

УДК 615.362.357:616.36-002-092.9

<https://doi.org/10.32634/0869-8155-2021-353-10-24-26>

Оригинальное исследование/Original research

Лунеков А.М.,  
Понамарев В.С.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины», Санкт-Петербург, ул. Черниговская, д. 5, 196084  
E-mail: a.m.lunegov@mail.ru, psevdopyos@mail.ru

**Ключевые слова:** «Гепатон», желчные кислоты, урсодезоксихолиевая кислота, гепатобилиарная система, токсический гепатит

**Для цитирования:** Понамарев В.С., Лунеков А.М. Влияние препарата на основе вторичных желчных кислот на регенерацию паренхимы печени при моделировании токсического гепатита. *Аграрная наука*. 2021; 353 (10): 24–26.

<https://doi.org/10.32634/0869-8155-2021-353-10-24-26>

**Конфликт интересов отсутствует**

Vladimir S. Ponomarev,  
Aleksandr M. Lunegov

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Saint-Petersburg State University of Veterinary Medicine», St. Petersburg, st. Chernigovskaya, 5, 196084  
E-mail: a.m.lunegov@mail.ru, psevdopyos@mail.ru

**Key words:** “Hepaton”, bile acids, ursodeoxycholic acid, hepatobiliary system, toxic hepatitis

**For citation:** Ponomarev V.S., Lunegov A.M. The effect of a preparation based on secondary bile acids on the regeneration of the liver parenchyma in the modeling of toxic hepatitis. *Agrarian Science*. 2021; 353 (10): 24–26. (In Russ.)

<https://doi.org/10.32634/0869-8155-2021-353-10-24-26>

**There is no conflict of interests**

# Влияние препарата на основе вторичных желчных кислот на регенерацию паренхимы печени при моделировании токсического гепатита

## РЕЗЮМЕ

**Актуальность.** При использовании грызунов в качестве биологических моделей с использованием различных по структуре и механизму гепатотоксикантов отмечено, что восстановление тканей играет решающую роль в определении конечного результата токсичности. Регенерация тканей — сложный процесс, управляемый многоуровневой клеточной передачей сигналов с участием ряда хемокинов, цитокинов, факторов роста и ядерных рецепторов, приводящих к экспрессии промитогенных генов и делению клеток. Восстановление тканей также включает в себя регенерацию внеклеточного матрикса печени и ангиогенеза, процессы, необходимые для полного восстановления структуры и функции печени. Стимулирование тканей печени посредством фармакокоррекции имеет решающее значение для восстановления после токсического повреждения.

**Методы.** Исследование проводилось на базе Санкт-Петербургского государственного университета ветеринарной медицины в течение 21 дня. В опыте были использованы две группы белых нелинейных крыс по девять животных в каждой группе. При моделировании токсического гепатита и дальнейшей фармакокоррекции, способствующей регенерации паренхимы печени, применяли препарат «Гепатон» на основе вторичных желчных кислот (терапевтическая дозировка для крыс — 0,5 мг/кг, продолжительность фармакокоррекции — 21 день).

**Результаты.** Через 21 день подопытные животные эвтаназировались согласно принципам биоэтики, после чего проводилось гистологическое исследование печени. На гистологических срезах печени животных второй подопытной группы препарат «Гепатон» достоверно положительно влиял на регенеративные способности паренхимы печени. Основываясь как на экспериментальных, так и на данных из научной литературы, можно сделать вывод, что препараты на основе желчных кислот имеют в перспективе крайне широкий спектр применения для фармакокоррекции различных патологий гепатобилиарной системы.

## The effect of a preparation based on secondary bile acids on the regeneration of the liver parenchyma in the modeling of toxic hepatitis

### ABSTRACT

**Relevance.** When using rodents as biological models using hepatotoxicants of different structure and mechanism, it was noted that tissue repair plays a decisive role in determining the final result of toxicity. Tissue regeneration is a complex process driven by multilevel cellular signaling involving a number of chemokines, cytokines, growth factors and nuclear receptors leading to the expression of promitogenic genes and cell division. Tissue repair also includes regeneration of the liver's extracellular matrix and angiogenesis, processes required to completely restore the structure and function of the liver. Stimulating liver tissue through pharmacological correction is critical for recovery from toxic damage.

