

*На правах рукописи*

**ПОТАПОВА АННА АЛЕКСАНДРОВНА**

**НЕФРО - И ГЕПАТОЗАЩИТНОЕ ДЕЙСТВИЕ СУХОГО ЭКСТРАКТА ИЗ  
ШЛЕМНИКА БАЙКАЛЬСКОГО (SCUTELLARIA BAICALENSIS GEORGI)  
И ЕГО ВОДОРАСТВОРИМОЙ ФОРМЫ ПРИ СОЧЕТАННЫХ  
ПОРАЖЕНИЯХ ПЕЧЕНИ И ПОЧЕК**

14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

**Автореферат**

диссертации на соискание учёной степени  
кандидата фармацевтических наук

ВОЛГОГРАД– 2016

Диссертационная работа выполнена в Пятигорском медико-фармацевтическом институте – филиале государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации»

**Научный руководитель:**

**Доркина Елена Григорьевна**

доктор биологических наук, доцент

**Официальные оппоненты:**

доктор фармацевтических наук,  
доцент, заведующий кафедрой фармацевтической химии, фармакогнозии и организации и экономики фармации факультета фундаментальной медицины ФГБУ ВПО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»

**Каленикова Елена Игоревна**

доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной фармакологии Государственного бюджетного учреждения Волгоградского медицинского научного центра

**Сабанов Алексей Валерьевич**

**Ведущая организация:** Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2016 г. в \_\_\_\_ часов на заседании Диссертационного Совета Д 208.008.02 при ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России (400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1).

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России по адресу: 400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1 и на сайте [www.volgmed.ru](http://www.volgmed.ru).

Автореферат разослан «\_\_» «\_\_\_\_\_» 2016 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор биологических наук

**Бугаева Любовь Ивановна**

## **Актуальность темы исследования**

Нарушение функций печени или почек при возникновении патологического процесса в одном из этих органов, а также их одновременное поражение при воздействии вредных для организма эндогенных и экзогенных факторов, делает актуальным создание новых эффективных гепато- и нефропротекторных препаратов, нормализующих строение, метаболизм и функции данных органов. Повышение эффективности фармакотерапии заболеваний печени и почек определяется широкой распространенностью этих патологий в общей структуре заболеваемости. По статистическим данным в РФ за 2011 г. диагностируемые хронические заболевания печени и почек встречаются в 8,2% и 7,8% случаев соответственно [Козырева М.П. и соавт., 2013]. Подобные сочетанные поражения печени и почек наиболее часто развиваются при профессиональных интоксикациях, острых отравлениях, при панкреатите, остром или хроническом гепатите, циррозе печени, заболеваниях желчных путей, сепсисе, инфекциях, ожогах, гемолитической анемии, лекарственных поражениях, циркуляторных расстройствах и др. [Лопаткина Т.Н. и соавт., 2006, Ключарева А.А. и соавт., 2007, Маммаев С.Н. и соавт., 2008, Пиманов С.И., 2008, Власов А.П. и соавт., 2011], а также при использовании таких лекарственных средств, как нестероидные противовоспалительные препараты, антибиотики, сульфаниламиды, диуретики, противотуберкулезные препараты, цитостатики и т.д. [Абаев В.М. и соавт., 2000, Чумакова О.В. и соавт., 2002, Новиков И.Н. и соавт., 2007, Yıldız A. et al., 2000, Stefanovic V. et al., 2002].

Для лечения и профилактики заболеваний печени и почек в основном используются растительные средства, содержащие, как правило, широкий спектр метаболически близких организму биологически активных веществ и обладающие низкой токсичностью. Перспективными в плане поиска новых гепато- и нефропротекторов следует считать фитопрепараты, содержащие флавоноиды, обладающие антиоксидантными свойствами, поскольку общим патогенетическим механизмом, участвующим в поражении печени и почек является развитие окислительного стресса с активацией процессов перекисного окисления липидов и белков, истощением антиоксидантной системы защиты, что приводит к нарушению целостности мембран и гибели клеток [Осипов А.Н. и соавт., 1990, Владимиров Ю.А., 2000; Максимова Т.А., 2001, Доркина Е.Г., 2004].

