

© Коллектив авторов, 2024

УДК 615.015:615.244:615.322

Бабенко А.Н., Крепкова Л.В., Лемясева С.В., Кузина О.С., Боровкова М.В.**Гепатопротекторное действие цикория обыкновенного (*Cichorium intybus* L.) при интоксикации крыс сулемой**ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений»,
117216, Москва, Россия, ул. Грина, д. 7

Химическое загрязнение среды обитания создает серьезную угрозу здоровью населения, приводит к росту заболеваемости, в том числе к увеличению заболеваний гепатобилиарной системы. Заболевания печени, тяжесть их течения требуют комплексного решения указанной проблемы и создания новых эффективных лекарственных средств. Особое внимание уделяется лекарственным препаратам растительного происхождения, обладающим комплексным профилактическим и терапевтическим потенциалом. **Цель исследования** – оценка гепатопротекторного действия цикория обыкновенного травы экстракта сухого (ЦОТЭС) на модели острой сулемовой интоксикации крыс.

Методика. Исследование выполнено на самцах крыс Wistar. Модель острого токсического поражения печени вызывали однократным подкожным введением сулемы в дозе 3 мг/кг. ЦОТЭС вводили в желудок крысам за 1 ч до инъекции сулемы и в последующие 20 дней в дозах 100 и 500 мг/кг. Гепатопротектор Силимар® вводили по той же схеме в терапевтической дозе 100 мг/кг. На 21 день опыта регистрировали интегральные показатели здоровья экспериментальных животных, брали пробы периферической крови для определения биохимических показателей. В конце эксперимента проводили патогистологические исследования печени крыс. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью лицензионной программы Statistica version 13 (TIBCO Software Inc, США).

Результаты. Исследование на крысах с экспериментальной моделью острой интоксикации печени сулемой показало, что исследуемый экстракт проявлял гепатопротекторное действие в дозах 100 и 500 мг/кг, снижая их гибель и токсическое действие на печень, нормализуя биохимические и морфологические показатели. По степени выраженности гепатозащитного действия на указанной модели патологии печени ЦОТЭС в указанных дозах соответствовал силимару, широко применяемому в настоящее время в медицинской практике гепатопротектору.

Заключение. Исследование впервые раскрыло новые аспекты фармакологической активности ЦОТЭС, которые проявлялись в его антиоксидантном действии. Результаты исследования послужили основанием для создания на основе изученного экстракта нового лекарственного препарата для лечения заболеваний печени различной этиологии, в том числе, вызванных интоксикацией солями тяжелых металлов.

Ключевые слова: *Cichorium intybus* L.; сухой экстракт; модель острой интоксикации крыс; хлорид ртути (II).

Для цитирования: Бабенко А.Н., Крепкова Л.В., Лемясева С.В., Кузина О.С., Боровкова М.В. Гепатопротекторное действие цикория обыкновенного (*Cichorium intybus* L.) при интоксикации крыс сулемой. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2024; 68(3): 75-84.

DOI: 10.25557/0031-2991.2024.03.75-84

Участие авторов: концепция и дизайн исследования, написание текста – Бабенко А.Н., Крепкова Л.В.; сбор и статистическая обработка материала – Бабенко А.Н., Крепкова Л.В., Лемясева С.В., Боровкова М.В., Кузина О.С.; подготовка иллюстративного материала – Бабенко А.Н., Крепкова Л.В. Утверждение окончательного варианта статьи – все соавторы.

Для корреспонденции: Бабенко Александра Николаевна, e-mail: alexandra.mogileva@gmail.com

Финансирование. Исследования выполнены по теме «Направленный скрининг, оценка фармакологической активности и безопасности биологически активных веществ и фармацевтических композиций на их основе» (шифр темы FGUU-2022-0010).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 15.04.2024

Принята к печати 29.08.2024

Опубликована 27.09.2024

Babenko A.N., Krepkova L.V., Lemyaseva S.V., Kuzina O.S., Borovkova M.V.

Hepatoprotective effect of chicory (*Cichorium intybus* L.) in rat intoxication with mercury (II) chloride

All-Russian Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants
Grina St. 7, Bld.1, Moscow 117216, Russian Federation

Chemical pollution of the environment poses a serious threat to public health, leads to an increase in morbidity, including an increase in diseases of the hepatobiliary system. Liver diseases and the severity of their course require a comprehensive solution to this problem and the creation of new effective medicines. Special attention is paid to herbal medicines with comprehensive preventive and therapeutic potential. **The aim** of the study was to evaluate the hepatoprotective effect of the dry extract of aerial part of chicory on a model of acute intoxication in rats with mercury (II) chloride.

Methods. The study was performed on male Wistar rats. A model of acute toxic liver damage was caused by a single subcutaneous injection of mercury (II) chloride at a dose of 3 mg / kg. The dry extract of chicory was administered into the stomach of rats 1 hour before injection of mercury (II) chloride and in the following 20 days at doses of 100 and 500 mg / kg. The hepatoprotector Silimar® was administered according to the same scheme at a therapeutic dose of 100 mg /kg. On the 21st day of the experiment, integral health indicators of experimental animals were recorded, peripheral blood samples were taken to determine biochemical parameters. At the end of the experiment, pathohistological studies of the rat liver were performed. Statistical processing of the obtained results was carried out using the licensed program Statistica version 13 (TIBCO Software Inc, USA).

Results. A study on rats with an experimental model of acute liver intoxication with mercury (II) chloride showed that the studied extract showed hepatoprotective effect at doses of 100 and 500 mg/kg, reducing their death and toxic effect on the liver, normalizing biochemical and morphological parameters. According to the degree of severity of the hepatoprotective effect on the specified model of liver pathology, the dry extract of chicory in these doses corresponded to Silimar®, a hepatoprotector currently widely used in medical practice.

Conclusion. The study revealed for the first time new aspects of the pharmacological activity of the dry extract of chicory, which were manifested in its antitoxic effect. The results of the study served as the basis for the creation of a new medicine based on the studied extract for the treatment of liver diseases of various etiologies, including those caused by intoxication with heavy metal salts.

