

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, Российская Федерация

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 определяют развитие ожирения, сахарного диабета 2 типа и атеросклероза. В настоящей работе представлены результаты исследования препарата Лаеннек, производимого на основе стандартизированных 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):23–31. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2023-4-23-31>

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 Laennec 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 Laennec, 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 Laennec 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 Laennec in case of liver damage by palm oil in rats. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2023;(4):23–31. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2023-4-23-31>

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 пальмоядровым 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 определяют 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 полутвёрдом 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-индуцированные 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 биомacroмолекулы 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-пентеновую кислоту, нарушающую β -окисление средне- и длинноцепочечных жирных кислот в митохондриях печени и орнитинный 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 (катехин), анаболические стероиды, пирролизидиновые алкалоиды, флавококсиб), т. к. они повышают риск ЛПП [11], не применять гиполипидемические препараты (статины, фибраты), препараты для заместительной гормональной терапии (эстрогены/эстрадиол, гестагены/прогестерон, комбинированные препараты: эстроген- и гестагенсодержащие, эстроген- и андрогенсодержащие), сахароснижающие препараты (гликлазид, глибенкламид), антибактериальные препараты (амоксциллин/клавуланат, изониазид, триметоприм/сульфаметоксазол, моксифлоксацин, кларитромицин, джозамицин, нитрофурантоин, миноциклин, тетрациклин, клиндамицин, линкомицин, метронидазол, рифампицин, рифабутин, тигециклин и др.), противогрибковые препараты (флуконазол, вориконазол, каспофунгин, итраконазол), нестероидные противовоспалительные (парацетамол [12], ибупрофен и др.). Адекватное лечение НАЖБП — сложная проблема для выбора патогенетически обоснованной фармакотерапии. Есть определённый опыт в лечении НАЖБП стандартизированными формами гидролизата плаценты человека (ГПЧ).

Гидролизаты плаценты человека с высокой степенью фармацевтической стандартизации представляют собой одно из наиболее перспективных направлений гепатопротекции. Например, ГПЧ Лаеннек представляет собой мультикомпонентный высокоочищенный препарат на основе гидролизата плаценты человека и содержащий полифункциональные пептидные фрагменты с противовоспалительным и регенераторным действием, витамины (B_1 , B_2 , PP, B_{12} , C), аминокислоты (например, цистеин), различные макро- и микроэлементы (сера, 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 Лаеннек может способствовать регенерации гепатоцитов, восстанавливать нарушенную функцию печени и других органов. Представлены результаты анализа пептидного состава препарата Лаеннек 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 Лаеннек 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 Лаеннек (регистрационный номер П N013851/01, 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 аспаратаминотрансферазы (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 сыворотке крови методом индуцированной хемолюминесценции.

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 расстройства 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 программа «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 трансаминаз 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 Лаеннек у здоровых животных (вторая группа, Лаеннек) не приводило к изменению биохимических показателей по сравнению с группой контроля.

В четвёртой группе наблюдения, получавшей Лаеннек 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 ежедневно 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 tg_2 и коэффициентами α и Z . Чем выше значения показателя tg_2 , тем выше антиоксидантная активность и, наоборот, чем выше значения α и Z , тем ниже активность антиоксидантной системы. Показатель tg_2 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 значительно 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).

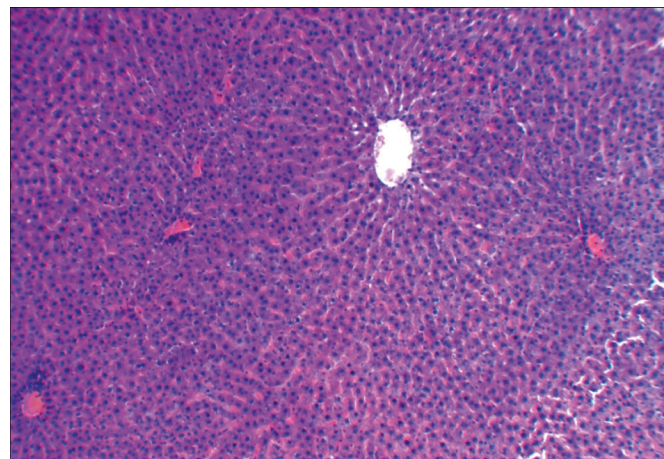


Рис. 1. Структура неизменённой печёночной дольки

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).