Большое количество флавоноидов (более 60) выделено из корней шлемника байкальского (*Scutellaria baicalensis* G.), наиболее активным из которых является байкалин. Несмотря на то, что байкалин обладает широким спектром фармакологической активности, включая нефропротекторное и гепатозащитное действия, из-за плохой растворимости в воде и низкой биодоступности при пероральном применении, его использование в клинике ограничено. С физико-химическими свойствами флавоноидов связана невозможность их применения в инъекционных формах. В связи с этим, в последние годы все большее внимание ученых привлекает создание новых форм доставки флавоноидов, к числу которых относятся микрокапсулы, наноконплексы,

нанокристаллы, липосомы и др. [Леонова М.В., 2009]. В то же время, в медицинской практике на настоящем этапе препараты на основе флавоноидов продолжают использоваться в виде капсул и таблеток и для достижения терапевтического эффекта их необходимо применять в больших дозах с высокой кратностью, чтобы получить эффективную концентрацию в плазме крови.

Создание растворимых лекарственных форм на основе флавоноидов могло бы обеспечить 100% биодоступность такого препарата и возможность подачи в организм минимального количества действующих веществ при максимальной эффективности их действия.

Исходя из этого, следует считать актуальным изучение в сравнительном аспекте гепато- и нефрозащитного действия флавоноида байкалина из шлемника байкальского при различных способах введения (пероральный и парентеральный) с целью создания различных форм лекарственных препаратов для одновременного лечения заболеваний печени и почек.

### **Степень разработанности проблемы**

История изучения эффективности лечения заболеваний печени и почек насчитывает не одно десятилетие [Мамаев С.Н. и соавт., 2008, Arroyo V et al., 2002, Briglia A.E. et al., 2002], но, по-прежнему, остается довольно невысокой степень разработанности проблемы терапии сочетанных повреждений печени и почек [Лопаткина Т.Н. и соавт., 2006, Gonva T.A. et al., 2013, Kiser T.N. et al., 2014,], в особенности поиск и применение таких препаратов, которые обладали бы одновременно гепато- и нефропротекторными свойствами [Nafiu M. et al., 2011, Moller S et al., 2012].

Ведущая роль окислительного стресса в патогенезе токсических, лекарственных, алкогольных и пр. поражений как печени, так и почек [Зенков Н.К. и соавт., 2001, Мышкин В.А. и соавт., 2011, Ponce-Canchihuaman et al., 2010, Ping Ma et al., 2014], а также наличие тесной морфофункциональной связи между этими органами делает возможным и необходимым целенаправленный поиск новых эффективных средств для предупреждения и лечения данных патологий [Cherniac E.P. et al., 2012, Brai V.I. et al., 2014]. К тому же, многие препараты, которые в настоящее время применяются в комплексной терапии заболеваний печени, не всегда соответствуют требованиям, предъявляемым к гепатопротекторам [Щекатихина А.С., 2009, Vargas-Mendoza N. et al., 2014], а также невелик ассортимент лекарственных средств, нормализующих функциональную активность почек [Регистр ЛС, 2011].

В настоящее время используются такие лекарственные формы шлемника байкальского, как измельченные корни, настойка и экстракт для перорального применения в качестве седативного и антигипертензивного средства. Имеются единичные исследования по созданию водорастворимых форм байкалина. Так, получен полусинтетический препарат байкалинат-лизин и изучена его способность повышать эффективность химиотерапевтического лечения экспериментальных опухолей [Литвиненко В.И. и соавт. 1998, 2012]. Гепатозащитное и нефрозащит-

ное действие байкалина продемонстрировано на моделях поражения печени тетрахлорметаном [Ажунова Т.А., 1990, Park S.W. et al., 2008, Huang H.L. et al., 2012], парацетамолом [Т.А.Ажунова, 1987], при поражениях почек, наблюдающихся при ишемии-реперфузии [М. Lin et al., 2014], остром панкреатите [X.R. Zhang et al., 2007], применении цитостатика цисплатина [B.D. Sahu et al., 2015]. Но сравнения эффективности действия байкалина с эталонными гепато- и нефропротекторами не проводилось, а также отсутствуют исследования по применению шлемника байкальского при сочетанных поражениях печени и почек.

