Stained with hematoxylin and eosin. Magnification $\times 480$.

В 2 наблюдениях отмечено субтотальное крупнокапельное ожирение гепатоцитов, сопровождающаяся дискомплексацией печёночных балок, деформацией и неравномерным полнокровием синусоидов (рис. 5).

Наряду с жировой дистрофией гепатоцитов в 3 наблюдениях имелись признаки нарушенной секреции коньюгированного билирубина в виде фокального внутриклеточного холестаза (рис. 6).

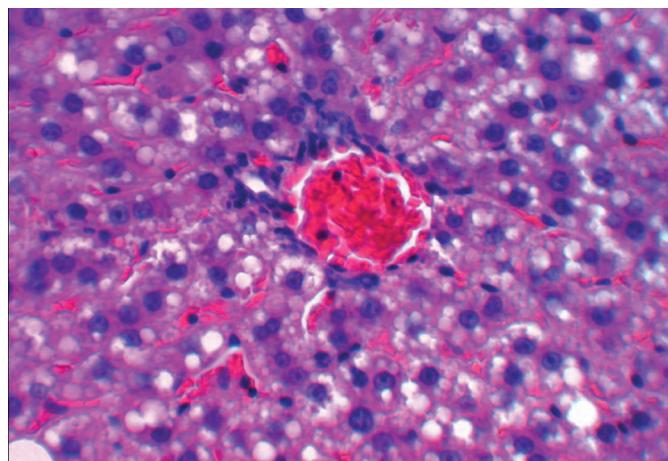


Рис. 5. Радиостранённая жировая дистрофия гепатоцитов с нарушением гистоархитектоники печёночной дольки

Fig. 5. Extended fatty degeneration of hepatocytes with a violation of the histoarchitectonics of the hepatic lobule

Примечания: Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 480$.
Notes: Stained with hematoxylin and eosin. Magnification $\times 480$.

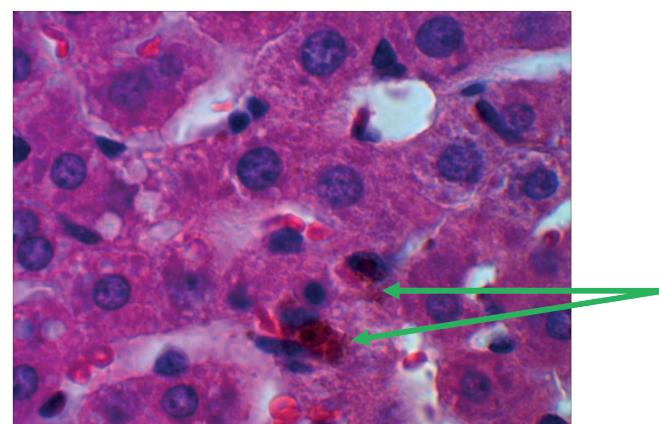


Рис. 6. Желчные пигменты в цитоплазме гепатоцитов

Fig. 6. Bile pigments in the cytoplasm of hepatocytes

Примечания: Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 1200$.
Notes: Stained with hematoxylin and eosin. Magnification $\times 1200$.

Мезенхимально-клеточная реакция на повреждение гепатоцитов характеризовалась умеренно выраженной пролиферацией звездчатых ретикулоэндотелиоцитов (клеток Купфера) и лимфоцитарной инфильтрацией стромы портальных трактов (рис. 7).

Все вышеописанные изменения имели большую степень выраженности в правой доли печени.

При избыточном потреблении пальмового масла в диете и параллельном введении препарата Лаеннек у лабораторных животных (группа 4) зафиксированы следующие структурные нарушения печени:

Жировая дистрофия гепатоцитов обнаруживалась только в перипортальных зонах печёночных долек и носила очаговый характер, при этом большая часть печёночных клеток не имела видимых структурных повреждений (рис. 8).

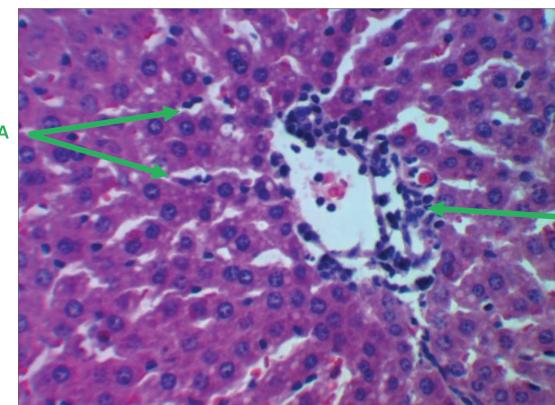


Рис. 7. Пролиферация Купферовских клеток (А), лимфоцитарный инфильтрат в зоне портального тракта (Б)
Fig. 7. Proliferation of Kupfer cells (A), lymphocytic infiltrate in the portal tract zone (B)

Примечания: Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение ×480.
 Notes: Stained with hematoxylin and eosin. Magnification ×480.

