



# Гепатопротекторные эффекты аскорбата лития на модели неалкогольной жировой болезни печени с перегрузкой железом

Богачева Т. Е.<sup>1</sup>, Калачева А. Г.<sup>1</sup>, Громова О. А.<sup>2</sup>, Торшин И. Ю.<sup>2</sup>, Гришина Т. Р.<sup>1</sup>, Гаранин А. А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Ивановский государственный медицинский университет» Минздрава России, Иваново, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГУ «Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» РАН» (ФИЦ ИУ РАН), Москва, Российская Федерация

## Аннотация

Аскорбат лития — соль лития с нормотимическими и нейропротекторными свойствами. На экспериментальной модели неалкогольной жировой болезни печени с мультиорганной патологией, вызванной сочетанным потреблением избыточного количества насыщенных жиров, углеводов и неорганической соли железа, применение аскорбата лития показало выраженные гепатопротекторные эффекты. Введение аскорбата лития снижало уровень ферритина и насыщение трансферрином, содержание сывороточного железа, АСТ, АЛТ, сывороточного креатинина, лейкоцитов и нормализовало уровень сывороточного белка и скорость клубочковой фильтрации. Аскорбат лития уменьшал повышенное содержание ретикулоцитов и тромбоцитов до контрольных значений, восстанавливал уровни витаминов С, В<sub>12</sub> в крови и снижал количество клеток Купфера в печени, которые были перегружены железом. Гепатопротекторный эффект аскорбата лития подтвержден гистологически. Способность нейропротектора аскорбата лития снижать уровень гемосидероза можно использовать при лечении пациентов с печёночной энцефалопатией.

**Ключевые слова:** нейропротекторы; жировая болезнь печени; гепатопротекция; перегрузка железом; гемосидероз; аскорбат лития

## Для цитирования:

Богачева Т. Е., Калачева А. Г., Громова О. А., Торшин И. Ю., Гришина Т. Р., Гаранин А. А. Гепатопротекторные эффекты аскорбата лития на модели неалкогольной жировой болезни печени с перегрузкой железом. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2024;(4):49–54. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2024-4-49-54>. EDN: GMJBBI

Поступила: 31.10.2024. В доработанном виде: 30.11.2024. Принята к печати: 10.12.2024. Опубликовано: 30.12.2024.

## Hepatoprotective effects of lithium ascorbate on a model of nonalcoholic fatty liver disease with iron overload

Tatiana E. Bogacheva<sup>1</sup>, Alla G. Kalacheva<sup>1</sup>, Olga A. Gromova<sup>2</sup>, Ivan Yu. Torshin<sup>2</sup>, Tatiana R. Grishina<sup>1</sup>, Alexey A. Garanin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ivanovo State Medical University of MOH of Russia, Ivanovo, Russian Federation

<sup>2</sup> Federal Research Center "Computer Science and Control", RAS, Moscow, Russian Federation

## Abstract

Lithium ascorbate is a lithium salt with normothymic and neuroprotective properties. In an experimental model of non-alcoholic fatty liver disease with multiorgan pathology caused by combined consumption of excessive amounts of saturated fats, carbohydrates and inorganic iron salt, the use of lithium ascorbate showed pronounced hepatoprotective effects. The introduction of lithium ascorbate reduced the level of ferritin and transferrin saturation, the content of serum iron, AST, ALT, serum creatinine, leukocytes and normalized the level of serum protein and the rate of glomerular filtration. Lithium ascorbate reduced the increased content of reticulocytes and platelets to control values, restored the levels of vitamins C, B<sub>12</sub> in the blood and reduced the number of Kupffer cells in the liver, which were overloaded with iron. The hepatoprotective effect of lithium ascorbate was confirmed histologically. The ability of the neuroprotector lithium ascorbate to reduce the level of hemosiderosis can be used in the treatment of patients with hepatic encephalopathy.

**Keywords:** neuroprotectors; fatty liver disease; hepatoprotection; iron overload; hemosiderosis; lithium ascorbate

## For citations:

Bogacheva TE, Kalacheva AG, Gromova OA, Torshin IYu, Grishina TR, Garanin AA. Hepatoprotective effects of lithium ascorbate on a model of nonalcoholic fatty liver disease with iron overload. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2024;(4):49–54. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2024-4-49-54>. EDN: GMJBBI

Received: 31.10.2024. Revision received: 30.11.2024. Accepted: 10.12.2024. Published: 30.12.2024.