### **Цель исследования**

Экспериментальное обоснование гепатонепропротекторного действия сухого экстракта из шлемника байкальского (СЭ ШБ) и его водорастворимой формы (СЭ-2-ГП-β-ЦД) при сочетанных поражениях печени и почек и при различных способах введения.

### **Задачи исследования**

1. Определить среднелетальные и оптимальные терапевтические дозы СЭ ШБ и СЭ-2-ГП-β-ЦД при пероральном и внутрибрюшинном введениях на моделях поражения почек хлоридом ртути (II) и поражения печени тетрахлорметаном.
2. Изучить фармакокинетику байкалина у крыс при пероральном и внутрибрюшинном введениях СЭ ШБ и СЭ-2-ГП-β-ЦД в оптимальных терапевтических дозах.
3. Провести изучение нефропротекторного и гепатопротекторного действия СЭ ШБ при пероральном и СЭ-2-ГП-β-ЦД при внутрибрюшинном введениях на моделях поражения почек хлоридом ртути (II) и поражения печени парацетамолом у крыс по нормализации маркеров основных патосиндромов и гистологической картине органов по сравнению с действием урокама и легалона.
4. Провести изучение эффективности гепатонепропротекторного действия СЭ ШБ при пероральном и СЭ-2-ГП-β-ЦД при внутрибрюшинном введениях при сочетанных поражениях печени и почек циклофосфаном у крыс по нормализации маркеров основных патосиндромов и гистологической картине органов по сравнению с таковой урокама и легалона.
5. Изучить влияние СЭ ШБ и СЭ-2-ГП-β-ЦД при пероральном и внутрибрюшинном введениях на интенсивность перекисного окисления липидов, антиоксидантную систему печени и почек крыс при действии различных токсикантов.
6. Изучить антиоксидантное и мембраностабилизирующее действие байкалина на модельных системах *in vitro* и влияние курсового введения СЭ ШБ и СЭ-2-ГП-β-ЦД в терапевтических дозах на морфофункциональное состояние, интенсивность ПОЛ *in vivo* и антиоксидантную систему печени и почек у здоровых животных.

### **Научная новизна полученных результатов**

Впервые получена водорастворимая форма СЭ ШБ с использованием 2-ГП-β-ЦД (СЭ-2-ГП-β-ЦД) и спектрофотометрически доказано повышение растворимости СЭ ШБ в воде в 5 раз.

Установлено, что СЭ ШБ и СЭ-2-ГП-β-ЦД при пероральном и внутривнутрибрюшинном введениях обладают выраженным нефропротекторным действием, эффективность которого выше, чем препарата урокам, а также гепатозащитным действием при поражении печени парацетамолом, превышая действие легалона, о чем свидетельствует гистоморфологическая картина органа.

Доказано, что выраженность нефропротекторного и гепатопротекторного действия СЭ-2-ГП-β-ЦД при внутривнутрибрюшинном введении практически равнозначна или по некоторым параметрам превышает таковую при пероральном применении СЭ ШБ, но при этом оптимальная терапевтическая доза снижается в 20 раз.

Впервые показано, что при внутривнутрибрюшинном введении водорастворимой формы СЭ-2-ГП-β-ЦД в 20-тикратно более низкой дозе по сравнению с пероральным введением СЭ ШБ создаются примерно равные или даже более высокие концентрации байкалина в плазме крови, а также в органах-мишенях (печень и почки), при этом биодоступность байкалина при пероральном введении СЭ ШБ составляет 6%.