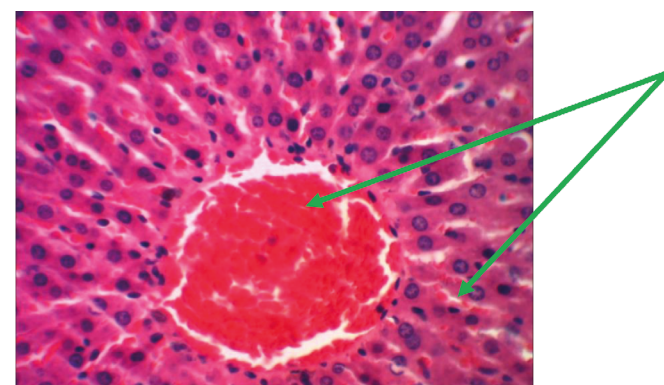


Рис. 2. Полнокровие вены и синусоидов центральной зоны печёночной дольки при отсутствии структурных изменений гепатоцитов

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).

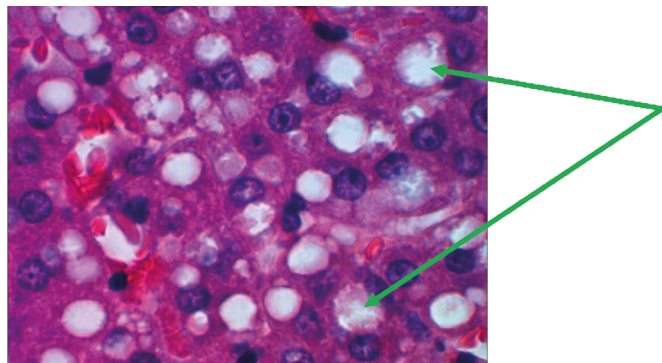


Рис. 3. Крупнокапельное ожирение гепатоцитов

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 печёчных долек (рис. 4).

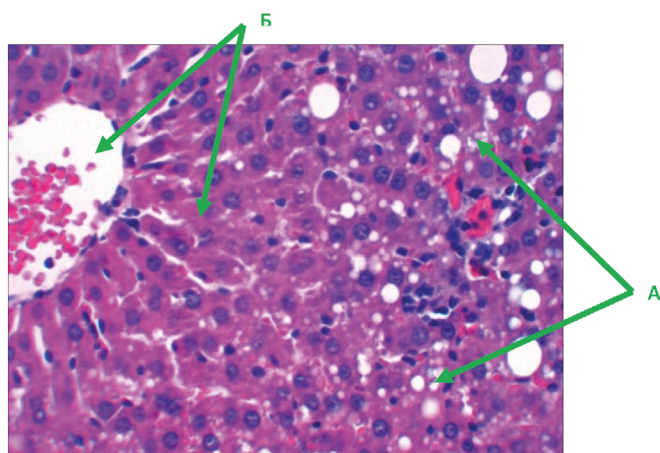


Рис. 4. Жировая дистрофия гепатоцитов в перипортальных зонах (А), в центре дольки гепатоциты интактны (Б)

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 крупномелкокапельное ожирение гепатоцитов, сопровождающаяся дисконфлексацией печёчных балок, деформацией и неравномерным полнокровием синусоидов (рис. 5).

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

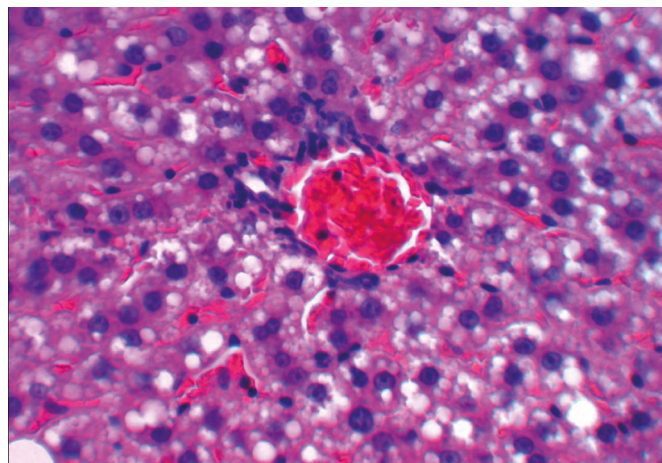


Рис. 5. Распространённая жировая дистрофия гепатоцитов с нарушением гистоархитектоники печёчной дольки

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 $\times 480$.

