

Экстракты лекарственных растений в гепатопротекции: антиоксидантные и иммуномодулирующие эффекты

Е.В. Ших[✉], Е.Д. Хайтович, Д.Н. Цветков

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Глобальный рынок растительных препаратов оценивается в 83 млрд дол. и продолжает стремительно расти. Экстракты лекарственных растений (ЛР), широко используемые благодаря эффективности и минимальным побочным эффектам, играют значительную роль в поддержании функции печени. Лечение заболеваний печени, включая гепатиты различной этиологии, алкогольную и неалкогольную жировую болезнь печени и цирроз, а также профилактика лекарственных поражений печени требуют назначения эффективных гепатопротекторных препаратов. Антиоксидантные и иммуномодулирующие фармакологические эффекты играют значимую роль в механизмах гепатопротекции экстрактов ЛР. Цель исследования – проанализировать механизмы гепатопротекторных эффектов различных экстрактов ЛР, входящих в состав лекарственного препарата (ЛП) ДИПАНА[®], их антиоксидантные и иммуномодулирующие эффекты, а также представить результаты клинических исследований (КИ), подтверждающих их эффективность при различных заболеваниях печени. Анализ проводили на основе доступных литературных данных и результатов КИ по применению ЛП ДИПАНА[®]. Рассмотренные экстракты ЛР и их комплекс (ЛП ДИПАНА[®]) демонстрируют эффективность на экспериментальных моделях поражения печени и при проведении КИ у пациентов с заболеваниями данного органа, включая алкогольный и неалкогольный стеатогепатит, лекарственные поражения, а также функциональные расстройства желчного пузыря. Препарат оказывает гепатопротекторное, холеретическое, спазмолитическое действие и хорошо переносится больными.

Ключевые слова: гепатопротекторы, антиоксиданты, иммуномодуляторы, экстракты, заболевания печени

Для цитирования: Ших Е.В., Хайтович Е.Д., Цветков Д.Н. Экстракты лекарственных растений в гепатопротекции: антиоксидантные и иммуномодулирующие эффекты. Терапевтический архив. 2024;96(8):836–845. DOI: 10.26442/00403660.2024.08.202841

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Herbal extracts in hepatoprotection: antioxidant and immunomodulatory effects. A review

Evgenia V. Shikh[✉], Evgeniy D. Khaytovich, Dmitry N. Tsvetkov

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

The global market for herbal medicines is valued at \$83 billion and continues to expand rapidly. Plant extracts, widely used due to their safety and minimal side effects, play a significant role in supporting liver function. The treatment of liver diseases, including hepatitis of various etiologies, alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease, and cirrhosis, involves the use of effective hepatoprotective drugs. Plant extracts provide antioxidant and immunomodulatory pharmacological effects that contribute to the maintenance of liver function. The aim of this review was to analyze the mechanisms underlying the hepatoprotective effects of various herbal extracts included in the formulation of DIPANA[®], focusing on their antioxidant and immunomodulatory properties. Additionally, the review aimed to present clinical study results supporting their efficacy in treating of various liver diseases. The analysis was based on available literature data and clinical studies on the use of DIPANA[®]. The reviewed herbal extracts and their combination (DIPANA[®]) demonstrate efficacy in experimental models of liver damage and clinical studies involving patients with liver diseases, including alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis, drug-induced liver injury, and functional disorders of the gallbladder. This drug exhibits hepatoprotective, choleric, relaxing effects and is well-tolerated by patients.

Keywords: hepatoprotectors, antioxidants, immunomodulators, plant extracts, liver diseases

For citation: Shikh EV, Khaytovich ED, Tsvetkov DN. Herbal extracts in hepatoprotection: antioxidant and immunomodulatory effects. A review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(8):836–845. DOI: 10.26442/00403660.2024.08.202841

Введение

Глобальный рынок растительных препаратов (РП) оценивается в 83 млрд дол. США и продолжает стремительно расти [1]. По оценкам экспертов, примерно 25% современных лекарственных препаратов (ЛП) получены из веществ природного происхождения [2]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения более 80% населения

мира положительно относятся к препаратам природного происхождения благодаря их безопасности и минимальным побочным эффектам. Растущий спрос на РП требует обеспечения надлежащего качества подобной продукции.

Одним из наиболее востребованных направлений применения препаратов природного происхождения является поддержание функции печени. Заболевания печени, такие

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Ших Евгения Валерьевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней. E-mail: chih@mail.ru

Хайтович Евгений Дмитриевич – ассистент каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, врач – клинический фармаколог

Цветков Дмитрий Николаевич – ассистент каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней

[✉]Evgenia V. Shikh. E-mail: chih@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6589-7654

Evgeniy D. Khaytovich. ORCID: 0000-0003-2629-9250

Dmitry N. Tsvetkov. ORCID: 0000-0002-9460-7289

как вирусные гепатиты (ВГ), алкогольная и неалкогольная жировая болезнь печени, цирроз печени (ЦП) и рак печени, широко распространены и представляют серьезную угрозу для здравоохранения. Хотя печень обладает сложной антиоксидантной системой (АОС) защиты и хорошо защищена от оксидативного стресса по сравнению с другими органами, чрезмерное образование в ней активных форм кислорода является важным механизмом повреждения. Клеточное повреждение, вызванное активными формами кислорода, может увеличивать восприимчивость печени к другим механизмам повреждения или даже усиливать их [3].

Иммунные механизмы играют одну из главных ролей в повреждении печени. Выработка цитокинов и прочих медиаторов воспаления является важной частью протекции организма [4]. Большинство цитокинов могут вырабатываться локально в печени в зависимости от специфики повреждающего фактора. Например, интерферон (ИФН)- γ в основном продуцируется гепатоцитами в ответ на вирусную инфекцию. Синтез фактора некроза опухоли α (ФНО- α), также ассоциированного с печеночным повреждением, происходит в клетках Купфера в ответ на бактериальные и грибковые инфекции. Избыточная секреция медиаторов воспаления оказывает повреждающее действие на ткани печени [5].

Изучение роли Т-лимфоцитов в развитии цитотоксичности продемонстрировало, что активация лимфоцитов происходит в результате взаимодействия гистосовместимого антигена с рецептором. Основным механизмом цитотоксичности Т-клеток является высвобождение цитотоксических веществ, таких как белок перфорин, гранзимы, например протеазы и эстеразы [6]. В научной литературе в качестве одной из причин цитотоксичности Т-лимфоцитов рассматривают индукцию апоптоза, которая, помимо всего прочего, является самостоятельным механизмом повреждения печени. Такая локализация мощного иммунного ответа в печени в конечном итоге приводит к некрозу гепатоцитов [3].

Широкое применение РП в лечении заболеваний печени обусловлено рядом факторов. Так, растения обладают полимодальностью действия: содержат разнообразное биологически активные вещества, такие как флавоноиды, алкалоиды, гликозиды, которые обладают антиоксидантными, противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами, что обеспечивает их комплексное воздействие.