## Введение / Introduction

Ионы лития участвуют в развитии нейропротекторного действия, вызывают повышение уровней эндогенных нейротрофических факторов. В проведённых исследованиях изучались фармакологические свойства соли лития с органическим анионом — аскорбата лития (LiAsc). Нейроцитологическое исследование показало прямое нейропротекторное действие LiAsc на культивируемые нейроны в условиях глутаматного стресса и уменьшение ишемического повреждения головного мозга, а также повышение сохранности миелиновых оболочек нейронов на модели алкогольной интоксикации у крыс [1].

Результаты экспериментальных исследований указывают на более широкий спектр фармакологических свойств LiAsc, чем просто нейропротекция. LiAsc может оказывать противовоспалительное действие за счёт модуляции метаболизма простагландинов, индукции липополисахаридной продукции TNF-альфа; антикоагулянтный, антигиперлипидемический и гипергликемический эффекты. Хемореактомный анализ показал, что анион аскорбата в LiAsc может быть гораздо более эффективным, чем анионы никотината и оксibuтирата в соответствующих солях лития, для снижения толерантности к глюкозе (за счёт активации рецептора PPAR, известного как белка-мишени для противодиабетических препаратов) [2]. Последний эффект подтверждён в сравнительном исследовании эффектов аскорбата и карбоната лития на модели аллоксанового диабета: применение LiAsc было статистически значимо связано с увеличением выживаемости животных и снижением гипергликемии [3].

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — широко распространённое заболевание, возникающее в результате нарушения питания (избыток жиров и простых углеводов, дефицит микроэлементов), токсической нагрузки на печень и т. д. Диета с чрезмерным потреблением пальмового масла способствовала развитию гистологически подтверждённого стеатогепатоза, характеризующегося жировой дистрофией гепатоцитов, локализирующихся преимущественно в перипортальной зоне печёночной дольки [4]. В сочетании с другими факторами, например, при переизбытке железа по ятрогенным или генетическим причинам, НАЖБП развивается быстрее и прогрессирует в полиорганную патологию, связанную с повреждением печени, почек, сердца, головного мозга и других органов. Перегрузка железом является одним из наиболее трудно поддающихся лечению осложнений НАЖБП, поскольку инициирует образование активных форм кислорода (АФК) и окислительный стресс, резистентность к инсулину и провоспалительные реакции [5, 6].

Известно, что НАЖБП и перегрузка печени железом усугубляются высоким потреблением фруктозы [7]. Избыток пищевой фруктозы стимулирует быстрое накопление внутривнутрипечёночного жира, окислительный

стресс, митохондриальную дисфункцию гепатоцитов [8] и развитие резистентности к инсулину [9]. Пациенты с НАЖБП и/или ожирением потребляют почти в 2 раза больше безалкогольных напитков по сравнению со здоровыми людьми [10–14]. Следовательно, использование рациона, богатого фруктозой, также является важным направлением для разработки моделей НАЖБП.

Целью данной работы было разработка модели НАЖБП с полиорганной патологией, вызванной сочетанным потреблением избыточного количества насыщенных жиров, углеводов с перегрузкой железом и изучение гепатопротекторных эффектов LiAsc.