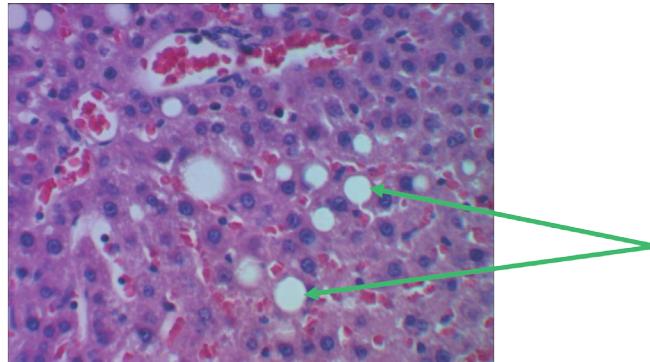


Рис. 9. Фокальная жировая дистрофия гепатоцитов перипортальной зоны печёночной дольки, умеренно выраженное полнокровие синусоид

Fig. 9. Focal fatty dystrophy of hepatocytes of the periportal zone of the hepatic lobule, moderate fullness of sinusoids

Примечания: Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение ×480.
 Notes: Stained with hematoxylin and eosin. Magnification ×480.

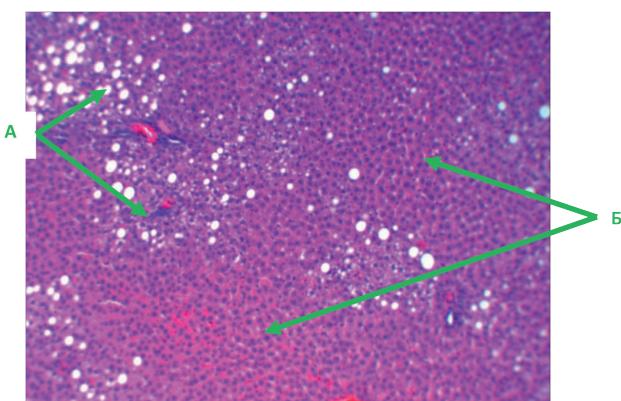


Рис. 8. Жировая дистрофия гепатоцитов в перипортальных зонах (А), гепатоциты прецентрального отдела и центров долек не имеют видимых повреждений (Б)
Fig. 8. Fatty degeneration of hepatocytes in the periportal zones (A), hepatocytes of the precentral division and lobule centers have no visible damage (B)

Примечания: Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение ×120.
 Notes: Stained with hematoxylin and eosin. Magnification ×120.

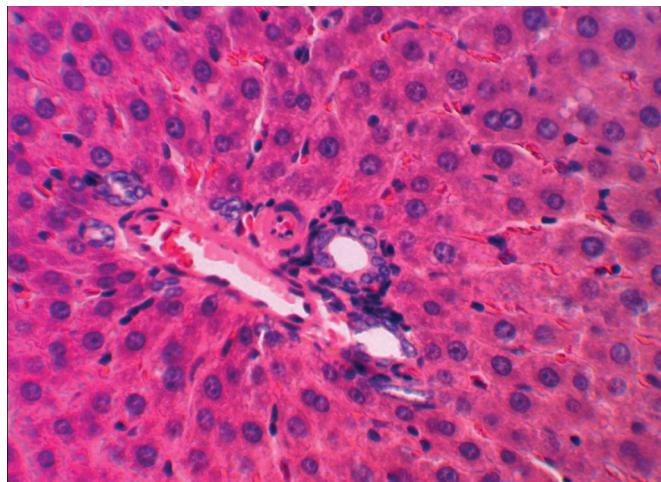


Рис. 10. Перипортальная зона печёночной дольки с сохранившейся гистоархитектоникой, гепатоциты без признаков жировой дистрофии

Fig. 10. Periportal zone of the hepatic lobule with preserved histoarchitectonics, hepatocytes without signs of fatty degeneration

Примечания: Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение ×480.
 Notes: Stained with hematoxylin and eosin. Magnification ×480.

В 5 наблюдениях этой группы ожирение гепатоцитов имело фокальный характер (рис. 9).

Лишь в одном наблюдении 4-й группы повреждения печени оказались минимальными в виде единичных гепатоцитов, в цитоплазме которых обнаруживались мелкие капли липидов (рис. 10).