Несмотря на значительные достижения в лечении хронических заболеваний печени (ХЗП) в последние годы, в клинической практике часто возникают ситуации, когда невозможно назначить этиотропную терапию. Соответственно, появляется необходимость в уменьшении активности воспалительного процесса, для чего традиционно используются препараты, относящиеся к группе гепатопротекторов. Считается, что они повышают устойчивость печени к действию повреждающего фактора, усиливают детоксикационную функцию за счет активации различных ферментных систем, включая цитохром P450 и другие микросомальные ферменты, а также способствуют восстановлению печеночных функций при различных повреждениях [7]. Проблемой является отсутствие унифицированной классификации гепатопротекторов и понимания того, какие препараты следует относить к данной группе.

ДИПАНА® – комплекс биологически активных веществ растительного происхождения, предназначенный для защиты печени от токсических воздействий, например

алкоголя и ксенобиотиков, а также для стимуляции регенерации клеток печени, нормализации ее белково-синтетической функции, который способствует улучшению процессов пищеварения. Данный ЛП используют для лечения и профилактики различных заболеваний печени, включая острые и хронические гепатиты, алкогольную болезнь печени (АБП), жировую дистрофию печени (ЖДП) и ЦП, а также рекомендуют для профилактики поражений печени при хронических интоксикациях и гипомоторной дискинезии желчевыводящих путей (ГДЖВП).

В состав ЛП ДИПАНА® входят сухие водные экстракты таких растений, как пикрориза курроа, андрографис метельчатый, маслен черный, филлантус нирури, тиноспора сердцелистная, иссоп водный, эклипта белая, берхавия раскидистая, имбирь лекарственный, перец длинный.

Гепатопротекторные механизмы растительных компонентов ЛП ДИПАНА® *Пикрориза курроа* (*Picrorhiza Kurroa Benth. – P. kurroa*)

Фитохимические соединения, такие как гликозиды, алкалоиды, кукурбитацины, иридоиды, фенолы и терпены, содержащиеся в *P. kurroa*, демонстрируют выраженную фармакологическую активность [8, 9]. Данное растение обладает разнонаправленными фармакологическими эффектами, в частности слабительным, желчегонным, гепатопротекторным [10].

D. Rajaprabhu и соавт. (2007 г.) изучали защитные эффекты *P. kurroa* в отношении АОС миокарда при адриамицин-индуцированной кардиомиопатии у крыс. Внутривентрикулярное введение адриамицина (доксорубицина гидрохлорида) по 1,5 мг/кг массы тела (МТ) в день в течение 15 дней вызывало значительное повышение в плазме уровней диагностических маркерных ферментов – аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаргатаминотрансферазы (АСТ), лактатдегидрогеназы, креатинкиназы, перекисное окисление липидов в сердечной ткани экспериментальных крыс. Одновременно наблюдали снижение уровня восстановленного глутатиона и активности глутатион-зависимых антиоксидантных и антипероксидных ферментов в тканях миокарда. Пероральное введение экстракта *P. kurroa* по 50 мг/кг МТ в день в течение 15 дней значительно снижало все приведенные негативные эффекты, вызванные адриамицином. Защитный эффект *P. kurroa* может быть объяснен его мембраностабилизирующими и/или антиоксидантными свойствами [11]. Мембраностабилизирующий эффект *P. kurroa* является важным компонентом гепатопротекции, т.к. он обеспечивает защиту клеточных мембран гепатоцитов от повреждений, а также поддерживает их структурную и функциональную целостность, способствует снижению воспалительных процессов.

Для оценки анти-НВs-подобной активности (вируса гепатита В) соединений/экстрактов, полученных из *P. kurroa in vitro*, использовали положительные образцы сыворотки на поверхностный антиген вируса гепатита В (НВsAg), взятые у пациентов с ХЗП и острыми ЗП, ассоциированными с вирусом гепатита В (НВV), а также у здоровых носителей НВsAg. Ожидаемая анти-НВsAg-подобная активность отмечена у пикролива (содержащегося в *P. kurroa*), катальпола и *Phyllanthus niruri*. Пикролив также ингибировал очищенные антигены НВV (НВsAg и специфические иммуноглобулины к ядерному антигену – НВсoAg), приготовленные из сыворотки здоровых носителей НВsAg [12].

В другом исследовании оценивали влияние биополимерной фракции RLJ-NE-205, выделенной и очищенной из

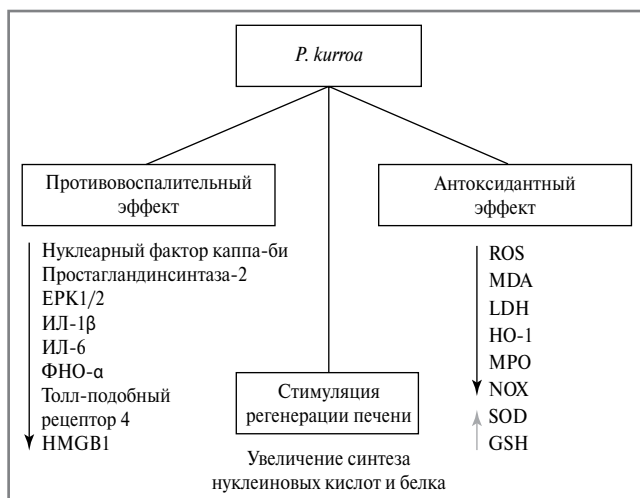


Рис. 1. Механизм действия *P. kurroa*.

Примечание. ROS (reactive oxygen species) – активные формы кислорода, MDA (malondialdehyde) – малоновый диальдегид, LDH (lactate dehydrogenase) – лактатдегидрогеназа, HO-1 (heme oxygenase) – гемоксигеназа, MPO (myeloperoxidase) – миелопероксидаза, NOX (NADPH oxidase) – НАДФН-оксидаза, SOD (superoxide dismutase) – супероксиддисмутаза, GSH (glutathione) – глутатион.

Fig. 1. The mechanism of action of *P. kurroa*.

корневищ *P. kurroa*, на иммунную функцию мышей *in vivo*. Мышей линии Balb/c лечили биополимерной фракцией RLJ-NE-205 (12,5, 25 и 50 мг/кг МТ) в течение 14 дней с использованием эритроцитов овец в качестве антигена. При дозе 50 мг/кг наблюдали значительное увеличение пролиферации лимфоцитов ($p < 0,001$) и уровней цитокинов (интерлейкина [ИЛ]-4 и ИФН- γ) в сыворотке ($p < 0,001$). Дозозависимое увеличение продемонстрировано титром гемагглютинационных антител ($p < 0,05$), бляшкообразующих клеток ($p < 0,05$), а также со стороны реакции гиперчувствительности замедленного типа ($p < 0,01$), фагоцитарного индекса ($p < 0,05$) и популяции CD4/CD8 ($p < 0,01$). Полученные данные свидетельствуют о том, что биополимерная фракция RLJ-NE-205 улучшает функцию иммунной системы и может рассматриваться в качестве иммуномодулятора [13].

В результатах исследования V. Rajkumar и соавт. (2011 г.) продемонстрирован антиоксидантный потенциал экстрактов *P. kurroa*. Антиоксидантную активность оценивали с использованием различных методов, таких как захват свободных радикалов, восстановление железа и тест с тиобарбитуровой кислотой для ингибирования перекисного окисления липидов [14].