## Материалы и методы / Materials and methods

Разработка модели НАЖБП с перегрузкой железом была основана на модели НАЖБП, вызванной пальмовым маслом [5]. Эксперименты были проведены на 24 белых крысах-самцах массой 300–400 г. Животные содержались в стандартных условиях в соответствии с правилами, утверждённым санитарным врачом РФ от 29.08.2014 №51 об утверждении СП 2.2.1.3218-14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)». Животные были разделены на 3 группы. Первая группа ( $n = 6$ ) — интактный контроль (на стандартной диете и чистой питьевой воде). Во второй ( $n = 12$ ) и третьей ( $n = 6$ ) группах животных воспроизводилась модель перегрузки печени железом в условиях добавления в диету насыщенных жиров и фруктозы. Для воспроизведения модели особям внутрибрюшинно вводили химически чистое двухвалентное сернокислое железо (пр-во АО «ЛенРеактив», паспорт № 070051-81) в дозе 50 мг/кг/сутки в течение 12 дней. Одновременно в рацион питания добавляли твёрдую фракцию пальмового масла (CandleM, Индонезия) в дозе 30 г/кг/сутки. Раствор фруктозы (ООО «Компания «Сладкий мир», ТУ 10.86.10-027-72315488-2019. партия 210723) в дозе 1 г/кг/сутки использовался вместо питьевой воды в течение 12 суток. На 13-й день исследования животных первой и второй групп ( $n = 6$ ) наркотизировали, проводили забор крови для биохимического исследования и секционного материала (печени, почек, мозг, сердце) для патогистологического исследования. После воспроизведения модели в группах 2 и 3 животные переводились на стандартную диету и обычный питьевой режим. В третьей группе крысам с 13-го дня исследования вводили LiAsc в дозе 30 мг/кг/сутки перорально в течение 4 недель. На 41-й день исследования животных второй и третьей групп наркотизировали, проводили забор крови и секционного материала.

За животными наблюдали ежедневно, регистрировали их общее состояние, аппетит, особенности поведения, интенсивность и характер двигательной

активности, частоту и глубину дыхательных движений, состояние волосяного и кожного покрова, количество и консистенцию кала.

В сыворотке крови определялись более 20 биохимических показателей: ферритин, насыщение трансферрина, железо сыворотки, ретикулоциты, фракции ретикулоцитов, лейкоциты, эритроциты, гемоглобин, гематокрит, объём эритроцита, гемоглобин эритроцита, содержание гемоглобина в эритроците, тромбоциты, индекс mentzer, индекс sirdah, фолаты сыворотки, белок сыворотки, аспаратаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), креатинин сыворотки, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), билирубин общий и прямой, витамины В<sub>9</sub> и В<sub>12</sub>.

Лейкоциты, эритроциты, гемоглобин, гематокрит, средний объём эритроцита, среднее содержание гемоглобина в эритроците, средняя концентрация гемоглобина в эритроците, тромбоциты, ретикулоциты определялись проточной цитофлуориметрией (цитофлуориметр BC-6200, Mindray, Китай). Остальные биохимические показатели определялись на универсальном анализаторе крови Cobas 6000 (пр-во Roche Diagnostics, Швейцария) с использованием различных подходов. Ферритин и трансферрин определялись иммунотурбидиметрией; железо сыворотки, общий белок, билирубин общий и прямой — колориметрией; АСТ и АЛТ — УФ кинетическим тестом, креатинин сыворотки и СКФ — «кинетическим» методом Яффе; витамин В<sub>12</sub> — иммунохемилюминесценцией, витамин В<sub>9</sub> (фолаты) — твердофазным хемилюминесцентным иммуноферментным анализом.

Материал для гистологического исследования получали в ходе аутопсии экспериментальных животных. Дубликаты срезов с помощью набора реактивов компании «Биовитрум» окрашены по Перльсу для выявления в тканях трёхвалентного железа, результатом проведённой реакции должно быть образование окрашенной в синий цвет соли — берлинской лазури; был проведён морфометрический анализ посредством подсчёта среднего числа купферовских клеток, в цитоплазме которых содержится берлинская лазурь, на одно поле зрения.

Результаты были обработаны с использованием программных пакетов Excel 2013 и Statistica 10.0.

## Результаты и обсуждение / Results and discussion

### Клиническое наблюдение за общим состоянием животных / Clinical observation of the general condition of animals

Основная последовательность эксперимента включала клиническое наблюдение за общим состоянием животных. Животные первой группы имели чистую, белую, гладкую шерсть. Животные были активны, неагрессивны, а потребление ими пищи и воды не было ниже установленных норм кормления. Наблюдался нормальный мышечный тонус. Во второй и третьей

группах, начиная с 3-го дня после воспроизведения модели, животные стали потреблять меньше корма, пить больше раствор фруктозы; у них появились признаки полиурии (мокрая, “взъерошенная” шерсть, что вызывало необходимость частой смены наполнителя из опилок), обезвоживания (сухая, тусклая кожа и слизистые оболочки глаз); отмечалось снижение аппетита и двигательной активности. Крысы становились более агрессивными. У животных третьей (LiAsc) группы, начиная с 15-го дня исследования, наблюдалось повышение двигательной активности и нормализация мышечного тонуса. На четвёртой неделе исследования в третьей группе не было обнаружено признаков полиурии и обезвоживания, шерсть крыс была чистой и сухой. Крысы стали спокойнее. Потребление корма и воды было не ниже установленных норм кормления.