Keywords: *Cichorium intybus* L.; dry extract; rat acute intoxication model; mercury (II) chloride

For citation: Babenko A.N., Krepkova L.V., Lemyaseva S.V., Kuzina O.S., Borovkova M.V. Hepatoprotective effect of chicory (*Cichorium intybus* L.) in rat intoxication with mercury (II) chloride. *Patologicheskaya Fiziologiya Eksperimental'naya terapiya. (Pathological physiology and experimental therapy, Russian Journal)*. 2024; 68(3): 75-84. (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2024.03.75-84

Author's contribution: Babenko A.N., Krepkova L.V. – the concept and design of the study, writing the text; Babenko A.N., Krepkova L.V., Lemyaseva S.V., Borovkova M.V., Kuzina O.S. – collection and statistical processing of the material; Babenko A.N. Krepkova L.V. – preparation of illustrative material; Babenko A.N., Krepkova L.V., Lemyaseva S.V., Borovkova M.V., Kuzina O.S. – approval of the final version of the article.

For correspondence: **Alexandra N. Babenko**, Ph.D. (Biol) senior researcher at the department of toxicology, All-Russian Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants, Moscow, Russian Federation, e-mail: alexandra.mogileva@gmail.com

Information about the authors:

Babenko A.N., <https://orcid.org/0000-0001-9629-5525>

Krepkova L.V., <https://orcid.org/0000-0002-3580-336X>

Lemyaseva S.V., <https://orcid.org/0000-0003-0369-2842>

Kuzina O.S., <https://orcid.org/0000-0001-8787-8390>

Borovkova M.V., <https://orcid.org/0000-0002-3568-6407>

Financing. The studies were carried out on the topic "Targeted screening, evaluation of pharmacological activity and safety of biologically active substances and pharmaceutical compositions based on them" (topic code FGUU-2022-0010).

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 15.04.2024

Accepted 29.08.2024

Published 27.09.2024

Введение

В настоящее время развитие химической промышленности, внедрение новых технологий во многие отрасли народного хозяйства и в сферу быта, сопровождается химическим загрязнением среды обитания,

создает серьезную угрозу здоровью населения, что приводит к росту заболеваемости, в том числе к увеличению заболеваний гепатобилиарной системы и ухудшению качества жизни населения [1, 2]. К таким хи-

мическим веществам относятся химические добавки к пищевым продуктам, лекарственные средства, ядохимикаты (инсектициды, пестициды, гербициды), препараты бытового назначения (краски, лаки, растворители, синтетические моющие средства), тиоловые яды – ртуть, свинец, мышьяк, кадмий и другое [3–7].

Установлено, что доля факторов окружающей среды в возникновении заболеваний гепатобилиарной системы может составлять от 14 до 36%. Так, у населения, проживающего в экологически неблагополучных районах, вероятность появления заболеваний печени в 3–4 раза выше, чем у населения, проживающего на экологически безопасных территориях [8].

Заболевания печени, тяжесть их течения требуют комплексного решения указанной проблемы и обуславливают её актуальность. Среди медикаментозных средств лечения патологии печени особое внимание уделяется лекарственным препаратам, обладающим комплексным профилактическим и терапевтическим потенциалом, позволяющим снизить риск их возникновения и осуществить эффективную терапию. К таким средствам относятся препараты природного происхождения, в том числе, созданные на основе лекарственного растительного сырья, которые используются для этих целей во всем мире. В последние годы они приобрели большое значение и популярность благодаря своей безопасности, эффективности и экономичности [9–14].

Большинство применяющихся в настоящее время в медицинской практике растительных лекарственных средств в своем составе содержат разнообразные химические вещества, такие как флавоноиды, кумарины, гидроксикоричные и органические кислоты и другие, для которых характерно наличие антиоксидантных, гепатопротекторных, гиполлипидемических, иммуномодулирующих, гипогликемических, антибактериальных, противовоспалительных свойств. Это обуславливает их высокую терапевтическую эффективность при лечении заболеваний печени, включая токсические гепатиты [10–17]. Перспективным лекарственным сырьем для создания таких лекарственных средств является цикорий обыкновенный (*Cichorium intybus* L.) семейства Астровые (Asteraceae), биологически активные вещества которого обуславливают широкий спектр его фармакологической активности [18–23]. В ФГБНУ ВИЛАР из травы цикория обыкновенного получен сухой экстракт, который в экспериментах *in vitro* и *in vivo* проявлял антиоксидантные, иммуномодулирующие, гиполлипидемические и гепатопротекторные свойства [24–27], однако его применение для восстановления функций печени при острых инток-

сикациях тяжелыми металлами, в том числе ртутью, изучено не было. **Цель исследования** – изучение гепатопротекторного действия цикория обыкновенного травы экстракта сухого (ЦОТЭС) на модели острой сулемовой интоксикации крыс для создания на основе изученного экстракта лекарственного препарата.

Методика

Очищенный сухой экстракт получен из травы цикория обыкновенного, собранной в Рязанской области в 2019 г. Экстракцию проводили 70% этанолом при температуре $50 \pm 5^\circ\text{C}$ при постоянном перемешивании. Лиофильные соединения очищали путем обработки концентрированного экстракта дихлорэтаном (Chemical Point UG, Германия). Полученный экстракт стандартизировали по сумме фенольных соединений, количество которых составило $(9,20 \pm 0,46)\%$, в пересчете на цикориевую кислоту [24]. В ЦОТЭС идентифицированы основные действующие вещества: гидроксикоричные кислоты (цикориевая – $(2,90 \pm 0,09)\%$, хлорогеновая – $(1,77 \pm 0,06)\%$, кафтаровая – $(0,20 \pm 0,01)\%$) и оксикумарины (цикорин – $(1,44 \pm 0,05)\%$, эскулетин – $(0,44 \pm 0,14)\%$) [24].

Исследования выполнены на 70 крысах Wistar (самцы), масса тела 180–200 г в соответствии с «Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств» (2012). Содержание, кормление и уход за животными проводили в соответствии с Европейской конвенцией об охране позвоночных животных, используемых для экспериментов и в других научных целях (ETS № 123) (Страсбург, 1986) и Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях. План исследования был одобрен Комиссией по биоэтике Института (Протокол № 27 от 18.05.2020 г.).