**Methods.** The study was conducted on the basis of the St. Petersburg State University of Veterinary Medicine for 21 days. Two groups of white nonlinear rats, nine animals in each group, were used in the experiment. When modeling toxic hepatitis and further pharmacological correction promoting the regeneration of the liver parenchyma the drug “Hepaton” was used based on secondary bile acids (therapeutic dosage for rats — 0.5 mg/kg, duration of pharmacological correction — 21 days).

**Results.** After 21 days, the experimental animals were euthanized according to the principles of bioethics, after which a histological examination of the liver was carried out. On histological sections of the liver of animals of the second experimental group the drug “Hepaton” reliably positively influenced the regenerative abilities of the liver parenchyma. Based on both experimental and data from the scientific literature, it can be concluded that drugs based on bile acids have an extremely wide range of applications in the future for pharmacological correction of various pathologies of the hepatobiliary system.

Поступила: 20 сентября  
После доработки: 22 сентября  
Принята к публикации: 25 сентября

Received: 20 September  
Revised: 22 September  
Accepted: 25 September

## Введение

Восстановление тканей (регенерация) — это динамическая компенсаторная реакция клеточной пролиферации, стимулируемая с целью преодоления острой токсичности и восстановления структуры и функции органов или тканей [4]. При использовании грызунов в качестве биологических моделей с использованием различных по структуре и механизму гепатотоксикантов отмечено, что восстановление тканей играет решающую роль в определении конечного результата токсичности. Регенерация тканей — сложный процесс, управляемый многоуровневой клеточной передачей сигналов с участием ряда хемокинов, цитокинов, факторов роста и ядерных рецепторов, приводящих к экспрессии промитогенных генов и делению клеток. Восстановление тканей также включает в себя регенерацию внеклеточного матрикса печени и ангиогенеза, процессы, необходимые для полного восстановления структуры и функции печени.

Быстрое и адекватное стимулирование тканей посредством фармакокоррекции имеет решающее значение для восстановления после токсического повреждения. Одним из эффективных фармакологических средств для коррекции патологий гепатобилиарной системы являются желчные кислоты.

Желчные кислоты являются нормальными компонентами просветного содержимого желудочно-кишечного тракта, где они обеспечивают всасывание липидов, холестерина и жирорастворимых витаминов. По сути они действуют как физиологический детергент и регулятор гомеостаза эпителия кишечника в желудочно-кишечном тракте. Так, урсодезоксихолевая кислота (UCDA) все чаще используется для лечения холестатических заболеваний печени. Экспериментальные данные свидетельствуют о таких механизмах действия, как защита холангиоцитов от цитотоксичности гидрофобных желчных кислот, обусловленная модуляцией состава смешанных мицелл, богатых фосфолипидами, снижение цитотоксичности желчных кислот желчи и, возможно, снижение концентрации гидрофобных желчных кислот в холангиоцитах; защита гепатоцитов от апоптоза, индуцированного желчными кислотами, включающая ингибирование перехода проницаемости митохондриальной мембраны и пр. [7, 8, 9, 10].

Основная цель данного исследования — оценить влияние препарата «Гепатон» [6] на основе вторичных желчных кислот на регенерацию паренхимы печени при моделировании токсического гепатита.

## Методика

Данная научно-исследовательская работа была выполнена в виварии ФГБОУ ВО СПбГУВМ.

Для исследований использовались белые нелинейные крысы из питомника РАМН «Рапполово» Ленинградской области. Возраст крыс — от 3 до 5 месяцев, масса тела — 180–220 г.

Перед исследованием все животные были подвергнуты профилактическому карантинированию. Длительность карантинирования (акклиматизационного периода) для всех животных составляла 7 дней. В течение карантина проводили ежедневный осмотр каждого животного (поведение и общее состояние), дважды в день животных наблюдали в клетках (заболеваемость и смертность). Перед началом исследования животные, отвечающие критериям включения в эксперимент, были распределены в группы по принципу аналогов.

В помещении содержания животных поддерживались следующие условия окружающей среды: темпе-

ратура окружающего воздуха 18–24 °С; относительная влажность 50–60%; автоматическая смена 12-часового светового периода (06.00–18.00 — день, 18.00–06.00 — ночь); 100%-ное вентилирование без рециркуляции со сменой воздуха 7–12 объемов комнаты в час.