### Показатели обмена железа / Indicators of iron metabolism

Анализ показателей обмена железа показал, что значения трёх “быстрых” параметров метаболизма железа (ферритин, коэффициент насыщения трансферрином, сывороточное железо) в модели резко возросли по сравнению с интактным контролем: ферритин повысился с  $201 \pm 45$  мкг/л до  $229 \pm 13$  мкг/л (13-й день,  $p < 0,0001$ ) и далее до  $254 \pm 12$  мкг/л (модель, 41-й день,  $p < 0,0001$ ). Значения коэффициента насыщения трансферрином увеличились с  $57 \pm 8$  % (интактные) до  $88 \pm 15$  % (13-й день,  $p < 0,0001$ ) и незначительно снизились на 41-й день — до  $81 \pm 27$  % ( $p < 0,0001$ ). Уровень железа в сыворотке крови повысился с  $28 \pm 5$  мкмоль/л (интактный) до  $50 \pm 10$  мкмоль/л на 13- и 41-й дни ( $p < 0,0001$ ).

На 41-й день исследования применение LiAsc привело к значительному снижению уровня ферритина ( $203 \pm 4$  мкг/л,  $p < 0,0001$ ), коэффициента насыщения трансферрином ( $16 \pm 8$  %,  $p < 0,00005$ ) и уровня сывороточного железа ( $13 \pm 4$  мкмоль/л,  $p < 0,0001$ ).

В то же время характер изменений уровней «медленного» показателя гемоглобина в крови существенно отличался от изменений «быстрых» показателей: при воспроизведении модели уровни гемоглобина значительно снижались (интактные  $148,8 \pm 4,5$  г/л, модель день 13:  $130,2 \pm 17,5$  г/л,  $p = 0,02$ ), восстанавливаясь к 41-му дню ( $143,2 \pm 5,7$  г/л). LiAsc не способствовали восстановлению уровня гемоглобина ( $p > 0,1$ ).

Данные гистоморфометрии (количество/процент клеток Купфера, в цитоплазме которых было обнаружено окрашивание на железо) представляют собой ещё один независимый показатель эффективности удаления избытка железа с помощью LiAsc. По сравнению с интактной группой ( $16,7 \pm 1,4$ ) количество клеток, окрашенных берлинской лазурью, после воспроизведения модели значительно увеличилось уже на 13-й день ( $24,2 \pm 3,1$ ;  $p = 0,00048$ ), незначительно снижаясь к 41-му дню ( $21,7 \pm 3,9$ ). LiAsc способствовал

снижению количества клеток Купфера, окрашенных берлинской лазурью ( $18,8 \pm 2,5$ ;  $p = 0,1$  по сравнению с интактной группой).

#### **Показатели общего анализа крови / Indicators of the general blood test**

При воспроизведении модели было отмечено заметное снижение общего количества эритроцитов (в интактном состоянии  $8,7 \pm 0,8$  трлн клеток/л, модель на 13-й день —  $7,4 \pm 1,2$  трлн/л,  $p = 0,022$ , на 41-й день —  $7,1 \pm 1,4$  трлн/л). В то же время средний объём эритроцитов не изменился (интактный  $52,6 \pm 1,4$  фл, модель, дни 13/41 —  $50 \pm 5$  фл); отмечено значительное увеличение среднего количества гемоглобина в эритроците (интактный  $15,8 \pm 0,3$  пг, модель, 13/41 день —  $16,2 \pm 0,1$  пг,  $p = 0,013$ ) и тенденция к увеличению средней концентрации гемоглобина в эритроците (интактный  $286 \pm 31$  г/л, модель 13/41 сутки —  $308 \pm 6$  г/л,  $p = 0,06$ ). Применение LiAsc привело к значительному снижению среднего объёма эритроцитов ( $39,3 \pm 16$  фл,  $p = 0,05$ ) на фоне снижения среднего количества гемоглобина в эритроцитах по отношению к норме ( $273 \pm 17$  г/л,  $p = 0,001$ ).