Таким образом, основные механизмы действия *P. kurroa* обеспечивают 3 основных аспекта эффективности: противовоспалительный, антиоксидантный и гепатопротекторный (рис. 1) [15].

В ряде исследований показано, что *P. kurroa* оказывает значительное влияние на течение различных заболеваний печени, как самостоятельно, так и в комбинации с другими средствами, способствует улучшению печеночных функций, снижению уровней билирубина, АЛТ и АСТ. Результаты свидетельствуют о гепатопротекторных свойствах растения и его потенциальной пользе в лечении ХЗП и острых ЗП (табл. 1).

Андрографис метельчатый (*Andrographis paniculata*)

Андрографис метельчатый – травянистое растение, широко известное как «король горечи». Растение привлекает внимание исследователей как потенциальное гепатопротекторное средство, обладающее разнообразной биологической активностью. *Andrographis paniculata* содержит различные активные вещества, включающие лактоны, ди-терпены, флавоноиды, хинную кислоту, ксантоны, нориридоиды и прочие соединения [19].

J. Lee и соавт. (2014 г.) установили, что андрографолид, являющийся главным биоактивным компонентом листьев *Andrographis paniculata*, снижает уровни РНК вируса гепатита С (hepatitis C virus – HCV) в клетках Huh-7. В комбинации с ИФН- α , ингибитором протеазы NS3/4A HCV (телапревиром) и полимеразы NS5B (PSI-7977) андрографолид демонстрировал значительный синергетический эффект. Андрографолид усиливал экспрессию гемоксигеназы-1, что привело к увеличению количества биливердина, который подавляет репликацию HCV, способствуя активности интерферонов и ингибируя активность протеазы NS3/4A [20].

Водный и метанольный экстракты листьев *Andrographis paniculata* в эксперименте привели к значительному подавлению высвобождения провоспалительных медиаторов, например оксида азота, ИЛ-1 β и 6, медиаторов воспаления (PGE2, TXB2, LTb4), не влияя при этом на высвобождение гистамина [21, 22].

Андрографанин, извлеченный из этанольного экстракта листьев, демонстрирует дозозависимое ингибирование оксида азота и провоспалительных цитокинов (ПВЦ), в частности ФНО- α , ИЛ-6, 12p70, в активированных липополисахаридами макрофагах. Результаты полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией и вестерн-блоттинга свидетельствуют о том, что андрографанин ингибирует выработку оксида азота и ПВЦ путем снижения уровня экспрессии генов iNOS и ПВЦ, а также сигнальных путей активации митоген-активирующей киназы p38. Дополнительные исследования показывают, что андрографанин подавляет белки ИЛ-12 p35 и p40. Уровни мРНК перечисленных белков подавлялись в умеренных значениях, что предполагает участие андрографанина в посттрансляционной регуляции данных белков [23].

Андрографолиды и арабиногалактановые белки, полученные из *Andrographis paniculata*, исследованы *in vivo* на предмет их защитной активности в отношении токсичности, индуцированной этанолом, у мышей. Введение мышам андрографолидов по 500 мг/кг МТ и арабиногалактановых белков по 125 мг/кг МТ в течение 7 дней до введения этанола по 7,5 мг/кг МТ значительно снижало токсичность. Оба соединения значимо снижали уровни глутамат-оксалоацетат-трансаминазы, глутамат-пируват-трансаминазы, щелочной фосфатазы (ЩФ) и липидных пероксидов в печени и почках по сравнению с контрольной группой (КГ), получавшей только этанол [24].

Паслен черный (*Solanum nigrum* L.)

Solanum nigrum L. – вид из семейства «пасленовые» (Solanaceae), произрастающий в Евразии. Представляет собой многолетнее травянистое растение, которое широко используют в традиционной медицине. В нем содержатся 2 значимых алкалоида: соламаргин и соласонин, которые продуцируют биоактивное вещество соласодин, востребованное в фармацевтической промышленности. Алкогольное повреждение печени – одна из самых распространенных форм заболеваний данного органа в мире.

Таблица 1. Результаты изучения гепатопротекторной активности *P. kurroa* в клинических исследованиях**Table 1. Results of studies on the hepatoprotective activity of *P. kurroa* in clinical trials**

Дизайн исследования, число пациентов	Длительность наблюдения	Режим дозирования	Активность
Открытое сравнительное исследование экстракта <i>P. kurroa</i> + аторвастатин (открытое) vs плацебо + аторвастатин; $n=32$ [16]	3 мес	Аторвастатин 20 мг 2 раза в день + 2 г Кагуки (<i>P. kurroa</i>), обработанного в Гудучи (<i>Tinospora cordifolia</i>), 2 раза в день	Гепатопротекторная активность. Оценивали уровни печеночных ферментов. Наблюдала клинически значимое улучшение по всем изучаемым параметрам
Эластографическая оценка печени пациентов, принимающих <i>P. kurroa</i> в составе препарата <i>Katukyadi churna</i> для лечения неалкогольного стеатогепатита (несравнительное); $n=11$ [17]	180 дней	Пакеты (6 г) 2 раза в сутки	При алкогольном стеатогепатите отмечены значительное снижение веса, индекса МТ, положительная динамика в отношении общего билирубина, АЛТ, АСТ, альбумина и триглицеридов. Исследование продемонстрировало значительное улучшение показателей эластографии
Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование у пациентов с острым ВГ; $n=33$ [18]	2 нед	375 мг 3 раза в сутки	Между группами, получающими плацебо и <i>P. kurroa</i> , наблюдали значимые различия в значениях билирубина, АЛТ и АСТ

Прогрессирование АБП является многофакторным процессом, включающим, в том числе, генетические факторы. Прием этанола увеличивает продукцию свободных радикалов или активных форм кислорода, вызывая оксидативный стресс и нарушая АОС защиты организма [25].

Мыши, получавшие водные экстракты *Solanum nigrum* L. по 150 мг/кг с этанолом, продемонстрировали значительное уменьшение гепатотоксичности, вызванной этанолом, что проявилось в снижении уровней сывороточных трансаминаз ($p<0,01$), изменении показателей окислительного стресса (ОС) в печени ($p<0,05$) и уровня глутатион-S-трансферазы (GST) $\alpha 1$ ($p<0,05$) по сравнению с КГ. В отличие от КГ в присутствии водных экстрактов *Solanum nigrum* L. (100 мг/мл) повреждение гепатоцитов, обработанных этанолом, не наблюдали. GST $\alpha 1$ ($p<0,01$) оказалась более чувствительным показателем, чем АЛТ и АСТ ($p<0,05$). Исследователями сделан вывод о том, что *Solanum nigrum* L. обладает гепатопротекторными эффектами в отношении повреждений, вызванных этанолом, как *in vitro*, так и *in vivo*, а также способностью защищать целостность гепатоцитов, снижая высвобождение печеночной GST $\alpha 1$, что способствует повышению детоксикационной функции печени [25].