Крысы содержались в поликарбонатных клетках на подстилке площадью 2150 см<sup>2</sup> по три животных на клетку. В качестве подстилки использовались опилки деревьев хвойных пород, стерилизованные в сушильном шкафу. Для кормления животных использовался комбикорм полнорационный для лабораторных животных ЛБК-120 (Тосненский комбикормовый завод), соответствующий ГОСТ 34566-2019. Профильтрованная водопроводная вода давалась в стандартных автоклавированных питьевых бутылочках.

Для оценки влияния препарата «Гепатон» на основе вторичных желчных кислот на регенерацию паренхимы печени при моделировании токсического гепатита использовалось вышеуказанное лекарственное средство (терапевтическая дозировка для крыс — 0,5 мг/кг, продолжительность фармакокоррекции — 21 день). Токсический гепатит индуцировался применением 1,2-дихлорэтана [1, 5] в течение 7 дней в стандартных дозировках. По окончании затравки животных первая подопытная группа ( $n = 9$ ) служила контролем, второй подопытной группе (далее опытная,  $n = 9$ ) назначили фармакокоррекцию токсического гепатита. Через 21 день подопытные животные эвтаназировались согласно принципам биоэтики, после чего проводилось гистологическое исследование печени [2, 3].

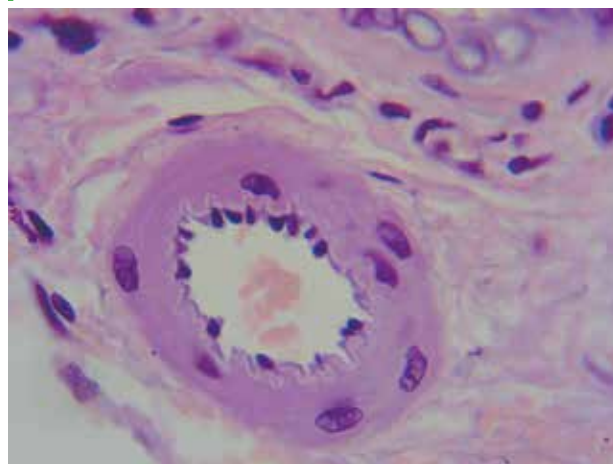
Статистическая обработка гистологических исследований проводилась с использованием информационно-компьютерной программы ImageJ.

## Результаты

В гистологических срезах печени крыс контрольной группы наблюдается выраженное капиллярное полнокровие с эритростазами. Центральные вены и портальные тракты имеют различную степень кровенаполнения (от умеренного до выраженного полнокровия). Часть гепатоцитов находится в состоянии белковой зернистой и мелко- и крупнокапельной жировой дистрофии. Балочно-радиарное строение долек стирается на фоне мостовидных некрозов. В строме умеренная лимфоцитарная инфильтрация. Капсула печени не утолщена (рис. 1).

**Рис. 1.** Гистологическая картина крыс контрольной группы ( $n = 9$ ), окраска гематоксилин и эозин, увеличение окуляра —  $\times 100$

**Fig. 1.** Histological picture of rats of the control group ( $n = 9$ ), staining with hematoxylin and eosin, magnification of the eyepiece —  $\times 100$



В гистологических срезах опытной группы наблюдается неравномерно выраженное капиллярно-венозное полнокровие с эритростазами; полнокровие центральных вен и вен портальных трактов. Балочно-радиарное строение печеночных долек начинает стираться. В строении ряда печеночных долек очаговая умеренная лимфогистиоцитарная инфильтрация с единичными сегментоядерными лейкоцитами. Некоторые гепатоциты в состоянии белковой зернистой дистрофии. Капсула печени не утолщена.

Таким образом, препарат на основе желчных кислот («Гепатон») достоверно положительно влияет на регенеративные способности паренхимы печени.

### Выводы

Основываясь как на экспериментальных, так и на данных из научной литературы, можно сделать вывод, что препараты на основе желчных кислот имеют в перспективе крайне широкий спектр применения для фармакокоррекции различных патологий гепатобилиарной системы.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