Во всех наблюдениях отмечалась слабо выраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация стромы портальных трактов (рис. 11).

Патогистологическое исследование печени крыс при избыточного потребления пальмового масла в диете показало следующие изменения: (1) в контрольной группе и группе животных, получавших гидролизат плаценты человека Лаеннак, микроскопическая

картина ткани печени соответствовала норме; (2) в результате эксперимента диета с избыточным потреблением пальмового масла способствовала развитию стеатогепатоза, что имеет морфологическое подтверждение во всех группах наблюдений и характеризовалось развитием жировой дистрофии гепатоцитов с локализацией преимущественно в перипортальной зоне печёночной дольки, умеренно выраженной мезенхимально-клеточной реакцией; (3) использование препарата Лаеннак в 4-й группе наблюдений оказалось отчётливый гепатопротекторный эффект, снижая выраженность и распространённость жировой дистрофии

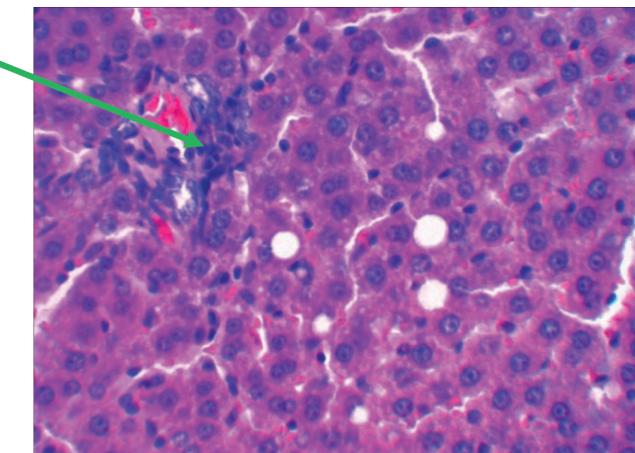


Рис. 11. Воспалительно-клеточный инфильтрат стромы портального тракта, фокальная жировая дистрофия гепатоцитов

Fig. 11. Inflammatory cell infiltration of the portal tract stroma, focal fatty degeneration of hepatocytes

Примечания: Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение × 480.
Notes: Stained with hematoxylin and eosin. Magnification × 480.

печени (стеатогепатоза), которая приобрела форму фокального и мелкоочагового ожирения гепатоцитов без нарушения гистоархитектоники органа.

Заключение / Conclusion

Применение ГПЧ Лаеннек проявляет отчётливый гепатопротекторный эффект при избыточном потреблении пальмового масла в диете. Гистологическая картина гепатопротекторного действия препарата

Лаеннек подтверждается результатами биохимических исследований. У экспериментальных животных, которым вместе с избытком пальмового масла в рационе питания вводился ГПЧ Лаеннек, снижалась выраженность и распространённость жировой дистрофии печени (стеатогепатоза), которая приобрела форму фокального и мелкоочагового ожирения гепатоцитов без нарушения гистоархитектоники органа. Поскольку проблема несбалансированности пищевого рациона, в котором растёт доля растительных масел, особенно пальмового масла, в настоящее время является острой, снижение гепатотоксичных эффектов пальмового масла посредством ГПЧ весьма актуально, особенно у пациентов с хроническими заболеваниями печени.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ / ADDITIONAL INFORMATION

Участие авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Participation of authors. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Богачева Татьяна Евгеньевна

Автор, ответственный за переписку

e-mail: tatiana.boga4iova@yandex.ru.

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5042-4886>

к. м. н., доцент кафедры фармакологии ФГБОУ

ВО ИвГМА Минздрава России, Иваново,

Российская Федерация

Калачева Алла Геннадьевна

e-mail: alla_kalacheva@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6144-5781>

к. м. н., доцент кафедры фармакологии ФГБОУ

ВО ИвГМА Минздрава России, Иваново,

Российская Федерация

Tatiana E. Bogacheva

Corresponding author

e-mail: tatiana.boga4iova@yandex.ru.