Филлантус нирури (*Phyllanthus niruri* L. – *P. niruri*)

Род *Phyllanthus* широко используют в традиционной медицине благодаря наличию разнообразных фармакологических эффектов (табл. 2), включая антимикробный, антиоксидантный, противоопухолевый, противовоспалительный, противовирусный, диуретический и гепатопротекторный [31].

P. niruri обладает выраженной противовирусной активностью, что является одним из его наиболее значимых терапевтических эффектов. Исследования, проведенные на сыворотке, полученной от пациентов с хроническим гепатитом В и сурков, инфицированных ВГ, продемонстрировали снижение уровней вирусных антигенов при лечении экстрактами *P. niruri* [32, 33].

Клинические исследования (КИ) пациентов с гепатитом В показали, что у 50–60% больных, которым вводили экстракт *P. niruri*, наблюдалась сероконверсия HBsAg. Снижение уровня HBsAg может быть связано с ингибирующим эффектом экстрактов данного растения на репликацию HBV [34]. В исследовании, где пациенты получали экстракты 3 различных видов рода *Phyllanthus*, отмечено, что экстракты *P. niruri* наиболее значимо снижали титры HBeAg – HBe-антигена HBV [35].

Тиноспора сердцелистная (*Tinospora cordifolia* Miers – *T. cordifolia*)

Tinospora cordifolia (Willd.) Miers, известная как Гудучи, содержит алкалоиды, терпеноиды, ситостеролы, флавоноиды и фенольные кислоты. Данные соединения играют ключевую роль в антиоксидантной активности растения, активируя антиоксидантные ферменты, такие как каталаза, глутатионпероксидаза, GST и глутатионредуктаза, что способствует адаптивному ответу на ОС [36].

Антиоксидантная активность *T. cordifolia* подтверждена как *in vitro*, так и *in vivo*. В лабораторных условиях экстракты растения продемонстрировали способность эффективно редуцировать свободные радикалы, такие как супероксидный анион, гидроксильные радикалы и перекись водорода. В экспериментах на животных введение экстрактов *T. cordifolia* ассоциировано со значительным повышением уровней антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы, каталазы и глутатиона), а также со снижением уровней перекисного окисления липидов. Исследования также показали, что экстракты частей растения (цельное растение, стебель, листья, корень) обладают значительной антиоксидантной активностью в различных химических тестах [37].

T. cordifolia, введенная внутривентриально по 200 мг/кг МТ самцам мышей линии за 1 ч до облучения организма гамма-лучами, оценена на радиопротективную эффективность. Облучение мышей, которым предварительно ввели РП, продемонстрировало 76,3% выживаемость (30 дней) по сравнению со 100% смертностью в КГ, подвергнутой об-

Таблица 2. Обзор терапевтического потенциала *P. niruri*Table 2. Review of the therapeutic potential of *P. niruri*

Активность	Результаты исследования	Ссылка
Антиоксидантная активность	<i>in vitro</i> этаноловый экстракт <i>P. niruri</i> богат флавоноидами, в то время как водный экстракт обладает высокой активностью по редукции свободных радикалов благодаря высокому содержанию фенолов и повышенному уровню антиоксидантной активности	[26]
	<i>in vivo</i> употребление чая из <i>P. niruri</i> ассоциировано с умеренным увеличением антиоксидантных маркеров (аскорбиновой и галловой кислот) в плазме крови, по сравнению с КГ, в которой субъекты принимали воду. Образцы венозной крови натощак собраны до и через 1, 2, 4 ч после приема чая	[27]
Иммуномодулирующая активность	<i>in vitro</i> экстракт <i>P. niruri</i> способствует увеличению экспрессии раннего антигена активации Т-лимфоцитов (CD69), пролиферации В- и Т-лимфоцитов, увеличению продуцирования ИФН- γ ИЛ-4	[28, 29]
Гиполипидемическая активность	<i>in vivo</i> водный экстракт <i>P. niruri</i> ускоряет структурное и функциональное созревание дендритных клеток костного мозга (BM-DCs) и усиливает их антиген-презентирующую функцию	
	<i>in vivo</i> экстракт листьев <i>P. niruri</i> предотвращает у экспериментальных животных гиперлипидемию, вызванную алкоголем и полиненасыщенными жирными кислотами	[30]

лучению, а также предотвращало потерю веса, вызванную радиацией [38].

Все части данного растения обладают и иммуномодулирующими свойствами. Экстракты растения стимулируют активность различных иммунных клеток, включая лейкоциты, макрофаги и лимфоциты, а также увеличивают продукцию цитокинов и других иммунных медиаторов. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* экстракты *T. cordifolia* продемонстрировали способность усиливать пролиферацию и дифференциацию лимфоцитов, а также стимулировать активность макрофагов. В частности, полисахариды, выделенные из стеблей *T. cordifolia*, проявляют значительную активность в стимуляции макрофагов и В-клеток, увеличивая их пролиферацию и высвобождение ПВЦ, таких как ФНО- α , ИЛ-1 β , 6, 12 и ИФН- γ [37].

Применение экстракта *T. cordifolia* по 100 мг/кг МТ в течение 15 дней у крыс после интоксикации четыреххлористым углеродом продемонстрировало защитное действие на печень, что подтвердил уровень ферментов в сыворотке [39].

Иссон водный

(*Vasopa monnieri* Linn. – *B. monnieri*)

Антиоксидантные свойства экстрактов *B. monnieri* связаны с присутствием сапонинов, таких как бакозиды и бакосапонины [40], которые «улавливают» свободные радикалы и повышают активности антиоксидантных защитных ферментов. Экстракт *B. monnieri* продемонстрировал дозозависимую способность к «улавливанию» свободных радикалов и защитный эффект в отношении разрывов ДНК. В исследованиях выявлен защитный эффект в отношении цитотоксичности и повреждения ДНК, вызванных перекисью водорода в фибробластах человека [41].

Согласно гистологическим *in vitro* и экспериментальным исследованиям на животных *in vivo* экстракт *B. monnieri* модулирует антиоксидантную активность у крыс, больных диабетом, путем значительного увеличения уровней глутатионпероксидазы, каталазы и глутатиона [42].

В исследовании *in vitro* оценивали антиоксидантный потенциал экстрактов *B. monnieri* в различных растворителях, таких как гексан, хлороформ, этиловый ацетат, ацетон, метанол и вода. Наибольшее содержание полифенолов

обнаружено в метанольном экстракте, за которым следовал водный экстракт (55,0 мкг/мл и 52,0 мкг/мл в пересчете на эквиваленты галловой кислоты соответственно). Значения IC50 (концентрации полумаксимального ингибирования) активности «улавливания» свободных и гидроксильных радикалов для метанольного и водного экстрактов *B. monnieri* составили 0,052 мг/мл и 0,034 мг/мл соответственно [43].

Соответственно, благодаря своим противовоспалительным, антиоксидантным и гепатопротекторным свойствам *B. monnieri* используется для лечения различных форм гепатитов. Антиоксидантные и регенеративные свойства растения обуславливают предотвращение развития ЦП.