Модель острого токсического поражения печени крыс вызывали однократным подкожным введением сулемы в дозе 3 мг/кг [13]. При остром отравлении солями тяжелых металлов клиническая картина характеризуется преимущественно признаками поражения печени с типичными проявлениями токсического гепатита. При воздействии ртути и её неорганических соединений, в том числе сулемы, острая интоксикация развивается быстро, а патогенез повреждения связан с блокадой функционально активных сульфгидрильных (SH) групп ферментов. Гепатотоксическое действие сулемы вызывает изменения биохимических показателей крови, а именно увеличение активности «печеночных» ферментов (аланин- и аспартаттрансаминазы, щелочная фосфатаза), нарушение липидного, белкового и минераль-

ного обменов, что приводит к функциональным нарушениям печени, ее паренхимы. Под действием сулемы формируются выраженные гистологические изменения гепатоцитов, что приводит к гибели клеток посредством как апоптоза, так и аутофагии [28, 29].

Экспериментальные животные были разделены на 5 групп случайно по 14 крыс в каждой: I группа – интактный контроль, используемый для оценки токсического действия сулемы; животным II группы (модель патологии) однократно вводили подкожно (п/к) сулему в дозе 3 мг/кг; III и IV группы за 1 час до введения сулемы и в последующие 20 дней получали в желудок ЦОТ-ЭС в виде водных растворов в дозах 100 и 500 мг/кг; V группа за 1 час до введения сулемы и в последующие 20 дней получала в желудок отечественный растительный гепатопротектор Силимар® (АО «Фармцентр ВИЛАР», Россия) в терапевтической дозе 100 мг/кг.

На протяжении эксперимента регистрировали основные интегральные показатели экспериментальных животных: общее состояние, поведение, динамику массы тела, гибель. На 21-е сут опыта определяли показатели клинической биохимии сыворотки крови: общий белок, общий холестерин, триглицериды, глюкоза, общий билирубин, активность аланин- и аспартатаминотрансфераз (АЛТ, АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) на автоматическом биохимическом анализаторе крови URIT-8030 фирмы Urit Medical Electronic (Китай), при помощи наборов фирмы Human, Германия. В конце эксперимента животные были подвергнуты эвтаназии в CO₂ – камере, у них определяли коэффициенты массы печени с ее патогистологической оценкой при окра-

шивании срезов гематоксилином и эозином и исследовании световой микроскопией при увеличении ×100.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью лицензионной программы Statistica version 13 (TIBCO Software Inc, США). Предварительно оценивали характер распределения с помощью критерия Колмогорова-Смирнова, который показал, что данный цифровой материал подчиняется закону нормального распределения. Результаты выражены в виде средних значений и стандартных ошибок среднего (M, SEM). Статистический анализ различий между группами проводили с использованием дисперсионного анализа для связанных групп – repeated measures ANOVA. Во всех случаях различия принимали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Введение сулемы крысам II группы вызывало нарушение общего состояния животных: у них наблюдали гиподинамию, снижение динамики массы тела на 15% в течение первых 10 дней и гибель 2 (14%) крыс в группе. Под влиянием сулемы развивалось токсическое повреждение печени, характерное для острого отравления крыс этим гепатотропным ядом, нарушение ее функционального состояния, которое характеризовалось статистически значимым увеличением в сыворотке крови крыс уровня общего белка, глюкозы, общего холестерина, триглицеридов и активности индикаторных и экскреторных ферментов печени: АЛТ и АСТ, ЩФ, ГГТ (табл. 1). У животных этой группы отмечали увеличение массы печени и гиалиново-капельную дистрофию гепатоцитов (рис. 1).

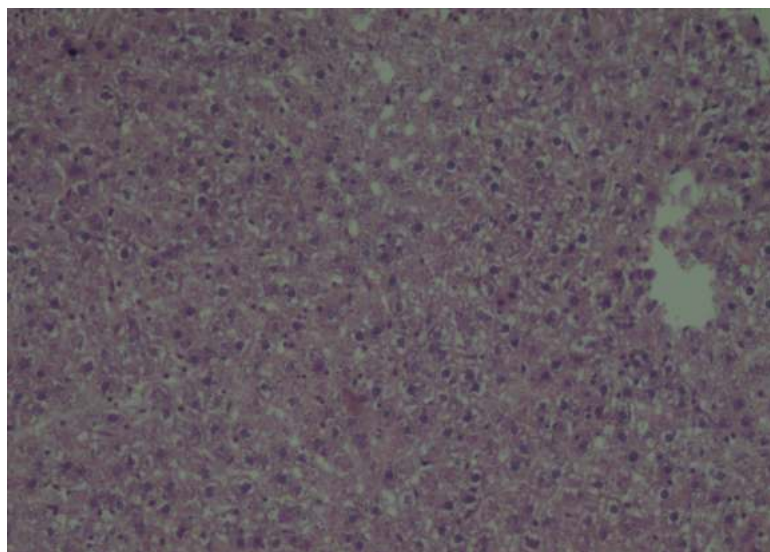


Рис. 1. Морфологическая картина печени крыс при интоксикации сулемой. Окраска гематоксилином и эозином, ×100.

Fig. 1. Morphological structure of rat liver in case of intoxication with mercury (II) chloride. Staining with hematoxylin/eosin, ×100.

20-дневное введение ЦОТЭС в желудок крысам в обеих испытанных дозах улучшало общее состояние животных, их внешний вид, снижало гибель до 7%, повышало их двигательную активность, способствовало сохранению массы тела (снижение исследуемого показателя составило 8-11% по сравнению с контролем) (рис. 2).

У крыс, получавших на фоне острой интоксикации сулемой ЦОТЭС в дозах 100 и 500 мг/кг, отмечали нормализацию биохимических показателей сыворотки крови, характеризующих белковый, липидный и углеводный обмен в печени, которые к концу эксперимента соответствовали аналогичным показателям в контроле (табл. 1).