Все три показателя, характеризующие различные аспекты содержания ретикулоцитов в показателях крови (процент ретикулоцитов, содержание ретикулоцитов, фракция ретикулоцитов), значительно увеличились после воспроизведения модели: процент ретикулоцитов увеличился (интактные  $3,1 \pm 0,7$  %, модель 13-й день —  $5,2 \pm 1,0$  %,  $p = 0,00115$ ), общее количество ретикулоцитов (в интактном состоянии  $288 \pm 61$  млрд/л, модель 13-й день —  $433 \pm 116$  млрд/л,  $p = 0,014$ ), фракция ретикулоцитов (в интактном состоянии  $43,3 \pm 6,1$  %, модель 13-й день —  $54,5 \pm 7,0$  %,  $p = 0,007$ ), и статистически незначимое снижение всех трёх показателей к 41-му дню ( $p > 0,08$ ). На 41-й день LiAsc стимулировал снижение общего количества ретикулоцитов и фракции ретикулоцитов в пределах нормы (количество ретикулоцитов  $291 \pm 45$  млрд/л,  $p = 0,0052$ ; фракция ретикулоцитов  $51 \pm 6$  %,  $p = 0,0275$ ).

#### **Биохимические показатели полиорганной дисфункции / Biochemical parameters of multiple organ dysfunction**

Анализ других биохимических показателей, связанных с характеристикой полиорганной дисфункции (воспаление и тромбообразование, функция почек, печени) показал положительный эффект при лечении LiAsc.

#### **Воспаление и образование тромбов / Inflammation and formation of blood clots**

Уровень лейкоцитов у интактных животных составлял  $4,6 \pm 1,3$  млрд клеток/л, а во второй группе он увеличивался в среднем на  $+1,6$  млрд/л в сутки 13 ( $6,2 \pm 1,0$  млрд/л,  $p = 0,022$ ) с тенденцией к повышению к 41-му дню ( $6,9 \pm 0,8$  млрд/л,  $p = 0,067$ ).

В третьей группе введение LiAsc привело к снижению уровня лейкоцитов до нормального уровня, наблюдаемого у интактных животных, более выраженное снижение количества лейкоцитов наблюдалось на 41-й день ( $3,7 \pm 0,6$  млрд/л,  $p < 0,0001$ ) с тенденцией к значительному отличию от показателей у интактных животных ( $p = 0,068$ ).

Уровень тромбоцитов в интактной группе составил  $509,7 \pm 121,6$  млрд/л и увеличился до  $860,8 \pm 156,2$  млрд/л ( $p = 0,00083$ ) на 13-й день после воспроизведения модели, с незначительным снижением к 41-му дню ( $820,2 \pm 50,5$  млрд/л,  $p > 0,1$ ). LiAsc способствовал нормализации уровня тромбоцитов ( $681 \pm 23$  млрд/л,  $p = 0,00024$ ).

#### **Функция почек / Kidney function**

Уровень креатинина в сыворотке крови и скорость клубочковой фильтрации (СКФ) являются показателями функции почек. При воспроизведении модели уровни креатинина и СКФ значительно снизились к 13-му дню без существенных изменений к 41-му дню, что указывает на развитие повреждения почек вследствие перегрузки железом на фоне перегрузки липидного и углеводного обмена. Уровень креатинина в сыворотке крови снизился с  $35,7 \pm 1,2$  мкмоль/л у интактных животных до  $22,5 \pm 2,4$  мкмоль/л у опытных животных второй группы на 13-й день ( $p < 0,00001$ ), не изменившись к 41-му дню ( $23,3 \pm 1,4$  мкмоль/л). LiAsc способствовал восстановлению функции почек. Эффект LiAsc на 41-й день был ещё более выраженным ( $19,2 \pm 1,2$  мкмоль/л,  $p = 0,00011$ ).