Эклипта белая

(*Eclipta alba* Hassk. – *E. alba*)

Eclipta alba Hassk используют для лечения гиперлипидемии, атеросклероза, заболеваний печени, селезенки и заболеваний кожи. Следует отметить иммуномодулирующие, антимикробные и противовоспалительные свойства данного растения [44, 45]. Из экстрактов *E. alba* выделено и идентифицировано несколько соединений, относящихся к семействам фенолов, алкалоидов, терпенов и полисахаридов. *E. alba* обладает разнообразным профилем фармакологических эффектов [46]. В исследовании *in vivo* экстракт *E. alba* продемонстрировал снижение перекисного окисления липидов и уровней каталазы [47]. *E. alba* является ценным растением в лечении и профилактике заболеваний печени благодаря своему гепатопротекторному, антиоксидантному, противовоспалительному, иммуномодулирующему и антивирусному действию.

Берхавия раскидистая

(*Boerhavia diffusa* L. – *Boerhavia diffusa*)

Корни и другие части *Boerhavia* содержат множество биологически активных соединений, таких как алкалоиды, флавоноиды, сапонины и стеролы. Одним из ключевых компонентов является бозравинон, обладающий мощным спазмолитическим и противовоспалительным действием [48].

В исследовании F. Borgelli и соавт. (2006 г.) продемонстрирован спазмолитический эффект экстракта корней

Boerhavia diffusa на экзогенные (ацетилхолин, гистамин и хлорид бария), а также электрически стимулированные сокращения в изолированной подвздошной кишке. Исследователи установили, что боэравинон E является наиболее мощным спазмолитическим соединением, присутствующим в экстракте [49].

В другом исследовании *in vivo* на крысах исследователи оценивали гепатопротекторную активность *Boerhavia diffusa* (в дозе 100 мг/100 г МТ) в случае гепатотоксичности, индуцированной алкоголем. Уровни АЛТ, триглицеридов и липидов были снижены почти на 50% при введении экстракта *Boerhavia diffusa*, тогда как уровень холестерина нормализовался [50].

T. Devaki и соавт. (2005 г.) изучали влияние экстракта *Boerhavia diffusa* на тканевые механизмы защиты печени от повреждения, вызванного этанолом, у крыс. Пероральное введение экстракта (по 150 мг/кг в день в течение 30 дней) предотвратило увеличение уровней липидных пероксидов и увеличило активность супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы и GST, а также уровни восстановленного глутатиона [51].

Соответственно, *Boerhavia diffusa* является оптимальным компонентом при лечении ГДЖВП благодаря своему холеретическому, спазмолитическому, противовоспалительному, антиоксидантному и гепатопротекторному действию.

Имбирь лекарственный (*Zingiber officinale Roscoe*) и перец длинный (*Piper longum L.*)

Имбирь и перец длинный часто входят в состав комбинированных препаратов для улучшения пищеварения и укрепления иммунитета.

Zingiber officinale Roscoe

Имбирь продемонстрировал свою эффективность в контексте гепатопротекции и антиоксидантных свойств. В исследовании *in vivo* на модели повреждения печени у крыс применение экстракта корневища *Zingiber officinale Roscoe* привело к улучшению ряда показателей. Показателями, по которым оценивали антиоксидантные свойства имбиря, являлись восстановленный глутатион и активность каталазы. Применение экстракта было ассоциировано с дозозависимой нормализацией параметров у экспериментальных животных [52].

Эффект корня имбиря на моторику желудочно-кишечного тракта изучен *in vivo* у мышей. Полученные эффекты были сопоставимы (аналогичны или немного слабее) с метоклопрамидом и домперидоном [53].

Имбирь обладает гастропротекторным эффектом – способностью «улавливать» свободные радикалы. *In vitro* показано, что такие активные компоненты, как гингерол и зингерон, предотвращают/ингибируют перекисное окисление липидов [54].

Имбирь можно применять при заболеваниях печени, что обусловлено его антиоксидантным, противовоспалительным и гепатопротекторным свойствам.

Piper longum L.

Имеются данные *in vivo* о том, что экстракт плодов *Piper longum* ингибирует индуцированный фиброз печени у крыс. Индукция фиброза печени у крыс приводила к повышению уровней классических биомаркеров поражения печени (АЛТ, АСТ, ЩФ и т.д.). После применения экстракта в 2 различных дозах (50 и 100 мг/кг) отмечали значительное снижение данных биохимических параме-

тров. Исследователи пришли к выводу о том, что экстракт в более высокой дозе (100 мг/кг) обладает более выраженными гепатопротекторными и антифибротическими свойствами. Очищенный экстракт в составе ЛП может представлять собой эффективное гепатопротекторное средство [55].

В другом исследовании летучие соединения, извлеченные из высушенных листьев и плодов *Piper longum*, проанализированы с помощью масс-спектрометрии: в каждом образце обнаружено более 50 компонентов. Антиоксидантный потенциал летучих соединений оценен с помощью тестов с дифенилпикрилгидратом и 2,2'-азинобис(3-этилбензотиазолин-6-сульфониевой кислотой). Летучие соединения из плодов показали более высокую активность по «улавливанию» свободных радикалов по сравнению с соединениями из листьев [56].

В настоящее время известно по меньшей мере 275 лигнанов, выделенных из растений рода *Piper*, включая традиционные лигнаны, неолигнаны, оксинелигнаны, норлигнаны, секолигнаны и полинелигнаны, которые проявляют противовоспалительную, противомикробную, антиоксидантную активность. Кроме того, особый интерес представляет ингибирующая активность приведенных соединений в отношении СYP3A4, что может влиять на фармакокинетику и фармакодинамику других ЛП [57].

Гепатопротекторное и противомикробное действие *Piper longum* имеет фармакологический потенциал в профилактике развития ЦП. В целом *Piper longum* способствует улучшению процессов детоксикации и метаболизма в печени.

Клиническое обоснование использования ЛП ДИПАНА®

Препараты природного происхождения играют значимую роль в гепатопротекции, особенно при таких заболеваниях, как гепатиты различной этиологии, ЦП, ЖДП, а также при лекарственных повреждениях печени, что объясняется их гепатопротекторными, антиоксидантными и противовоспалительными свойствами. Иммуномодулирующая активность приводит к снижению воспаления и уменьшению повреждения печеночных тканей путем регулирования активности ПВЦ, а также способствует развитию иммунной толерантности. В условиях ограниченной эффективности ксенобиотиков в лечении заболеваний печени комплексные РП представляют собой безопасную и действенную альтернативу.

Следует отметить, что при длительном применении ЛП, например противотуберкулезных, возрастает риск развития лекарственно-ассоциированных поражений печени. Гепатопротекторы, защищающие печень от токсического воздействия препаратов, становятся удачным выбором для профилактики подобных осложнений.

ЛП ДИПАНА® содержит сухие водные экстракты растений, которые обеспечивают полимодальность эффектов (рис. 2).

Результаты многочисленных КИ подтверждают, что ЛП ДИПАНА® может быть рекомендован для применения в медицинской практике с целью нормализации функции печени и улучшения общего состояния пациентов (табл. 3).

Заключение

В последние десятилетия возрос интерес к изучению лекарственных растений, обладающих антиоксидантными и иммуномодулирующими свойствами. Растительные экстракты содержат уникальные биоактивные соединения,



Рис. 2. Фармакологические эффекты компонентов и показания к применению ЛС ДИПАНА®.