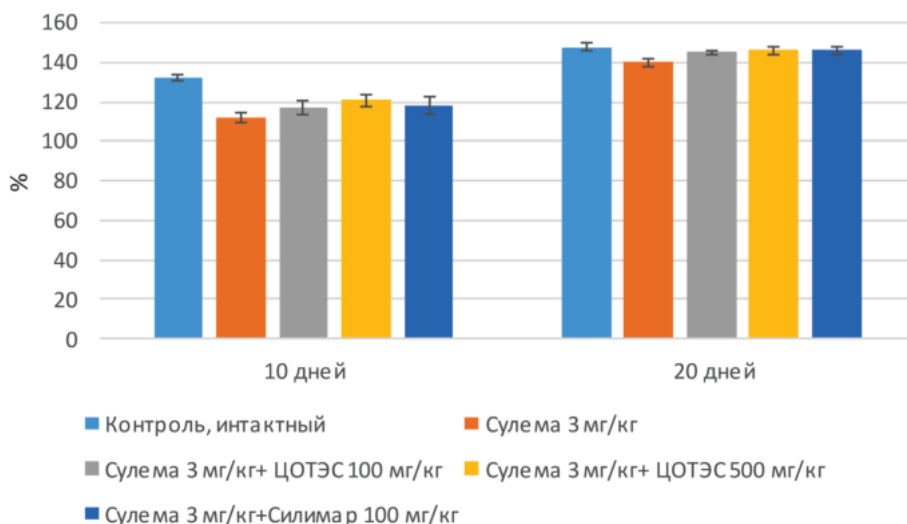


Рис. 2. Динамика массы тела крыс (в % к исходной), получавших ЦОТЭС (M+ m).

Fig. 2. Dynamics of body weight of rats (in % of baseline) treated with the dry extract of chicory (M+m).

Таблица 1/ Table 1

Биохимические показатели крови крыс-самцов, сулемовая модель (M±m)

Biochemical blood parameters of male rats, mercury (II) chloride model (M±m)

Группа животных Animal Group (n=10)	Общий белок, г/л Total protein, (g/l)	Триглицериды, ммоль/л Triglycerides, (mmol/l)	Холестерин, общий, ммоль/л Cholesterol, total (mmol/l)	Билирубин, общий, мкмоль/л Bilirubin total, (μmol/l)	Глюкоза, ммоль/л Glucose, (mmol/l)
I. Контроль интактные Control Intact	74,7±1,0	0,98±0,11	1,72±0,04	4,9±0,2	7,04±0,17
II. Сулема, 3 мг/кг mercury (II) chloride, 3 mg/kg	83,7±1,1*	1,55±0,12*	2,80±0,08*	7,8±0,1*	9,01±0,16*
III. Сулема + ЦОТЭС, 100 мг/кг mercury (II) chloride+ chicory extract 100 mg/kg	75,3±0,7 ⁺	1,22±0,15 ⁺	2,12±0,08 ⁺	4,6±0,1 ⁺	7,24±0,14 ⁺
IV. Сулема + ЦОТЭС, 500 мг/кг mercury (II) chloride+ chicory extract 500 mg/kg	76,3±0,9 ⁺	1,16±0,15 ⁺	1,81±0,05 ⁺	4,8±0,1 ⁺	7,47±0,13 ⁺
V. Сулема + Силимар®, 100 мг/кг mercury (II) chloride+ Silimar® 100 mg/kg	75,3±1,1 ⁺	1,02±0,16 ⁺	1,89±0,07 ⁺	4,7±0,2 ⁺	7,42±0,18 ⁺

Примечание. * p<0,05 по сравнению с контрольной группой, + p<0,05 – относительно значений II группы в тот же срок наблюдения.

Note. * p<0.05 compared to the control group, + p<0.05 – relative to the values of group II at the same follow-up period.

Введение ЦОТЭС крыс III и IV групп в течение 20 дней предотвращало резкое повышение активности ферментов сыворотки крови, характеризующих функциональное состояние печени, и способствовало их более быстрой нормализации. Следует отметить, что статистически значимых различий между указанными показателями в этих группах выявлено не было ($p > 0,05$) (табл. 2).

Оценивая полученные результаты, можно утверждать, что введение ЦОТЭС в изученных дозах, вызывало у животных аналогичные изменения интегральных и биохимических показателей, в том числе активности ферментов сыворотки крови, что и у крыс, после введения Силимара в дозе 100 мг/кг, при этом статистически значимых различий между исследуемыми группами животных установлено не было ($p > 0,05$) (табл. 1, 2).

В условиях проведенного эксперимента под влиянием ЦОТЭС в обеих дозах статистически значимо снижалась относительная масса печени крыс по сравнению с аналогичным показателем у животных II группы (табл. 3).

Результаты патогистологического исследования печени не выявили дистрофических изменений в гепатоцитах у крыс, получавших исследуемый экстракт цикория в обеих исследуемых дозах, что подтверждает наличие у него выраженных гепатопротекторных свойств (рис. 3, 4).

Обсуждение

Результаты проведенного нами исследования показали, что в условиях острого токсического повреждения печени крыс сулемой, нарушается общее состояние животных, белковый, липидный и углеводный

Таблица 2/ Table 2

Показатели активности некоторых ферментов сыворотки крови крыс-самцов, сулемовая модель (M±m)

Activity indices of some enzymes in the blood serum of male rats, mercury (II) chloride model (M±m)

Группа животных Animal Group (n=10)	ГГТ, Е/л γ-glutamyl transferase, (U/L)	ЩФ, Е/л alkaline phosphatase (U/L)	АСТ, Е/л aspartate aminotransferase (U/L)	АЛТ, Е/л alanine aminotransferase (U/L)
I. Контроль интактные Control Intact	6,5±0,7	784,0±28,4	136,8±4,2	89,3±3,7
II. Сулема, 3 мг/кг, mercury (II) chloride, 3 mg/kg	11,0±0,4*	1005,1±44,2*	175,1±4,4*	126,3±4,1*
III. Сулема + ЦОТЭС, 100 мг/кг, mercury (II) chloride+ chicory extract 100 mg/kg	9,0±0,5 ⁺	971,0±60,4	154,7±10,5	90,0±5,4 ⁺
IV. Сулема + ЦОТЭС, 500 мг/кг mercury (II) chloride+ chicory extract 500 mg/kg	8,7±0,7 ⁺	897,6±57,0	151,1±7,1 ⁺	80,9±1,6 ⁺
V. Сулема + Силимар®, 100 мг/кг mercury (II) chloride+ Silimar®100 mg/kg	8,6±0,4 ⁺	819,7±64,7	142,3±5,8 ⁺	92,0±3,4 ⁺

Примечание. Примечания те же, что в табл. 1.

Note. The notes are the same as in table 1.