У интактных животных СКФ составляла  $169 \pm 5$  мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ , а при воспроизведении модели она снизилась до  $142,4 \pm 12,3$  мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$  на 13-й день ( $p = 0,0011$ ) с частичным улучшением на 41-й день ( $154,1 \pm 7,1$  мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ ,  $p = 0,04$ ). LiAsc способствовал значительному восстановлению СКФ, увеличивая её до  $198,1 \pm 8,5$  мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$  ( $p < 0,00001$ ), что было даже выше, чем у интактных животных ( $p = 0,00005$ ).

#### **Функция печени / Liver function**

Уровень АСТ у интактных животных составил  $114,9 \pm 27,3$  ед/л. При воспроизведении модели было отмечено более чем двукратное повышение АСТ до  $299,9 \pm 27,9$  ед/л ( $p < 0,000001$ ) на 13-й день и без изменений на 41-й день ( $301,3 \pm 30,3$  ед/л). LiAsc способствовал достижению уровней АСТ, аналогичных таковым у интактных животных на 41-й день ( $121,9 \pm 2,0$  ед/л,  $p = 0,000013$ ).

Уровни АЛТ изменялись аналогичным образом: по сравнению с интактными ( $22,8 \pm 3,2$  Ед/л) воспроизведение модели привело к значительному повышению АЛТ на 13-й день ( $54,1 \pm 9,8$  ед/л,  $p = 0,00014$ ), без изменений на 41-й день ( $58,7 \pm 5,5$  ед/л). LiAsc способствовал нормализации АЛТ ( $34,8 \pm 1,7$  ед/л,  $p = 0,000027$ ).

Воспроизведение модели привело к снижению уровня общего белка на 13-й день (интактные  $57,0 \pm 4,7$  г/л, модель  $45,5 \pm 5,8$  г/л,  $p = 0,002$ ), без изменений на 41-й день ( $46,2 \pm 4,6$  г/л). Аскорбат лития положительно влиял на биосинтетическую функцию печени, способствуя восстановлению уровня общего белка к 41-му дню ( $52,5 \pm 1,0$  г/л,  $p = 0,01$ ).

Во второй группе уровень фолиевой кислоты в крови показал тенденцию к повышению к 13-му дню ( $62,4 \pm 5,6$  нмоль/л, интактные  $52,5 \pm 15,0$  нмоль/л,  $p = 0,078$ ). Динамика повышения уровня фолиевой кислоты достигла статистической значимости к 41-му дню ( $67,6 \pm 3,1$  нмоль/л,  $p = 0,043$ ). К 41-му дню LiAsc способствовал её снижению до нормального уровня ( $49,6 \pm 2,9$  нмоль/л,  $p < 0,000005$  по сравнению с моделью,  $p > 0,1$  — по сравнению с интактной группой).

Повышение уровня фолиевой кислоты во второй группе животных сочеталось со снижением уровня витамина  $B_{12}$  в крови (интактные  $264,5 \pm 58,1$  пг/мл, модель, 13-й день  $190,5 \pm 7,1$  пг/мл,  $p = 0,013$ , без динамики к 41-му дню —  $189,7 \pm 4,8$  пг/мл). LiAsc способствовал нормализации уровня витамина  $B_{12}$  до уровня, значительно превышающего уровень у интактных животных ( $325,3 \pm 23,1$  пг/мл,  $p < 0,00001$  по сравнению с моделью на 41-й день,  $p < 0,001$  — по сравнению с интактными животными).

Таким образом, введение LiAsc снижало уровень ферритина, насыщения трансферрином, сывороточного железа, АСТ, АЛТ, сывороточного креатинина, лейкоцитов и нормализовало уровень сывороточного белка и скорость клубочковой фильтрации. LiAsc уменьшал повышенное содержание ретикулоцитов и тромбоцитов до контрольных значений, нормализовал уровни витаминов С,  $B_{12}$  в крови и снижал количество клеток Купфера в печени, которые были перегружены железом.

Во всех наблюдениях контрольной группы микроскопическая структура ткани печени, почек, мозга и

миокарда соответствовала нормальному состоянию. При воспроизведении модели наблюдалась жировая дистрофия гепатоцитов, макрофагальная активность звёздчатых ретикулоэндотелиоцитов (клеток Купфера), воспалительный клеточный инфильтрат; в почках — инфильтрация железосодержащих продуктов в цитоплазме нефроцитов; в головном мозге и миокарде наблюдались очаговые зоны накопления мелких комочков берлинской лазури при отсутствии морфологических признаков токсического воздействия этих органов. В третьей группе к 41-му дню исследования обнаружено: уменьшение количества клеток Купфера; единичные лимфоциты в ткани печени; в цитоплазме нефроцитов — небольшие скопления частиц, окрашенных берлинской лазурью; в периваскулярном пространстве нервной ткани коры головного мозга — небольшие комочки берлинской лазури; в миокарде отсутствие железосодержащих продуктов.