Установлено, что СЭ ШБ и СЭ-2-ГП-β-ЦД при пероральном и внутривнутрибрюшинном введениях одновременно проявляют выраженное и гепатозащитное, и нефрозащитное действие на фоне введения цитостатика циклофосфана, повреждающего печень и почки, воздействуя на патогенетические механизмы развития патологического процесса и в том, и в другом органе.

Доказано, что *урокам*, обладая нефрозащитной активностью, оказывает и гепатозащитное действие, хотя и менее выраженное, практически *не влияя при этом* на восстановление системы АОЗ в печени, а *легалон*, обладая гепатозащитной активностью, оказывает и нефрозащитное действие, также менее выраженное, *практически не влияя* на восстановление системы АОЗ в почках. СЭ ШБ и СЭ-2-ГП-β-ЦД при пероральном и при внутривнутрибрюшинном введениях обеспечивают *наиболее полное восстановление про-антиоксидантного равновесия одновременно в обоих органах* и оказывают *более выраженное гепатозащитное действие*, чем *урокам* и *более выраженное нефрозащитное действие*, чем *легалон*, т.е. обеспечивают равнозначную эффективную защиту и печени и почек, что позволяет рассматривать данные препараты, как препараты *гепатонепфрозащитного действия*.

Впервые выявлено существование тесной корреляционной взаимосвязи между выраженностью гепато- и нефрозащитного действия СЭ ШБ и СЭ-2-ГП-β-ЦД при пероральном и внутривнутрибрюшинном введениях и коэффициентом окислительного стресса, что указывает на первостепенное значение восстановления про-антиоксидантного равновесия в механизмах гепатонепфропротекции.

Доказано, что применение СЭ ШБ и СЭ-2-ГП-β-ЦД при пероральном и внутривнутрибрюшинном введениях оказывает стимулирующее влияние на глутатионовое звено NADPH – GSH- зависимой АОС: повышает содержание глутатиона восстановленного в печени у здоровых жи-

вотных и активности Г-S-T и Г-6-ФДГ в печени и почках в условиях развития окислительного стресса при действии различных токсикантов, что более выражено при внутрибрюшинном введении СЭ ШБ.

Установлено, что антиоксидантное действие байкалина в липосомальной системе  $Fe^{2+}$ -индуцированного ПОЛ сравнимо с действием кверцетина, а мембраностабилизирующее действие – с кверцетином и  $\alpha$ -токоферолом. Антиоксидантное действие байкалина, так же, как и кверцетина, проявляется и *in vivo*.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Показано повышение растворимости байкалина в воде при использовании 2-ГП- $\beta$ -ЦД, что делает возможным создание растворимой лекарственной формы для парентерального введения, минуя ЖКТ, и приводит к значительному снижению оптимальной терапевтической дозы при сохранении лечебного эффекта. Получены экспериментальные данные, свидетельствующие, что восстановление про-/антиоксидантного равновесия достигается не только за счет прямого антиоксидантного действия байкалина, но и повышения активности эндогенной системы АОЗ, в особенности ее глутатионового звена, что представляется более значительным для преодоления окислительного стресса и повышения устойчивости систем к действию повреждающих факторов. Выявленная тесная связь эффективности защитного действия с восстановлением баланса в системе ПОЛ/АОС показывает, что к применению препаратов нужно подходить не только с позиций подавления ими ПОЛ, но и с учетом более легкого и быстрого возврата биосистем в состояние про-/антиоксидантного равновесия.

В связи с выявленной способностью байкалина воздействовать на патогенетические звенья патологического процесса в печени и почках, вызванного действием цитостатика циклофосфана, что сопровождалось нормализацией состояния печени и почек, показана возможность создания препаратов, которые сочетали бы свойства гепато- и нефропротекторов, т.е. имели бы несколько органов-мишеней. Полученные результаты показали наличие выраженной гепато- и нефрозащитной активности СЭ ШБ и СЭ-2-ГП- $\beta$ -ЦД при пероральном и внутрибрюшинном введениях на различных экспериментальных моделях, в связи с чем данные субстанции могут быть рекомендованы для дальнейших более углубленных доклинических исследований и создания различных форм лекарственных препаратов при сочетанных поражениях печени и почек.