Таблица 3/ Table 3

Коэффициент массы печени крыс (масса органа в г на 100 г массы тела), получавших ЦОТЭС (M±m)

The liver mass coefficient of rats (organ mass in g per 100 g of body weight) treated with the dry extract of chicory (M±m)

I. Контроль интактный, Control Intact	II. Сулема, 3 мг/кг mercury (II) chloride, 3 mg/kg	III. Сулема + ЦОТЭС, 100 мг/кг mercury (II) chloride+ chicory extract 100 mg/kg	IV. Сулема + ЦОТЭС, 500 мг/кг mercury (II) chloride+ chicory extract 500 mg/kg	V. Сулема + Силимар®, 100 мг/кг mercury (II) chloride+ Silimar®100 mg/kg
3,93±0,13	5,12±0,15*	4,53±0,16 ⁺	4,16±0,06 ⁺	4,25±0,23 ⁺

Примечание. Примечания те же, что в табл. 1.

Note. The notes are the same as in table 1.

обмен в печени; увеличение показателей активности «печеночных» ферментов, сопровождается гепатомегалией и капельно-жировой дистрофией гепатоцитов. Введение ЦОТЭС в дозах 100 и 500 мг/кг в желудок крысам с острым повреждением печени сулемой

улучшало общее состояние животных, способствовало сохранению массы тела, повышало двигательную активность, снижало их гибель и токсическое действие на печень, нормализуя биохимические и морфологические показатели.

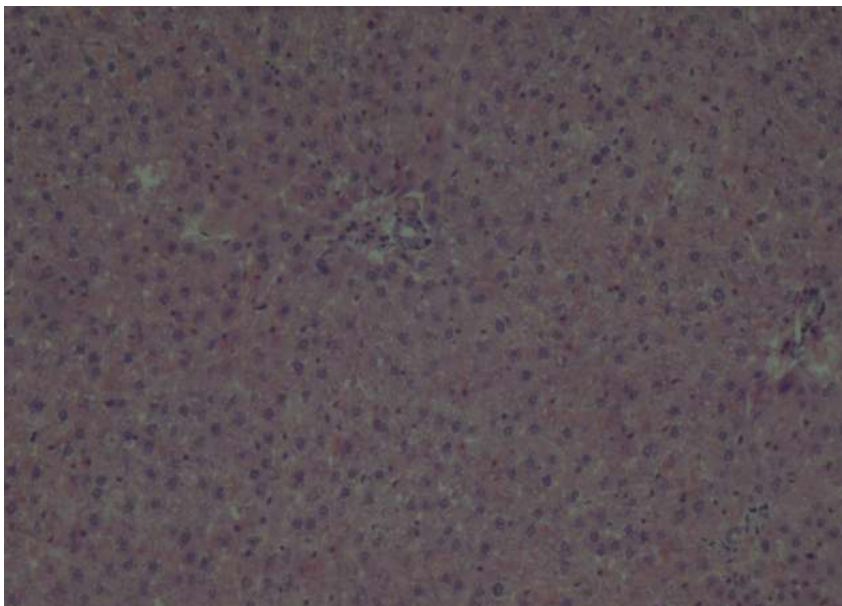


Рис. 3. Морфологическая картина печени крыс, получавших ЦОТЭС в дозе 100 мг/кг на фоне сулемы. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$
Fig. 3. Morphological structure of the liver of rats treated with the dry extract of chicory at a dose of 100 mg/kg on the background of mercury (II) chloride. Staining with hematoxylin/eosin, $\times 100$.

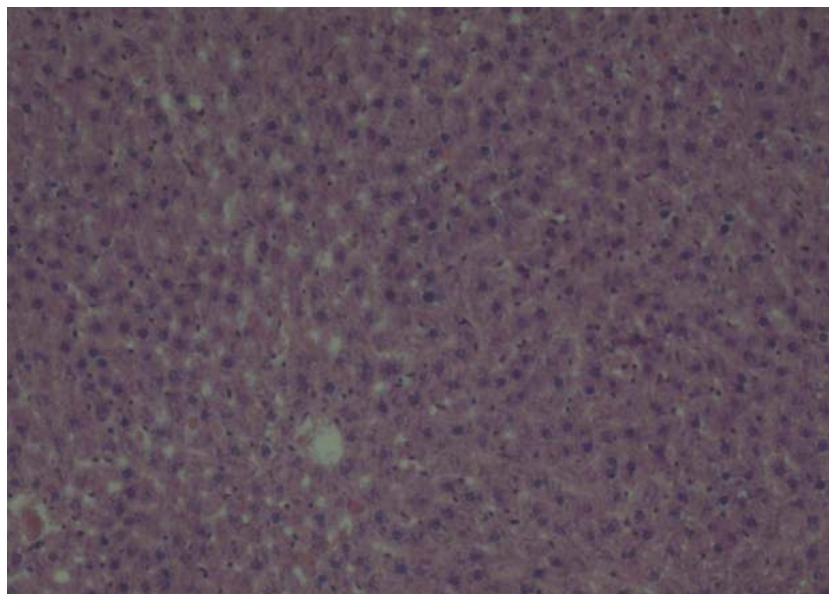


Рис. 4. Морфологическая картина печени крыс, получавших ЦОТЭС в дозе 500 мг/кг на фоне сулемы. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$.
Fig. 4. Morphological structure of the liver of rats treated with the dry extract of chicory at a dose of 500 mg/kg on the background of mercury (II) chloride. Staining with hematoxylin/eosin, $\times 100$.

Анализ литературы по теме исследования свидетельствует, что защитное действие цикория обыкновенного (*Cichorium intybus* L.) на печень объясняется наличием в нем комплекса биологически активных веществ, в том числе гидроксикоричных кислот (цикориевая, хлорогеновая, кафтаровая) и оксикумаринов (эскулетин и цикориин) [30-34]. Цикориевая кислота, являясь одним из основных компонентов экстракта, проявляет антиоксидантные и противовоспалительные свойства [30, 31].

Эскулетин также обладает огромным антиоксидантным потенциалом, ингибируя окислительный стресс при патологических состояниях и улучшая функциональное состояние печени. Эскулетин в опытах *in vitro* и *in vivo* ингибировал перекисное окисление липидов, вызванное усилением экспрессии, опосредованной TGF- β , и дисфункцией антиоксидантных ферментов, тем самым уменьшая фиброз печени за счет действия на сигнальный путь PI3K/FoxO1 [33].