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5042-4886>

PhD, Cand. Sci. Med., Associate Professor of the

Department of Pharmacology of the FSBEI HE

IvSMA MOH Russia, Ivanovo, Russian Federation

Alla G. Kalacheva

e-mail: alla_kalacheva@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6144-5781>

PhD, Cand. Sci. Med., Associate Professor of the

Department of Pharmacology of the FSBEI HE

IvSMA MOH Russia, Ivanovo, Russian Federation

Громова Ольга Алексеевна

e-mail: unesco.gromova@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>

SPIN-код: 6317-9833

д. м. н., профессор, в. н. с. ФИЦ ИУ РАН,

Москва, Российская Федерация

Olga A. Gromova

e-mail: unesco.gromova@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>

SPIN code: 6317-9833

Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading researcher FRC

CSC RAS, Moscow, Russian Federation

Торшин Иван ЮрьевичORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>

SPIN-код: 1375-1114

к. ф-м. н., к. х. н., в. н. с. ФИЦ ИУ РАН, Москва,

Российская Федерация

Ivan Yu. TorshinORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>

SPIN code: 1375-1114

PhD, Cand. Physico-Mathematical Sci., Cand.

Chemical Sci., Leading researcher FRC CSC RAS,

Moscow, Russian Federation

Гришина Татьяна Романовна

e-mail: farma37@bk.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-2348-5793>

д. м. н., профессор кафедры фармакологии

ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России,

Иваново, Российская Федерация

Tatiana R. Grishina

e-mail: farma37@bk.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-2348-5793>Dr. Sci. (Med.), Professor Associate Professor of
the Department of Pharmacology of the FSBEI HE
IvSMA MOH Russia, Ivanovo, Russian Federation**Демидов Вадим Игоревич**

e-mail: 13vid@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1064-8201>

к. м. н., доцент, заведующий кафедрой

патологической анатомии ФГБОУ ВО ИвГМА

Минздрава России, Иваново, Российской

Федерация

Vadim I. Demidov

e-mail: 13vid@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1064-8201>PhD, Cand. Sci. Med., Associate Professor, Head
of the Department of Pathological Anatomy FSBEI
HE IvSMA MOH Russia, Ivanovo, Russian Federation**Список литературы / References**

1. Титов В.Н. Высокое содержание пальмитиновой жирной кислоты в пище — основная причина повышения ровня холестерина липопротеинов низкой плотности и атероматоза системы артерий. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2013;(2):3–10.
- Titov VN. The high content of palmitinic fatty acid in food as a major cause of increase of concentration of cholesterol and low density lipoproteins and nodular sclerosis of arteries' intima. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika* (Russian Clinical Laboratory Diagnostics). 2013;(2):3–10. (In Russ.).
2. Анисимов А.А. Пальмовое масло и его роль в производстве продуктов. *Масложировая промышленность*. 2002;(2):22–24.
- Anisimov AA. Palm oil and its role in the production of products. *Fat-and-oil industry*. 2002;(2):22–24. (In Russ.).
3. Рафинация масел и жиров: Теоретические основы, практика, технология, оборудование. / Н.С. Арутюнян, Е.П. Корнена, Е.А. Нестерова. — СПб.: ГИОРД, 2004. — 288 с.
- Teoreticheskie osnovy, praktika, tekhnologiya, oborudovanie. NS Harutyunyan, EP Kornena, EA Nesterova. St. Petersburg: GIORD. (In Russ.).
4. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016 Jul;64(1):73–84. DOI: 10.1002/hep.28431.
- Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016 Jul;64(1):73–84. DOI: 10.1002/hep.28431.
5. Драпкина О. М., Концевая А. В., Калинина А. М., и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(4):3235. doi:10.15829/1728-8800-2022-3235. EDN DNBVAT.
- Drapkina OM, Kontsevaya AV, Kalinina AM, et al. 2022 Prevention of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation. National guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(4):3235. (In Russ.). DOI:10.15829/1728-8800-2022-3235. EDN DNBVAT.
6. Fan JG, Qiao L. Commonly used animal models of non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2009 Jun;8(3):233–240.
7. Anstee QM, Goldin RD. Mouse models in non-alcoholic fatty liver disease and steatohepatitis research. *Int J Exp Pathol*. 2006 Feb;87(1):1–16. DOI: 10.1111/j.0959-9673.2006.00465.x.
8. Оковитый С.В., Шустов Е.Б., Белых М.А., и др. Моделирование неалкогольного стеатоза печени: особенности метаболических изменений в организме лабораторных животных. *Биомедицина*. 2018;(4):29–43.
- Okovity SV, Shustov EB, Belyh MA. Modeling of non-alcoholic liver steatosis: features of metabolic changes in the body of laboratory animals. *Biomedicine*. 2018;(4):29–43. (In Russ.).
9. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. — М.: ФГБУ «НЦЭМСП» Минздравсоцразвития России, 2012. — 944 с.
- Guidelines for conducting preclinical studies of medicines. Part One. Moscow: FGCU «NCEMSP» Minzdravsozrazvitiya Rossii. 2012. (In Russ.).
10. LiverTox®. <http://livertox.nlm.nih.gov>
11. Гасanova Д.А., Асметов В.Я., Искендеров В.Г., Гасanova З.З. Снижение активности трансамина суммарным экстрактом фитоком-

позиции при токсическом повреждении печени. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2017;62(8-3):102–120. DOI: 10.23670/IRJ.2017.62.078.