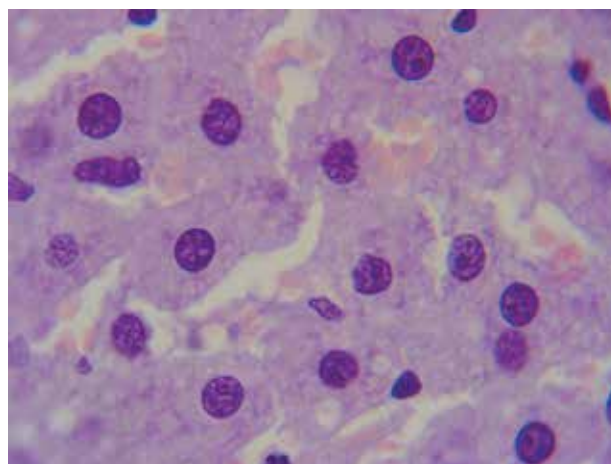
1. Биохимические показатели крови экспериментальных животных при лечении препаратом "Гепатон" и препаратами сравнения токсического поражения печени, вызванного дихлорэтаном / В. С. Понамарев, Н. Л. Андреева, Е. С. Королева, А. В. Кострова // Биотехнология: взгляд в будущее, Ставрополь, 16 апреля 2020 года. – Ставрополь: Ставропольский государственный медицинский университет, 2020. – С. 19-21. [Biochemical parameters of the blood of experimental animals treated with the drug "Hepaton" and drugs for comparison of toxic liver damage caused by dichloroethane / V. S. Ponomarev, N. L. Andreeva, E. S. Koroleva, A. V. Kostrova // Biotechnology: a look into future, Stavropol, April 16, 2020. – Stavropol: Stavropol State Medical University, 2020. – S. 19-21. (In Russ.)]
2. Влияние гипоксена на гистологические изменения в печени белых крыс при использовании модели токсического гепатита / А. А. Резниченко, Л. В. Резниченко, А. В. Косов, Е. Н. Рябцева // Международный вестник ветеринарии. – 2020. – № 4. – С. 175-180. – DOI 10.17238/ISSN2072-2419.2020.4. [The influence of hypoxene on histological changes in the liver of white rats using a model of toxic hepatitis / AA Reznichenko, LV Reznichenko, AV Kosov, EN Ryabtseva // International veterinary bulletin. – 2020. – No. 4. – S. 175-180. (In Russ.)] DOI 10.17238 / ISSN2072-2419.2020.4.
3. Микроструктура печени мышей на фоне введения различных доз премикса ActiveMix / Д. С. Берестов, А. В. Шишкин, Е. И. Трошин [и др.] // Международный вестник ветеринарии. – 2018. – № 4. – С. 129-134. [The microstructure of the liver of mice against the background of the introduction of various doses of the ActiveMix premix / DS Berestov, AV Shishkin, EI Troshin [and others] // International veterinary bulletin. – 2018. – No. 4. – P. 129-134. (In Russ.)]
4. Мурашкина, М. А. Патоморфологические изменения печени при лекарственных гепатитах у собак / М. А. Мурашкина, А. Н. Шинкаренко // Международный вестник ветеринарии. – 2019. – № 1. – С. 113-117. [Murashkina, MA Pathomorphological changes in the liver in drug hepatitis in dogs / MA Murashkina, AN Shinkarenko // International veterinary bulletin. – 2019. – No. 1. – P. 113-117. (In Russ.)]
5. Понамарев, В. С. Влияние дихлорэтана и фенацетина на уровень белка в крови лабораторных животных при экспериментальном токсическом поражении печени / В. С. Понамарев, К. Ф. Зенков // Знания молодых для развития ветеринарной медицины и АПК страны : Материалы международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых, Санкт-Петербург, 19–20 ноября 2020 года. – Санкт-Петербург: Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины, 2020. – С. 272-273. [Ponomarev, V.S. Effect of dichloroethane and phenacetin on the level of protein in the blood of laboratory animals with experimental toxic liver damage / V.S.Ponomarev, K.F. students, graduate students and young scientists, St. Petersburg, November 19–20, 2020. – Saint Petersburg: Saint Petersburg State University of Veterinary Medicine, 2020. – P. 272-273. (In Russ.)]
6. Понамарев, В. С. Влияние препарата "Гепатон" на реакции перекисного окисления липидов / В. С. Понамарев, О. С. Попова // Международный вестник ветеринарии. – 2020. – № 2. – С. 112-115. – DOI 10.17238/ISSN2072-2419.2020.2.112. [Ponomarev, V. S. The effect of the drug "Hepaton" on the reaction of lipid peroxidation / V. S. Ponomarev, O. S. Popova // International veterinary bulletin. – 2020. – No. 2. – P. 112-115. In Russ.] DOI 10.17238 / ISSN2072-2419.2020.2.112.
7. El-Sherbiny, G. A. Role of ursodeoxycholic acid in prevention of hepatotoxicity caused by amoxicillin-clavulanic acid in rats / G. A. El-Sherbiny, A. Taye, I. T. Abdel-Raheem // Annals of hepatology : official journal of the Mexican Association of Hepatology. – 2009. – Vol. 8. – No 2. – P. 134-140. – DOI 10.1016/s1665-2681(19)31792-2.
8. Formulation of perspective hepatoprotector polymeric forms based on silybin and ursodeoxycholic acid / O. G. Tereshchenko, E. D. Nikolskaya, O. A. Zhunina [et al.] // Russian Chemical Bulletin. – 2018. – Vol. 67. – No 12. – P. 2290-2296. – DOI 10.1007/s11172-018-2372-4.
9. Protective effects of norursodeoxycholic acid versus ursodeoxycholic acid on thioacetamide-induced rat liver fibrosis / V. U. Buko, O. Y. Lukivskaya, E. E. Naruta [et al.] // Journal of Clinical and Experimental Hepatology. – 2014. – Vol. 4. – No 4. – P. 293-301. – DOI 10.1016/j.jceh.2014.02.001.
10. The use of ferrous succinate in combination with vitamins A and E for the prevention of toxic liver dystrophy in piglets / S. Y. Smolentsev, A. V. Onegov, L. V. Holodova [et al.] // Systematic Reviews in Pharmacy. – 2020. – Vol. 11. – No 11. – P. 273-280. – DOI 10.31838/srp.2020.11.40.