Ra-Yeong Choi и соавт. в своей работе показали, что эскулетин защищал печень мышей с диабетом, индуцированным инъекцией стрептозотоцина, от развития неалкогольной жировой дистрофии посредством регуляции метаболизма липидов, глюкозы и процесса воспаления [35], а также фиброза [36]. В работе [37] доказано гепатопротекторное действие эскулетина с использованием культивируемых клеток — гепатоцитов крыс Wistar. Эскулетин значительно снижал окислительный стресс в гепатоцитах, обработанных пальмитиновой кислотой, о чем свидетельствовало снижение общего количества активных форм кислорода и выработка митохондриального супероксида, а также повышенная экспрессия генов антиоксидантов, включая Nrf2 и Gpx1; улучшал липидный обмен в гепатоцитах, защищал их от некроза.

Гепатопротекторное действие экстракта цикория, обусловленное ингибированием окислительного стресса и усилением антиоксидантного действия, подтверждено в исследовании L. Costea и соавт. [38]. Цикорий обыкновенный имеет широкое практическое применение в медицинской и пищевой промышленности. Семена цикория входят в состав хорошо известного многокомпонентного растительного лекарственного препарата (Liv-52), предлагаемого Himalaya Drug Company для лечения различных заболеваний печени [18].

Заключение

В целом, полученные нами экспериментальные данные о гепатопротекторном действии ЦОТЭС, согласуются с результатами ранее опубликованных исследований и свидетельствуют о перспективности

создания на основе исследуемого экстракта лекарственного препарата для лечения заболеваний печени различной этиологии, в том числе, вызванных интоксикацией солями тяжелых металлов.

Литература

(п.п. 5; 6; 9; 16-23; 26; 29-33; 35-38 см. References)

1. Елисеева А.В. Экологические проблемы регионов России и их влияние на демографическую ситуацию. *Инновационная экономика: материалы II Междунар. науч. конф.* 2015: Казань: Бук: 112-5. <https://moluch.ru/conf/econ/archive/170/8831>
2. Даукаев Р.А., Ларионова Т.К., Афонькина С.Р., Аллаярова Г.Р., Адиева Г.Ф., Печерская В.Л. и др. Изучение загрязнения тяжелыми металлами растительной продукции, выращенной на территории промышленного региона. *Медицина труда и экология человека.* 2018; 3: 22-7. URL <https://cyberleninka.ru/article/n/izuchenie-zagryazneniya-tyazhelyimi-metallami-rastitelnoy-produktsii-vyraschennoy-na-territorii-promyshlennogo-regiona> (дата обращения: 03.06.2024).
3. Логинов А.Ф., Буторова Л.И., Логинов В.А. Лекарственные поражения печени: диагностика, лечение. *РМЖ. Гастроэнтерология.* 2016; (11): 721-7.
4. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Хлынова О.В., Алексеенко С.А., Арямкина О.Л., Бакулин И.Г. и др. Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2020; 174(2): 29-54. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-174-2-29-54>
5. Антоненко О.М. Токсические поражения печени: пути фармакологической коррекции. *Медицинский Совет.* 2013; (6): 45-51. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2013-6-45-51>. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2013-6-45-51>
6. Сакиев К.З., Батырбекова Л.С. Влияние факторов окружающей среды на состояние гепатобилиарной системы населения, проживающего в экологически неблагоприятных регионах. *Медицина и экология.* 2015; 4(77): 8-15. URL <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-faktorov-okruzhayushey-sredy-na-sostoyanie-gepatobiliarnoy-sistemy-naseleniya-prozhivayushego-v-ekologicheski> (дата обращения: 04.06.2024).
7. Крепкова Л.В., Шкаренков А.А., Сокольская Т.А. Экспериментальное и клиническое изучение фитопрепаратов из расторопши пятнистой. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.* 2008; (4): 3-6.
8. Лупанова И.А., Крепкова Л.В., Ферубко Е.В., Трумпе Т.Е., Бортникова В.В., Бабенко А.Н. и др. *Новые лекарственные средства растительного происхождения ВИЛАР.* М.: ФГБНУ ВИЛАР; 2021.
9. Шульпекова Ю.О. Препараты растительного происхождения в лечении заболеваний печени. *Русский медицинский журнал.* 2006; (4): 337.
10. Бортникова В.В., Крепкова Л.В., Джавахян М.А., Мизина П.Г. Исследование гепатопротекторного действия володушки экстракта сухого. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2017; (5): 27-32. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2017-80-5-27-32>
11. Бортникова В.В., Карабаева В.В., Крепкова Л.В., Сидельникова Г.Ф., Мизина П.Г., Карабаева О.Н. Флакозид — лекарственный препарат из листьев бархата амурского, в терапии заболеваний гепатобилиарной системы. *Вопросы биологической, меди-*