### Заключение / Conclusion

При воспроизведении модели неалкогольной жировой болезни печени с перегрузкой железом были установлены изменения в печени, почках, головном мозге и миокарде, характерные для полиорганной патологии. Аскорбат лития предотвращал образование стабильных железосодержащих аддуктов (например, гемосидерина), снижал воспаление, гипераккумуляцию липидов и перегрузку организма железом в различных органах. В целом, в представленном исследовании показаны гепатопротекторные эффекты нейтропротекторной соли аскорбата лития. Результаты могут быть полезны при лечении неврологических пациентов, у которых также имеются склонность к перегрузке железом и к повреждению печени (что имеет место, например, при печёночной энцефалопатии).

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

**Богачева Татьяна Евгеньевна** — к. м. н., доцент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО Ивановский ГМУ Минздрава России, Иваново, Российская Федерация

*Автор, ответственный за переписку*

e-mail: [tatiana.boga4iova@yandex.ru](mailto:tatiana.boga4iova@yandex.ru)

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

**Калачева Алла Геннадьевна** — к. м. н., доцент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО Ивановский ГМУ Минздрава России, Иваново, Российская Федерация

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

**Tatiana E. Bogacheva** — PhD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pharmacology of the FSBEI HE «Ivanovo SMU» of MOH of Russia, Ivanovo, Russian Federation

*Corresponding autor*

e-mail: [tatiana.boga4iova@yandex.ru](mailto:tatiana.boga4iova@yandex.ru)

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

**Alla G. Kalacheva** — PhD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pharmacology of the FSBEI HE «Ivanovo SMU» of MOH of Russia, Ivanovo, Russian Federation

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

**Громова Ольга Алексеевна** — д. м. н., профессор, в. н. с. ФИЦ ИУ РАН, Москва, Российская Федерация  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>  
РИНЦ SPIN-код: 6317-9833

**Olga A. Gromova** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading researcher FRC CSC RAS, Moscow, Russian Federation  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>  
RSCI SPIN code: 6317-9833

**Торшин Иван Юрьевич** — к. ф-м. н., к. х. н., в. н. с. ФИЦ ИУ РАН, Москва, Российская Федерация  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>  
РИНЦ SPIN-код: 1375-1114

**Ivan Yu. Torshin** — PhD, Cand. Sci. (Physics and Mathematics), Cand. Sci. (Chemistry), Leading researcher FRC CSC RAS, Moscow, Russian Federation  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>  
RSCI SPIN code: 1375-1114

**Гришина Татьяна Романовна** — д. м. н., профессор кафедры фармакологии ФГБОУ ВО ИВГМА Минздрава России, Иваново, Российская Федерация  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-2348-5793>

**Tatiana R. Grishina** — Dr. Sci. (Med.), Professor Associate Professor of the Department of Pharmacology of the FSBEI HE «Ivanovo SMU» of MOH of Russia, Ivanovo, Russian Federation  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-2348-5793>

**Гаранин Алексей Алексеевич** — ассистент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО Ивановский ГМУ Минздрава России, Иваново, Российская Федерация  
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-6673-554X>

**Alexey A. Garanin** — Assistant Professor, Chair of Pharmacology FSBEI HE «Ivanovo SMU» of MOH of Russia, Ivanovo, Russian Federation  
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-6673-554X>