### ОБ АВТОРАХ:

**Лунегов Александр Михайлович**, кандидат ветеринарных наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии и токсикологии  
**Понамарёв Владимир Сергеевич**, ассистент кафедры фармакологии и токсикологии

**Рис. 2.** Гистологическая картина крыс опытной группы (n = 10), окраска гематоксилин и эозин, увеличение окуляра — ×100

**Fig. 2.** Histological picture of rats of the experimental group (n = 10), staining with hematoxylin and eosin, magnification of the eyepiece — ×100



6. Понамарев, В. С. Влияние препарата "Гепатон" на реакции перекисного окисления липидов / В. С. Понамарев, О. С. Попова // Международный вестник ветеринарии. – 2020. – № 2. – С. 112-115. – DOI 10.17238/ISSN2072-2419.2020.2.112. [Ponomarev, V. S. The effect of the drug "Hepaton" on the reaction of lipid peroxidation / V. S. Ponomarev, O. S. Popova // International veterinary bulletin. – 2020. – No. 2. – P. 112-115. In Russ.] DOI 10.17238 / ISSN2072-2419.2020.2.112.
7. El-Sherbiny, G. A. Role of ursodeoxycholic acid in prevention of hepatotoxicity caused by amoxicillin-clavulanic acid in rats / G. A. El-Sherbiny, A. Taye, I. T. Abdel-Raheem // Annals of hepatology : official journal of the Mexican Association of Hepatology. – 2009. – Vol. 8. – No 2. – P. 134-140. – DOI 10.1016/s1665-2681(19)31792-2.
8. Formulation of perspective hepatoprotector polymeric forms based on silybin and ursodeoxycholic acid / O. G. Tereshchenko, E. D. Nikolskaya, O. A. Zhunina [et al.] // Russian Chemical Bulletin. – 2018. – Vol. 67. – No 12. – P. 2290-2296. – DOI 10.1007/s11172-018-2372-4.
9. Protective effects of norursodeoxycholic acid versus ursodeoxycholic acid on thioacetamide-induced rat liver fibrosis / V. U. Buko, O. Y. Lukivskaya, E. E. Naruta [et al.] // Journal of Clinical and Experimental Hepatology. – 2014. – Vol. 4. – No 4. – P. 293-301. – DOI 10.1016/j.jceh.2014.02.001.
10. The use of ferrous succinate in combination with vitamins A and E for the prevention of toxic liver dystrophy in piglets / S. Y. Smolentsev, A. V. Onegov, L. V. Holodova [et al.] // Systematic Reviews in Pharmacy. – 2020. – Vol. 11. – No 11. – P. 273-280. – DOI 10.31838/srp.2020.11.40.

### ABOUT THE AUTHORS:

**Lunegov Aleksandr Mikhailovich**, Candidate of Veterinary Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Pharmacology and Toxicology  
**Ponomarev Vladimir Sergeevich**, Assistant of the Department of Pharmacology and Toxicology