- цинской и фармацевтической химии. 2020; 23(2): 18-23. <https://doi.org/10.29296/25877313-2020-02-03>
15. Бортникова В.В., Карабаева В.В., Крепкова Л.В., Мизина П.Г., Бабенко А.Н., Михеева Н.С. и др. Ретроспективный анализ клинического изучения лекарственного препарата Флакозид в терапии заболеваний гепатобилиарной системы. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2021; 10(3): 100-4. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-3-100-104>
 24. Сайбель О.Л., Радимич А. И., Даргаева Т.Д., Лупанова И.А., Ферубко Е.В., Курманова Е.Н. и др. Фенольные соединения и фармакологический скрининг экстракта травы цикория обыкновенного. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2021; 10(4): 36-45. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4-36-45>
 25. Сайбель О.Л., Радимич А.И., Даргаева Т.Д., Бабенко А.Н., Боровкова М.В., Курманова Е.Н. и др. Способ получения средства, обладающего гепатопротекторным и антигепатотоксическим действием. Патент 2771028 Российской Федерации; 2022.
 27. Лемясева С.В., Крепкова Л.В., Бабенко А.Н. Изучение гиполипидемической активности цикория обыкновенного (*Cichorium intybus* L.) на твиновой модели. В: *Современные тенденции развития технологий здоровьесбережения. Материалы X Международной научно-практической конференции молодых ученых*. М.; 2022: 417-20. <https://doi.org/10.52101/9785870191058>
 28. Краснопева И.Ю. Ртутная интоксикация. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2005; 57(7): 104-8.
 34. Лупанова И.А., Мизина П.Г., Ионов Н.С., Поройков В.В., Хлебников А.И., Мартынич И.А. Влияние цикориевой и хлорогеновой кислот из *Cichorium intybus* L. на активность цитохрома P450 и глутатионтрансферазы. *Биофармацевтический журнал*. 2022; 14(5): 8-18. <https://doi.org/10.30906/2073-8099-2022-14-5-8-18>
 7. Antonenko O.M. Toxic liver lesions: ways of pharmacological correction. *Meditsinskiy Sovet*. 2013; (6): 45-51. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2013-6-45-51> (In Russian)
 8. Sakiev K.Z., Batyrbekova L.S. The influence of environmental factors on the state of the hepatobiliary system of the population living in ecologically unfavorable regions. *Meditsina i ekologiya*. 2015; 4(77): 8-15. URL <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-faktorov-okruzhayuschey-sredy-na-sostoyanie-hepatobiliarnoy-sistemy-naseleniya-prozhivayuschego-v-ekologicheskoi> (Retrieved: 04.06.2024) (In Russian)
 9. Nyeem M.A. B., Alam M.K., Hossain M.A. Islam M.M., Akramuzzaman M., Das S.K. A review of evidence based hepatoprotective selected medicinal plants used in Bangladeshi traditional medicine. *International Journal of Veterinary Sciences and Animal Husbandry*. 2017; 2(5): 13-7.
 10. Krepkova L.V., Shkarenkov A.A., Sokolskaya T.A. Experimental and clinical study of phytopreparations from milk thistle. *Voprosy biologicheskoy, meditsinskoy i farmatsevticheskoy khimii*. 2008; 4: 3-6. (In Russian)
 11. Lupanova I.A., Krepkova L.V., Ferubko E.V., Trumpe T.E., Bortnikova V.V., Babenko A.N., et al. *New herbal medicines VILAR. [Novye lekarstvennyye sredstva rastitel'nogo proiskhozhdeniya VILAR]*. Moscow: FGBNU VILAR; 2021. (In Russian)
 12. Shulpekova Yu.O. Herbal preparations in the treatment of liver diseases. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2006; (4): 337. (In Russian)
 13. Bortnikova V.V., Krepkova L.V., Javakhyan M.A., Mizina P.G. Investigation of the hepatoprotective effect of volodushka extract of dry. *Ekspieriment'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2017; (5): 27-32. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2017-80-5-27-32> (In Russian)
 14. Bortnikova V.V., Karabaeva V.V., Krepkova L.V., Sidelnikova G.F., Mizina P.G., Karabaeva O.N. Flacoside is a medicinal product from the leaves of Amur velvet, in the treatment of diseases of the hepatobiliary system. *Voprosy biologicheskoy, meditsinskoy i farmatsevticheskoy khimii*. 2020; 23(2): 18-23. <https://doi.org/10.29296/25877313-2020-02-03> (In Russian)
 15. Bortnikova V.V., Karabaeva V.V., Krepkova L.V., Mizina P.G., Babenko A.N., Mikheeva N.S., et al. A retrospective analysis of the clinical study of the drug Flacoside in the treatment of diseases of the hepatobiliary system. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv*. 2021; 10(3): 100-4. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-3-100-104> (In Russian)
 16. Krepkova L.V., Babenko A.N., Saybel' O.L., Lupanova I.A., Kuzina O.S., Job K.M., et al. Valuable hepatoprotective plants – how can we optimize waste free uses of such highly versatile resources? *Front. Pharmacol*. 2021; (12): 738504. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.738504>
 17. Domitrović R., Potočnjak I.A. comprehensive overview of hepatoprotective natural compounds: mechanism of action and clinical perspectives. *Archives of toxicology*. 2016; 90(1): 39-79. <https://doi.org/10.1007/s00204-015-1580-z>
 18. Street R.A., Sidana J., Prinsloo G. Cichorium intybus: traditional uses, phytochemistry, pharmacology, and toxicology. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013; 2013: 579319. <https://doi.org/10.1155/2013/579319>
 19. Aisa H.A., Xin X-l., Tang D. Chemical constituents and their pharmacological activities of plants from *Cichorium* genus. *Chinese Herbal Medicines*. 2020; 12(3): 224–36. <https://doi.org/10.1016/j.chmed.2020.05.001>
 20. Boghrati Z., Zibae E., Ayati Z., Amiri M.S., Ramezani M., Jami-alahmadi T., et al. Ethnomedicinal uses, phytochemistry and phar-

References

1. Eliseeva A.V. *Environmental problems of Russian regions and their impact on the demographic situation. [Innovatsionnaya ekonomika: materialy II Mezhduнародной nauchnoy Konferentsii]* 2015: Kazan: Buk: 112-15. <https://moluch.ru/conf/econ/archive/170/8831> (In Russian)
2. Daukaev R.A., Larionova T.K., Afonkina S.R., Allayarova G.R., Adieva G.F., Pecherskaya V.L., et al. Study of heavy metal pollution of plant products grown in the industrial region. *Meditsina truda i ekologiya cheloveka*. 2018; 3: 22-7. URL <https://cyberleninka.ru/article/n/izuchenie-zagryazneniya-tyazhelymi-metallami-rastitelnoy-produktsii-vyraschennoy-na-territorii-promyshlennogo-regiona> (Retrieved: 03.06.2024) (In Russian)
3. Loginov A.F., Butorova L.I., Loginov V.A. Medicinal liver lesions: diagnosis, treatment. *RMZh. Gastroenterologiya*. 2016; (11): 721-7. (In Russian)
4. Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Hlynova O.V., Alekseenko S.A., Aryamkina O.L., Bakulin I.G., et al. Medicinal liver damage in adults. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020; 174(2): 29–54. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-174-2-29-54> (In Russian)
5. Pavithra K.G., Rajan P.S., Kumar P.S., Rangasamy G. Mercury sources, contaminations, mercury cycle, detection and treatment techniques: A review. *Chemosphere*. 2023; 312(Pt 1): 137314. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2022.137314>
6. Raj D., Maiti S.K. Sources, toxicity, and remediation of mercury: an essence review. *Environ Monit Assess*. 2019; 191(9): 566. <https://doi.org/10.1007/s10661-019-7743-2>