## Список литературы / References

1. Torshin IY, Gromova OA, Ostrenko KS, et al. Lithium Ascorbate as a Promising Neuroprotector: Fundamental and Experimental Studies of an Organic Lithium Salt. *Molecules*. 2022 Mar 30;27(7):2253. doi: 10.3390/molecules27072253.
2. Торшин И.Ю., Сардарян И.С., Громова О.А., и др. Хемореактомное моделирование эффектов аскорбата, никотината, оксидутирата, комената и карбоната лития. *Фармакокинетика и Фармакодинамика*. 2016;(3):47-57. [Torshin IYu, Sardaryan IS, Gromova OA, et al. Chemoreactome modeling the effects of anions of lithium salts ascorbate, nicotinate, hydroxybutyrate komenata and lithium carbonate. *Farmakokinetika i farmakodinamika*. 2016;(3):47-57. (In Russ.)].
3. Назаренко О.А., Демидов В.И., Громова О.А., и др. Сравнительное изучение нейропротекторной активности соединений лития и их влияния на течение экспериментального аллоксанового сахарного диабета у крыс. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2020;(3):40-47. [Nazarenko OA, Demidov VI, Gromova OA, et al. Comparative study of the neuroprotective activity of lithium compounds and their effect on the course of experimental alloxan diabetes mellitus in rats. *Farmakokinetika i farmakodinamika*. 2020;(3):40-47. (In Russ.)]. doi: 10.37489/2587-7836-2020-3-40-47.
4. Богачева Т.Е., Калачева А.Г., Громова О.А., и др. Изучение эффективности препарата Лаеннек при повреждении печени пальмовым маслом у крыс. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2023;(4):23-31. [Bogacheva TE, Kalacheva AG, Gromova OA, et al. Study of the effectiveness of the drug Laenек in case of liver damage by palm oil in rats. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2023;(4):23-31. (In Russ.)]. doi: 10.37489/2587-7836-2023-4-23-31.
5. Zhuo Z, Fang S, Hu Q, et al. Digital gene expression profiling analysis of duodenum transcriptomes in SD rats administered ferrous sulfate or ferrous glycine chelate by gavage. *Sci Rep*. 2016 Nov 30;6:37923. doi: 10.1038/srep37923.

6. Luo G, Xiang L, Xiao L. Acetyl-CoA Deficiency Is Involved in the Regulation of Iron Overload on Lipid Metabolism in Apolipoprotein E Knockout Mice. *Molecules*. 2022 Aug 4;27(15):4966. doi: 10.3390/molecules27154966.
7. Hilton C, Sabaratnam R, Drakesmith H, Karpe F. Iron, glucose and fat metabolism and obesity: an intertwined relationship. *Int J Obes (Lond)*. 2023 Jul;47(7):554-563. doi: 10.1038/s41366-023-01299-0.
8. Jensen T, Abdelmalek MF, Sullivan S, et al. Fructose and sugar: A major mediator of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2018 May;68(5):1063-1075. doi: 10.1016/j.jhep.2018.01.019.
9. Ma J, Sloan M, Fox CS, et al. Sugar-sweetened beverage consumption is associated with abdominal fat partitioning in healthy adults. *J Nutr*. 2014 Aug;144(8):1283-90. doi: 10.3945/jn.113.188599.
10. DiStefano JK. Fructose-mediated effects on gene expression and epigenetic mechanisms associated with NAFLD pathogenesis. *Cell Mol Life Sci*. 2020 Jun;77(11):2079-2090. doi: 10.1007/s00018-019-03390-0. P
11. Vos MB, Lavine JE. Dietary fructose in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2013 Jun;57(6):2525-31. doi: 10.1002/hep.26299.
12. Kanerva N, Sandboge S, Kaartinen NE, et al. Higher fructose intake is inversely associated with risk of nonalcoholic fatty liver disease in older Finnish adults. *Am J Clin Nutr*. 2014 Oct;100(4):1133-8. doi: 10.3945/ajcn.114.086074.
13. Ma J, Fox CS, Jacques PF, et al. Sugar-sweetened beverage, diet soda, and fatty liver disease in the Framingham Heart Study cohorts. *J Hepatol*. 2015 Aug;63(2):462-9. doi: 10.1016/j.jhep.2015.03.032.
14. Шептулина А.Ф., Голубева Ю.А., Драпкина О.М. Фруктоза и ее влияние на обмен веществ и риск развития неалкогольной жировой болезни печени. *Доказательная гастроэнтерология*. 2023;12(1):85-92. [Sheptulina AF, Golubeva YuA, Drapkina OM. Fructose consumption as a risk factor for metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2023;12(1):85-92. (In Russ.)]. doi: 10.17116/dokgastro20231201185.