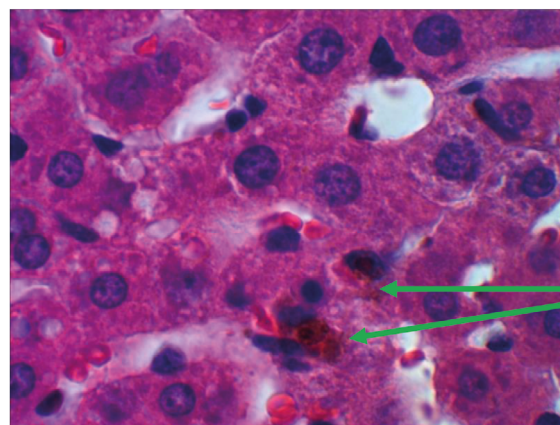


Рис. 6. Желчные пигменты в цитоплазме гепатоцитов

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 печёчных долек и носила очаговый характер, при этом большая часть печёчных клеток не имела видимых структурных повреждений (рис. 8).

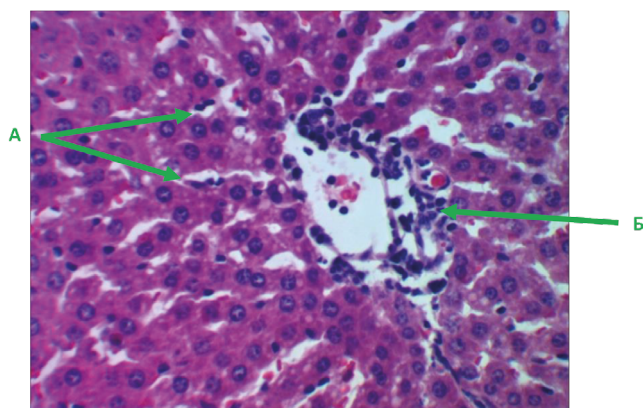


Рис. 7. Проплиферация Купферовских клеток (А), лимфоцитарный инфильтрат в зоне портального тракта (Б)
Fig. 7. Proliferation of Kupfer cells (A), lymphocytic infiltrate in the portal tract zone (B)

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

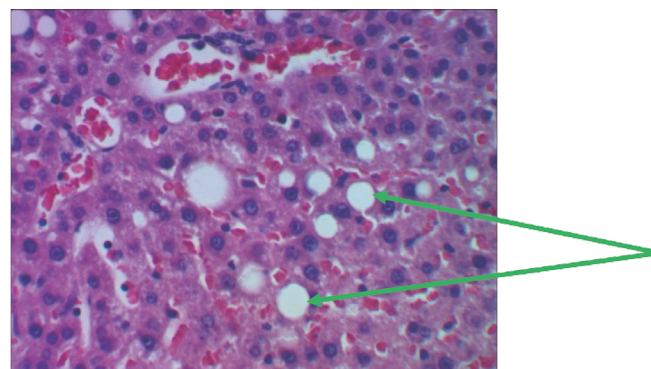


Рис. 9. Фокальная жировая дистрофия гепатоцитов перипортальной зоны печёночной дольки, умеренно выраженное полнокровие синусоидов
Fig. 9. Focal fatty dystrophy of hepatocytes of the periportal zone of the hepatic lobule, moderate fullness of sinusoids

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

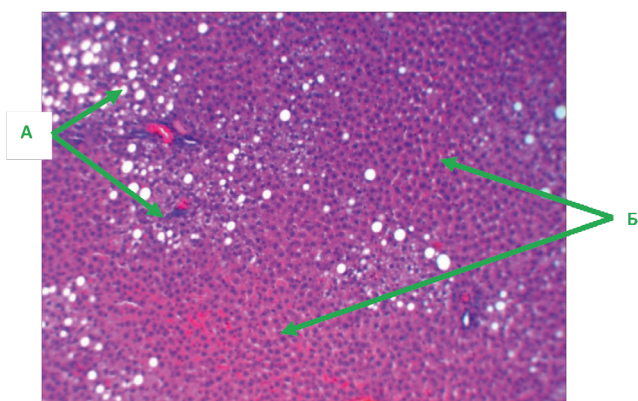


Рис. 8. Жировая дистрофия гепатоцитов в перипортальных зонах (А), гепатоциты прецентрального отдела и центров долек не имеют видимых повреждений (Б)
Fig. 8. Fatty degeneration of hepatocytes in the periportal zones (A), hepatocytes of the precentral division and lobule centers have no visible damage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