Gasanova DA, Asmetov VYa, Iskenderov VG, Gasanova ZZ. Decrease of transaminase activity by the total extract of phytocomposition in cases of liver toxic damage. *Mezhdunarodnyj nauchno-issledovatel'skij zhurnal [International Research Journal]*. 2017;62(8-3):102–120. (In Russ.). DOI: 10.23670/IRJ.2017.62.078.

12. Громова О.А., Торшин И.Ю., Демидов В.И., и др. Экспериментальный лекарственный гепатит. Гепатопротекторные эффекты препарата Лаенек на моделях токсического повреждения печени парacetамолом или алкоголем. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;199(3):86–92. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-199-3-86-92.

Gromova OA, Torshin IYu, Demidov VI, et al. Experimental medicinal hepatitis. Hepatoprotective effects of the drug Laennec in models of toxic liver injury with paracetamol or alcohol. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;199(3):86–92. (In Russ.). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-199-3-86-92.

13. Справочник лекарственных средств Видаль. — М.: Видаль Руc, 2021. — 1298 с.

Reference book of medicines Vidal. Moscow. Vidal Rus, 2021. (In Russ.).

14. Громова О., Торшин И., Гильельс А., и др. Препараты плаценты человека: фундаментальные и клинические исследования. *Врач*. 2014;(4):67–72.

Gromova O, Torshin I, Gilels A, et al. Human placental preparations: basic and clinical studies. *Vrach (The Doctor)*. 2014;(4):67–72. (In Russ.).

15. Shukla VK, Rasheed MA, Kumar M, et al. A trial to determine the role of placental extract in the treatment of chronic non-healing wounds. *J Wound Care*. 2004 May;13(5):177-179. DOI: 10.12968/jowc.2004.13.5.26668.

16. Торшин И., Волков А., Гильельс А., и др. Пептидный состав препарата плаценты человека лаенек и молекулярные механизмы его воздействия на организм человека. *Эстетическая медицина*. 2013;XII(1):33–45.

Torshin I, Volkov A, Gilels A, et al. Peptide composition of the human placenta drug Laennec and the molecular mechanisms of its effect on the human body. *Esteticheskaya medicina*. 2013;XII(1):33–45. (In Russ.).

17. Caruselli M, Tigano F. Azione degli estratti di placenta alla Filatov su alcuni fenomeni immunitari [Effect of Filatov's placental extracts on some immunization phenomena]. *G Batteriol Immunol*. 1953 Sep-Oct;46(1-2):15–23. Undetermined Language.

18. Kludas M, Knoblauch R. Plazentaextrakt bei Psoriasis [Therapy of psoriasis with placental extract]. *Med Klin*. 1952 Oct 31;47(44):1459–1461. Undetermined Language.

19. Novikova ZI. Vlijanie vzvesy platsenty na immunologicheskie pokazateli i dinamiku kozhnogo protsessa u bol'nykh ladonno-podoshvennym pustuleznym psoriazom [Effect of placenta suspension on the immunologic indicators and dynamics of skin changes in patients with palmar and plantar pustulous psoriasis]. *Vestn Dermatol Venerol*. 1985 Oct;(10):46–48. Russian.

20. Trebula J. Liecba roztrüsenej mozgomiechovej sklerózy extratom placenty [Therapy of multiple sclerosis with placental extracts]. *Bratisl Lek Listy*. 1952;32(5-6):313–323. Undetermined Language.

21. Dillon RN, Majnarich JJ. Placental extract in treatment of rheumatoid arthritis. *Northwest Med*. 1951 Sep;50(9):677-9.

22. Громова О.А., Торшин И.Ю., Згода В.Г., Томилова И.К. Молекулярные механизмы действия препарата Лаенек против формирования метаболического синдрома и ожирения. *Терапия*. 2017;(5):73–83.

Gromova OA, Torshin IYu, Zgoda VG, Tomilova IK. Molecular mechanisms of action of Laennec against development of metabolic syndrome and obesity. *Therapy*. 2017;(5):73–83. (In Russ.).

23. Клиническая биохимия / Под ред. В.А. Ткачука. — 2-е изд. испр. и доп. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. — 512 с.

Clinical biochemistry. Ed by VA Tkachuk. Moscow: GEOTAR-MED, 2004. (In Russ.).