Fig. 2. Pharmacological effects of the components and indications for use of DIPANA®.

которые оказывают значимое влияние на различные биологические процессы, включая защиту от ОС и модуляцию иммунного ответа. Антиоксидантные свойства растений способствуют нейтрализации свободных радикалов, снижая риск развития ХЗП. Иммуномодулирующие свойства,

в свою очередь, способствуют поддержанию и восстановлению нормального функционирования иммунной системы, что особенно важно в условиях повышенной восприимчивости к инфекционным заболеваниям и склонности к хронизации воспалительного процесса. Несмотря на доказанную эффективность и безопасность многих РП, их потенциал часто остается недооцененным в современной медицинской практике.

Защита печени от повреждений и поддержание ее нормальной функции являются важной задачей, которую необходимо решать для обеспечения здоровья населения. В условиях высокой распространенности заболеваний печени и ограниченных возможностей их лечения РП представляют собой эффективный и безопасный способ профилактики и лечения, что делает их ценным компонентом в арсенале средств гепатопротекции.

Таким образом, ЛП ДИПАНА® продемонстрировал эффективность в лечении различных заболеваний печени, включая алкогольный и неалкогольный стеатогепатит, лекарственные поражения данного органа, а также функциональные расстройства желчного пузыря. Препарат оказывает гепатопротекторное, холеретическое, спазмолитическое действие и демонстрирует хорошую переносимость у пациентов.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

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

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

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

АБП – алкогольная болезнь печени
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АОС – антиоксидантная система
АСТ – аспаргатаминотрансфераза
ВГ – вирусный гепатит
ГДЖВП – гипомоторная дискинезия желчевыводящих путей
ЖДП – жировая дистрофия печени
ИЛ – интерлейкин
ИФН – интерферон
КГ – контрольная группа
КИ – клиническое исследование
ЛП – лекарственный препарат

МТ – масса тела
ОС – окислительный стресс
ПВЦ – провоспалительный цитокин
РП – растительный препарат
ФНО-α – фактор некроза опухоли α
ХЗП – хроническое заболевание печени
ЦП – цирроз печени
ЩФ – щелочная фосфатаза
GST (glutathione S-transferase) – глутатион-S-трансфераза
HBsAg – поверхностный антиген вируса гепатита В
HBV (hepatitis B virus) – вирус гепатита В
HCV (hepatitis C virus) – вирус гепатита С

Таблица 3. Результаты КИ по применению ЛП ДИПАНА®
Table 3. Results of clinical studies on the use of DIPANA®

Показание к применению	База проведения исследования	Название	Режим дозирования	Результат
Острые и хронические инфекционные, токсические и лекарственные гепатиты в комплексной терапии	НИИ физиопульмонологии ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Москва	Применение ЛП ДИПАНА® у больных туберкулезом с носительством HBV и HCV, с лекарственным поражением печени	4 нед (медикаментозное поражение печени), 8 нед (HBV и HCV), 2 таблетки 3 раза в день	Снижение активности трансаминаз и уровня билирубина, улучшение общего состояния и функциональных показателей печени. Долгосрочное наблюдение в течение 15 мес подтвердило положительные результаты
Гепатиты в комплексной терапии	ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом», Москва	Применение ЛП ДИПАНА® у больных туберкулезом с лекарственным поражением печени	1 мес, 2 таблетки 3 раза в день	Улучшение клинических и биохимических показателей, нормализация функции печени и улучшение общего состояния пациентов. Применение препарата позволило продолжить стандартные схемы противотуберкулезной терапии
АБП	БУЗ ВО ВОКБ №1, Воронеж	Применение ЛП ДИПАНА® при лечении больных с алкогольным жировым гепатитом	4 нед, 2 таблетки 2 раза в день	Регрессия клинических симптомов и нормализация биохимических показателей у пациентов с АБП
ЖДП различной этиологии	ГБУЗ «ГКБ №2 им. Ф.Х. Гралья», Пермь Кафедра пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО РостГМУ, Ростов-на-Дону	Применение ЛП ДИПАНА® в лечении больных стеатогепатозом	4 нед, 2 таблетки 3 раза в день	Улучшение общего состояния пациентов, динамика размеров печени и нормализация биохимических показателей. Оказывает гепатопротекторное, холеретическое и спазмолитическое действие. Характеризуется отсутствием побочных эффектов
Профилактически при хронических интоксикациях (в т.ч. при длительном употреблении алкоголя)	ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург БУЗ ВО ВОКБ №1, Воронеж	Применение ЛП ДИПАНА® у больных неалкогольным стеатогепатитом	4 нед, 2 таблетки 3 раза в день 8 нед, 2 таблетки 3 раза в день	Снижение уровня трансаминаз и уменьшение выраженности клинической симптоматики (болевого, астенического и диспептического синдромов). Не влияет на липидный профиль и показатели гликемии Значительное улучшение клинических и биохимических показателей, снижение лабораторных показателей выраженности воспалительного процесса. Частота гепатометалии снизилась с 83 до 48,3%, спленометалии – с 16 до 9,6%. Уровни АСТ, АЛТ, билирубина, ЩФ и γ-глутамилтранспептидазы снизились, что свидетельствует о нормализации функций печени. Уровни ПВЦ ИЛ-1β и ФНО-α снизились, что указывает на уменьшение воспалительных процессов в печени. Показатели ОС и активности ферментов АОС нормализовались. Препарат продемонстрировал высокую эффективность и безопасность
ГДЖВП	ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», Москва	Несравнительное открытое исследование эффективности и безопасности ЛП ДИПАНА® при функциональном расстройстве желчного пузыря гипомоторного типа	4 нед, 2 таблетки 2 раза в день 6 нед, 1 таблетка 3 раза в день	Препарат эффективен у пациентов с АБП. В результате лечения у всех пациентов наступила клинико-биохимическая ремиссия с нормализацией оцениваемых показателей сыворотки крови (билирубина, АЛТ, γ-глутамилтранспептидазы, холестерина) к концу 4-й недели Препарат эффективен в лечении ГДЖВП, уменьшает абдоминальные боли, чувство тяжести в эпигастрии и правом подреберье, купирует диспептические нарушения