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

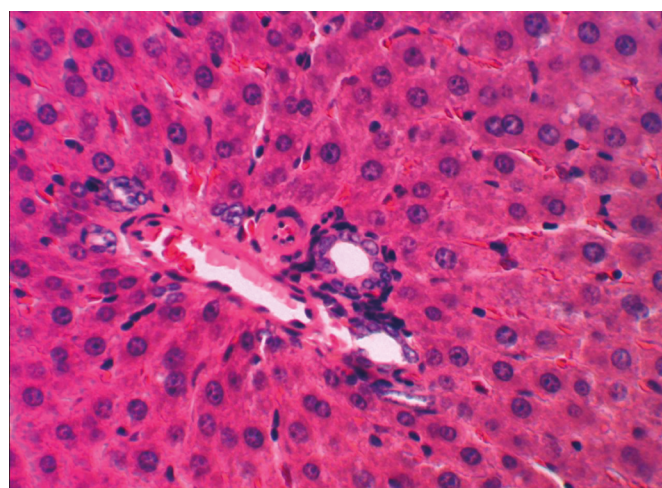


Рис. 10. Перипортальная зона печёночной дольки с сохранённой гистоархитектоникой, гепатоциты без признаков жировой дистрофии
Fig. 10. Periportal zone of the hepatic lobule with preserved histoarchitectonics, hepatocytes without signs of fatty degeneration

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

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 Лаеннек, 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 Лаеннек в 4-й группе наблюдений оказало отчётливый гепатопротекторный эффект, снижая выраженность и распространённость жировой дистрофии

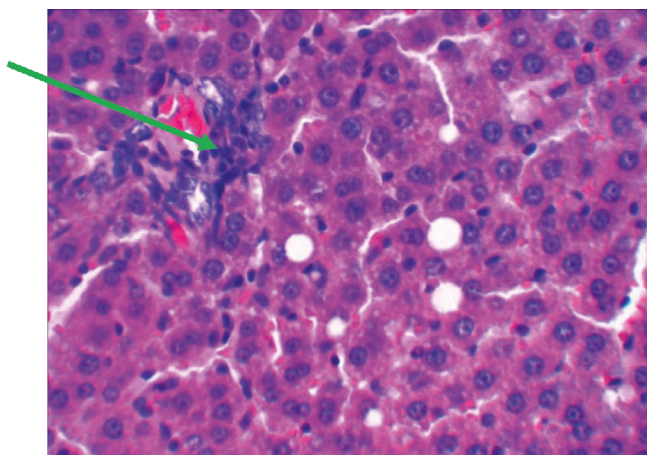


Рис. 11. Воспалительно-клеточный инфильтрат стромы портального тракта, фокальная жировая дистрофия гепатоцитов

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

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

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 гепатотоксических 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

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

Калачева Алла Геннадьевна

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

к. м. н., доцент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России, Иваново, Российская Федерация

Alla G. Kalacheva

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

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

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 Юрьевич

ORCID 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. Torshin

ORCID 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

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

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

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

к. м. н., доцент, заведующий кафедрой
 патологической анатомии ФГБОУ ВО ИвГМА
 Минздрава России, Иваново, Российская
 Федерация

Vadim I. Demidov

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 уровня 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: GIORД. (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.

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., Бельх 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» Минздрава России, 2012. 944 с.

Guidelines for conducting preclinical studies of medicines. Part One. Moscow: FGBU «NCEMSP» Minzdravsocrazvitiya Rossii. 2012. (In Russ.).

10. LiverTox®. <http://livertox.nlm.nih.gov>

11. Гасанова Д.А., Асметов В.Я., Искендеров В.Г., Гасанова З.З. Снижение активности трансаминаз суммарным экстрактом фитоконпозиции 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 phytocomposis 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 пре-

парата Лаеннек на моделях токсического повреждения печени парацетамолом 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 Рус, 2021. 1298 с.

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

14. Громова О., Торшин И., Гилельс 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., Гилельс А., и др. Пептидный состав препарата плаценты человека лаеннек 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. Vliianie vzvesi 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 roztrúsenej 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):677–679.

22. Громова О.А., Торшин И.Ю., Згода В.Г., Томилова И.К. Молекулярные механизмы действия препарата Лаеннек 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.).