- macology of different cichorium species (Asteraceae): A review. *Adv Exp Med Biol.* 2021; (1308): 501-46. https://doi.org/10.1007/978-3-030-64872-5_2
21. Janda K., Gutowska I., Geszke-Moritz M., Jakubczyk K. The common cichory (*Cichorium intybus* L.) as a Source of Extracts with Health-Promoting Properties — A Review. *Molecules.* 2021; 26(6): 1814. <https://doi.org/10.3390/molecules26061814>
 22. Upadhayay V.K., Gohar Taj.D., Samantaray S.D., Singh S.P. Contemporary insights on antibacterial and pharmacological importance of cichorium intybus: a compendious review. *Biomed J Sci & Tech Res.* 2021; 35(2): 27409-18. <https://doi.org/10.26717/BJSTR.2021.35.005662>
 23. Qadir I., Bazaz M.R., Dar R.M., Ovais S., Mir S.R., Zargar M.I., et al. Cichorium intybus: A comprehensive review on its pharmacological activity and phytochemistry. In book: Edible plants in health and diseases 15 March 2022; II: 373–98. https://doi.org/10.1007/978-981-16-4959-2_12
 24. Sajbel' O.L., Radimich A.I., Dargaeva T.D., et al. Phenolic compounds and pharmacological screening of chicory herb extract. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv.* 2021; 10(4): 36-45. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4-36-45> (In Russian)
 25. Saibel O.L., Radimich A.I., Dargaeva T.D., Babenko A.N., Borovkova M.V., Kurmanova E.N. Method of obtaining a drug with hepatoprotective and antihepatotoxic effects. [Sposob polucheniya sredstva, obladayushchego gepatoprotektnym i antiepatotoksicheskim deystviem]. Patent 2771028, RF; 2022. (In Russian)
 26. Bortnikova V.V., Krepkova L.V., Babenko A.N., Saybel' O.L., Borovkova M.V., Kuzina O.S., et al. A perspective botanical drug: hepatoprotective activity of dry extract prepared from the aerial part of chicory plant (*Cichorium intybus* L.). *Clinical pharmacology in drug development.* Abstracts: 2021, The American College of Clinical Pharmacology®, September 15, 2021; 10(S1): 100-1. <https://doi.org/10.1002/cpdd.1004>
 27. Lemyaseva S.V., Krepkova L.V., Babenko A.N. Study of the lipid-lowering activity of common chicory (*Cichorium intybus* L.) on a twin model. [Sovremennye tendentsii razvitiya tekhnologii zdorov'esberezeniya. Sbornik trudov 10 mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii molodykh uchenykh]. Moscow; 2022: 417-20. <https://doi.org/10.52101/9785870191058>. (In Russian)
 28. Krasnopeeva I.Y. Mercury intoxication. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk).* 2005; 57(7): 104-8. (In Russian)
 29. Vergilio C.S., Carvalho C.E.V., Melo E.J.T. Mercury-induced dysfunctions in multiple organelles leading to cell death. *Toxicology In Vitro.* 2015; 29(1): 63-71. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2014.09.006>
 30. Tsai K.L., Kao C.L., Hung C.H., Cheng Y.H., Lin H.C., Chu P.M. Chicoric acid is a potent anti-atherosclerotic ingredient by antioxidantaction and anti-inflammation capacity. *Oncotarget.* 2017; 8(18): 29600-12. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16768>
 31. Sun W., Hesam Shahrajbian M. Therapeutic potential of phenolic compounds in medicinal plants-natural health products for human health. *Molecules.* 2023; 28(4): 1845. <https://doi.org/10.3390/molecules28041845>
 32. Garg S.S., Gupta J., Sharm S., Sahu D. An insight into the therapeutic applications of coumarin compounds and their mechanisms of action. *Eur J Pharm Sci.* 2020; 152: 105424. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2020.105424>
 33. Garg S.S., Gupta J., Sahu D., Liu C.-J. Pharmacological and therapeutic applications of esculetin. *Int J Mol Sci.* 2022 Oct 20; 23(20): 12643. <https://doi.org/10.3390/ijms232012643>
 34. Lupanova I.A. Mizina P.G., Ionov N.S., Poroikov V.V., Khlebnikov A.I., Martynchik I.A. The effect of chicory and chlorogenic acids from *Cichorium intybus* L. on the activity of cytochrome P450 and glutathione transferase. *Biofarmatsevticheskii zhurnal.* 2022; 14(5): 8-18. <https://doi.org/10.30906/2073-8099-2022-14-5-8-18> (In Russian)
 35. Choi R.Y., Ham J.R., Lee M.K. Esculetin prevents non-alcoholic fatty liver in diabetic mice fed high-fat diet. *Chem Biol Interact.* 2016; (260): 13-21. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2016.10.013>
 36. Pandey A., Raj P., Goru S.K., Kadakol A., Malek V., Sharma N., et al. Esculetin ameliorates hepatic fibrosis in high fat diet induced non-alcoholic fatty liver disease by regulation of FoxO1 mediated pathway. *Pharmacol Rep.* 2017; 69(4): 666-72. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2017.02.005>
 37. Xia M., Wu Z., Wang J., Buist-Homan M., Moshage Han. The coumarin-derivative esculetin protects against lipotoxicity in primary rat hepatocytes via attenuating JNK-Mediated oxidative stress and attenuates free fatty acid-induced lipid accumulation. *Antioxidants* (Basel). 2023; 12(11): 1922. <https://doi.org/10.3390/antiox12111922>
 38. Costea L., Chițescu C.L., Boscencu R., Ghica M., Lupuliasa D., Mihai D.P., et al. The polyphenolic profile and antioxidant activity of five vegetal extracts with hepatoprotective potential. *Plants* (Basel). 2022; 11(13): 1680. <https://doi.org/10.3390/plants11131680>

Сведения об авторах:

Бабенко Александра Николаевна, канд. биол. наук, вед. науч. сотр. отдела токсикологии ФГБНУ ВИЛАР; e-mail: alexandra.mogileva@gmail.com;

Крепкова Любовь Вениаминовна, канд. биол. наук, зав. отделом токсикологии ФГБНУ ВИЛАР;

Лемяева Светлана Васильевна, канд. биол. наук, вед. науч. сотр. отдела токсикологии ФГБНУ ВИЛАР;

Кузина Ольга Сергеевна, ст. науч. сотр. отдела токсикологии ФГБНУ ВИЛАР;

Боровкова Марина Вячеславовна, ст. науч. сотр. отдела токсикологии ФГБНУ ВИЛАР.