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Robinson MM, Zhang X. The world medicines situation 2011. Traditional medicines: global situation, issues and challenges. World Health Organization. Geneva, 2011.
- Newman DJ, Cragg GM. Natural products as sources of new drugs over the 30 years from 1981 to 2010. *J Nat Prod*. 2012;75(3):311-35.
- Losser MR, Payen D. Mechanisms of liver damage. *Semin Liver Dis*. 1996;16(4):357-67. DOI:10.1055/s-2007-1007249
- Decker K. Biologically active products of stimulated liver macrophages (Kupffer cells). *Eur J Biochem*. 1990;192(2):245-61. DOI:10.1111/j.1432-1033.1990.tb19222.x
- Olynyk JK, Matuschak GM, Lechner AJ, et al. Differential production of TNF by Kupffer cells after phagocytosis of *E. coli* and *C. albicans*. *Am J Physiol*. 1994;267(2 Pt 1):G213-9. DOI:10.1152/ajpgi.1994.267.2.G213
- Tschopp J, Nabholz M. Perforin-mediated target cell lysis by cytolytic T lymphocytes. *Annu Rev Immunol*. 1990;8:279-302. DOI:10.1146/annurev.iy.08.040190.001431
- Кучерявый Ю.А., Морозов С.В. Гепатопротекторы: рациональные аспекты применения. М. 2012 [Kucheriavyi YuA, Morozov SV. Gepatoprotektory: ratsional'nye aspekty primeneniia. Moscow. 2012 (in Russian)].
- Dhawan BN. Picroliv – A New Hepatoprotective Agent from an Indian Medicinal plant, *Picrorhiza kurroa*. *Med Chem Res*. 1995;5:595-605.
- Nisha S, Vijaylata P, Bikram S, Raghbir CG. Intraspecific variability of main phytochemical compounds in *Picrorhiza kurroa* Royle ex Benth. from North Indian higher altitude Himalayas using reversed-phase high-performance liquid chromatography. *J Med Plants Res*. 2012;6(16):3181-7. DOI:10.5897/JMPR11.1670
- Ernst E. Major Herbs of Ayurveda. *Focus Altern Compl Ther*. 2010;8:98. DOI:10.1111/j.2042-7166.2003.tb05765.x
- Rajaprabhu D, Rajesh R, Jeyakumar R, et al. Protective Effect of *Picrorhiza kurroa* on Antioxidant Defense Status in Adriamycin-Induced Cardiomyopathy in Rats. *J Med Plant Res*. 2007;1(4):80-5.
- Mehrotra R, Rawat S, Kulshreshtha DK, et al. In vitro studies on the effect of certain natural products against hepatitis B virus. *Indian J Med Res*. 1990;92:133-8.
- Gupta A, Khajuria A, Singh J, et al. Immunomodulatory activity of biopolymeric fraction RLJ-NE-205 from *Picrorhiza kurroa*. *Int Immunopharmacol*. 2006;6(10):1543-9. DOI:10.1016/j.intimp.2006.05.002
- Rajkumar V, Guha G, Kumar RA. Antioxidant and anti-neoplastic activities of *Picrorhiza kurroa* extracts. *Food Chem Toxicol*. 2011;49(2):363-9. DOI:10.1016/j.fct.2010.11.009
- Almeleebia TM, Alsayari A, Wahab S. Pharmacological and Clinical Efficacy of *Picrorhiza kurroa* and Its Secondary Metabolites: A Comprehensive Review. *Molecules*. 2022;27(23). DOI:10.3390/molecules27238316
- Singh H, Sharma Y. Clinical evaluation of the hepatoprotective effect of *Katuki* (*Picrorhiza kurroa* Royle ex Benth.) processed in *Guduchi* (*Tinospora cordifolia* Willd.) Miers in patients receiving lipid lowering drugs (Statins). *Indian Journal of Traditional Knowledge*. 2011;10:657-60.
- Tarapore S, Tubaki BR, Khot S. Elastographic liver evaluation of *Katukyadi churna* in the management of Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH) – A single arm clinical trial. *J Ayurveda Integr Med*. 2021;12(1):136-42. DOI:10.1016/j.jaim.2020.12.015
- Vaidya AB, Antarkar DS, Doshi JC, et al. *Picrorhiza kurroa* (Kutaki) Royle ex Benth as a hepatoprotective agent-experimental & clinical studies. *J Postgrad Med*. 1996;42(4):105-8.
- Jiang M, Sheng F, Zhang Z, et al. *Andrographis paniculata* (Burm.f.) Nees and its major constituent andrographolide as potential antiviral agents. *J Ethnopharmacol*. 2021;272:113954. DOI:10.1016/j.jep.2021.113954
- Lee JC, Tseng CK, Young KC, et al. Andrographolide exerts anti-hepatitis C virus activity by up-regulating haeme oxygenase-1 via the p38 MAPK/Nrf2 pathway in human hepatoma cells. *Br J Pharmacol*. 2014;171(1):237-52. DOI:10.1111/bph.12440
- Chandrasekaran CV, Gupta A, Agarwal A. Effect of an extract of *Andrographis paniculata* leaves on inflammatory and allergic mediators in vitro. *J Ethnopharmacol*. 2010;129(2):203-7. DOI:10.1016/j.jep.2010.03.007
- Chandrasekaran CV, Thiyagarajan P, Deepak HB, Agarwal A. In vitro modulation of LPS/calcimycin induced inflammatory and allergic mediators by pure compounds of *Andrographis paniculata* (King of bitters) extract. *Int Immunopharmacol*. 2011;11(1):79-84. DOI:10.1016/j.intimp.2010.10.009
- Liu J, Wang ZT, Ge BX. Andrograpanin, isolated from *Andrographis paniculata*, exhibits anti-inflammatory property in lipopolysaccharide-induced macrophage cells through down-regulating the p38 MAPKs signaling pathways. *Int Immunopharmacol*. 2008;8(7):951-8. DOI:10.1016/j.intimp.2007.12.014
- Singha PK, Roy S, Dey S. Protective activity of andrographolide and arabinogalactan proteins from *Andrographis paniculata* Nees. against ethanol-induced toxicity in mice. *J Ethnopharmacol*. 2007;111(1):13-21. DOI:10.1016/j.jep.2006.10.026
- Liu FP, Ma X, Li MM, et al. Hepatoprotective effects of *Solanum nigrum* against ethanol-induced injury in primary hepatocytes and mice with analysis of glutathione S-transferase A1. *J Chin Med Assoc*. 2016;79(2):65-71. DOI:10.1016/j.jcma.2015.08.013
- Amin ZA, Abdulla MA, Ali HM, et al. Assessment of in vitro antioxidant, antibacterial and immune activation potentials of aqueous and ethanol extracts of *Phyllanthus niruri*. *J Sci Food Agric*. 2012;92(9):1874-7. DOI:10.1002/jsfa.5554
- Colpo E, Vilanova CD, Pereira RP, et al. Antioxidant effects of *Phyllanthus niruri* tea on healthy subjects. *Asian Pac J Trop Med*. 2014;7(2):113-8. DOI:10.1016/S1995-7645(14)60005-5
- Nworu CS, Akah PA, Okoye FB, Esimone CO. Aqueous extract of *Phyllanthus niruri* (Euphorbiaceae) enhances the phenotypic and functional maturation of bone marrow-derived dendritic cells and their antigen-presentation function. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2010;32(3):393-401. DOI:10.3109/08923970903463939
- Koay YH, Basiri A, Murugaiyah V, Chan KL. Isocorilagin, a cholinesterase inhibitor from *Phyllanthus niruri*. *Nat Prod Commun*. 2014;9(4):515-7.
- Latha P, Chaitanya D, Rukkumani R. Protective effect of *Phyllanthus niruri* on alcohol and heated sunflower oil induced hyperlipidemia in Wistar rats. *Toxicol Mech Methods*. 2010;20(8):498-503. DOI:10.3109/15376516.2010.511301
- Kaur N, Kaur B, Sirhindi G. Phytochemistry and Pharmacology of *Phyllanthus niruri* L.: A Review. *Phytother Res*. 2017;31(7):980-1004. DOI:10.1002/ptr.5825
- Thyagarajan SP, Thiruneelakantan K, Subramanian S, Sundaravelu T. In vitro inactivation of HBsAg by *Eclipta alba* Hassk and *Phyllanthus niruri* Linn. *Indian J Med Res*. 1982;(Suppl. 76):124-30.
- Venkateswaran PS, Millman I, Blumberg BS. Effects of an extract from *Phyllanthus niruri* on hepatitis B and woodchuck hepatitis viruses: in vitro and in vivo studies. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1987;84(1):274-8. DOI:10.1073/pnas.84.1.274
- Thyagarajan SP, Subramanian S, Thirunalasundari T, et al. Effect of *Phyllanthus amarus* on chronic carriers of hepatitis B virus. *Lancet*. 1988;2(8614):764-6. DOI:10.1016/S0140-6736(88)92416-6
- Wang M, Cheng H, Li Y, et al. Herbs of the genus *Phyllanthus* in the treatment of chronic hepatitis B: observations with three preparations from different geographic sites. *J Lab Clin Med*. 1995;126(4):350-2.
- Panneer SK, Payyappallimana U, Ravikumar K, Venkatasubramanian P. Can *Guduchi* (*Tinospora cordifolia*), a well-known ayurvedic hepato-protectant cause liver damage? *J Ayurveda Integr Med*. 2023;14(1):100658. DOI:10.1016/j.jaim.2022.100658
- Arunachalam K, Yang X, San TT. *Tinospora cordifolia* (Willd.) Miers: Protection mechanisms and strategies against oxidative stress-related diseases. *J Ethnopharmacol*. 2022;283:114540. DOI:10.1016/j.jep.2021.114540
- Goel HC, Prasad J, Singh S, et al. Radioprotective potential of an herbal extract of *Tinospora cordifolia*. *J Radiat Res*. 2004;45(1):61-8. DOI:10.1269/jrr.45.61
- Bishayi B, Roychowdhury S, Ghosh S, Sengupta M. Hepatoprotective and immunomodulatory properties of *Tinospora cordifolia* in CCl4 intoxicated mature albino rats. *J Toxicol Sci*. 2002;27(3):139-46. DOI:10.2131/jts.27.139
- Singh HK, Rastogi RP, Srimal RC, Dhawan BN. Effect of bacosides A and B on avoidance responses in rats. *Phytother Res*. 1988;2(2):70-5. DOI:10.1002/ptr.2650020205

41. Russo A, Izzo AA, Borrelli F, et al. Free radical scavenging capacity and protective effect of *Bacopa monniera* L. on DNA damage. *Phytother Res.* 2003;17(8):870-5. DOI:10.1002/ptr.1061
42. Kapoor R, Srivastava S, Kakkur P. *Bacopa monnieri* modulates antioxidant responses in brain and kidney of diabetic rats. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2009;27(1):62-9. DOI:10.1016/j.etap.2008.08.00
43. Anand T, Naika M, Swamy MSL, Khanum F. Antioxidant and DNA Damage Preventive Properties of *Bacopa Monniera* (L) Wettst. *Free Radic Antioxid.* 2011;1(1):84-90. DOI:10.5530/ax.2011.1.13
44. Tewtrakul S, Subhadhirasakul S, Tansakul P, et al. Antiinflammatory constituents from *Eclipta prostrata* using RAW264.7 macrophage cells. *Phytother Res.* 2011;25(9):1313-6. DOI:10.1002/ptr.3383
45. Lee JS, Ahn JH, Cho YJ, et al. α -Terthienylmethanol, isolated from *Eclipta prostrata*, induces apoptosis by generating reactive oxygen species via NADPH oxidase in human endometrial cancer cells. *J Ethnopharmacol.* 2015;169:426-34. DOI:10.1016/j.jep.2015.04.029
46. Guenné S, Ouattara N, Ouédraogo N, et al. Phytochemistry and neuroprotective effects of *Eclipta alba* (L.) Hassk. *J Complement Integr Med.* 2019;17(1). DOI:10.1515/jcim-2019-0026
47. Dungca NT. Protective effect of the methanolic leaf extract of *Eclipta alba* (L.) Hassk. (Asteraceae) against gentamicin-induced nephrotoxicity in Sprague Dawley rats. *J Ethnopharmacol.* 2016;184:18-21. DOI:10.1016/j.jep.2016.03.002
48. Mishra S, Aeri V, Gaur PK, Jachak SM. Phytochemical, therapeutic, and ethnopharmacological overview for a traditionally important herb: *Boerhaavia diffusa* Linn. *Biomed Res Int.* 2014;2014:808302. DOI:10.1155/2014/808302
49. Borrelli F, Ascione V, Capasso R, et al. Spasmolytic effects of nonprenylated rotenoid constituents of *Boerhaavia diffusa* roots. *J Nat Prod.* 2006;69(6):903-6. DOI:10.1021/np060073h
50. Gulati R, Agarwal S, Agarwal SS. Hepatoprotective activity of *Boerhaavia diffusa* linn. against country made liquor induced hepatotoxicity in albino rats fed on controlled calorie diet. *Indian J Pharmacol.* 1991;23:264-7.
51. Devaki T, Shivashangari KS, Ravikumar V, Govindaraju P. Effect of *Boerhaavia diffusa* on tissue anti-oxidant defense system during ethanol-induced hepatotoxicity in rats. *Journal of Natural Remedies.* 2005;5(2):102-7.
52. Oke GO, Abiodun AA, Imafidon CE, Monsi BF. *Zingiber officinale* (Roscoe) mitigates CCl₄-induced liver histopathology and biochemical derangements through antioxidant, membrane-stabilizing and tissue-regenerating potentials. *Toxicol Rep.* 2019;6:416-25. DOI:10.1016/j.toxrep.2019.05.001
53. Yamahara J, Huang QR, Li YH, et al. Gastrointestinal motility enhancing effect of ginger and its active constituents. *Chem Pharm Bull (Tokyo).* 1990;38(2):430-1. DOI:10.1248/cpb.38.430
54. Haniadka R, Saldanha E, Sunita V, et al. A review of the gastroprotective effects of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe). *Food Funct.* 2013;4(6):845-55. DOI:10.1039/c3fo30337c
55. Christina AJ, Saraswathy GR, Robert SJ, et al. Inhibition of CCl₄-induced liver fibrosis by *Piper longum* Linn.? *Phytomedicine.* 2006;13(3):196-8. DOI:10.1016/j.phymed.2004.01.009
56. Dash M, Singh S, Sahoo BC, et al. Potential role of Indian long pepper (*Piper longum* L.) volatiles against free radicals and multidrug resistant isolates. *Nat Prod Res.* 2022;36(16):4271-5. DOI:10.1080/14786419.2021.1975703
57. Fan D, Zhou C, Chen C, et al. Lignans from the genus *Piper* L. and their pharmacological activities: An updated review. *Fitoterapia.* 2023;165:105403. DOI:10.1016/j.fitote.2022.105403

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.06.2024



OMNIDOCTOR.RU