### **Методология и методы исследования**

Эксперименты выполнялись в соответствии с методическими рекомендациями по доклиническому изучению лекарственных средств [Миронов А.Н. и соавт., 2012] с использованием современных методов. В работе применялся комплексный синдромальный подход к оценке эффективности гепато- и нефропротекторного действия сухого экстракта шлемника байкальского. Были использованы классические модели поражения печени и почек для изучения соответ-

венно гепато- и нефрозащитного действия в сравнении с эталонными препаратами, а затем изучалась эффективность гепатонепропротекции СЭ ШБ при различных способах введения при сочетанном поражении печени и почек циклофосфаном. Исследование осуществлялось на половозрелых самцах и самках крыс линии Wistar, а также на белых мышах.

### **Реализация результатов исследования**

Результаты работы внедрены в учебный процесс, используются в научной работе на кафедре фармакологии с курсом клинической фармакологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет»; кафедрах фармакологии, фармакологии и биофармации ФУВ ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет», кафедре клинической фармакологии, аллергологии и иммунологии с курсом ДПО ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет», кафедре фармакологии ГБОУ ВПО «Воронежская медицинская академия им. Н.Н. Бурденко».

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Высокая эффективность СЭ ШБ и СЭ-2-ГП-β-ЦД при пероральном и внутрибрюшинном введениях, связанная с воздействием на основные звенья патогенеза поражений печени и почек и выявленная способность обеспечивать одновременную защиту печени и почек при действии различных токсикантов, позволяет их рекомендовать для дальнейшего доклинического исследования с целью разработки различных лекарственных форм препаратов для терапии сочетанных поражений печени и почек в качестве гепатонепропротекторов.
2. СЭ-2-ГП-β-ЦД при внутрибрюшинном введении обладает равнозначной, а по некоторым параметрам более выраженной эффективностью гепато- и нефрозащитного действия, но его оптимальная терапевтическая доза является в 20 раз более низкой, чем при пероральном применении, при этом создаются равные или даже более высокие концентрации байкалина в плазме крови, а также в органах-мишенях (печень и почки).
3. СЭ ШБ и СЭ-2-ГП-β-ЦД при пероральном и внутрибрюшинном введениях препятствуют развитию окислительного стресса и восстанавливают нарушенное про- / антиоксидантное равновесие при воздействии токсикантов, повреждающих печень и почки, снижая интенсивность ПОЛ и вызывая стабилизацию мембран за счет прямого антиоксидантного действия и способности усиливать глутатионовое звено эндогенной системы АОЗ, что более выражено при внутрибрюшинном введении, и является важным в механизме гепатонепропротективного действия.

### **Степень достоверности и апробация полученных результатов**

Высокая степень достоверности полученных результатов подтверждается достаточным объемом экспериментальных исследований, проведенных на крысах обоего пола и мышах; ис-

пользованием современных методов, высокотехнологического оборудования, параметрических и непараметрических критериев статистической обработки данных.

Основные положения диссертационной работы доложены на 67<sup>й</sup>, 68<sup>й</sup>, 69<sup>й</sup> научных конференциях «Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции» (Пятигорск 2012-2014 г.), на XI Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы науки» (г. Москва, 2013 г.), на Международной заочной научно-практической конференции «Теоретические и практические аспекты современной медицины» (г. Новосибирск, 2013 г.), на 71-й, 72-й и 73-й научно-практической конференции «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины» (г. Волгоград, г. Пятигорск 2013-2015 гг.), на региональной научно-практической конференции «Инновации молодых учёных Северного Кавказа - экономике России», проводимой в рамках программы «УМНИК» Федерального Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере в 2013 году (г. Ставрополь, 2013), на Всероссийской научной интернет-конференции с международным участием «Фармакологическая наука – от теории к практике» (г. Казань, 2014), на Северо-Кавказском молодежном Форуме «Машук–2014» (г. Пятигорск, 2014), на IV Международной научно-практической конференции «Научные перспективы XXI века. Достижения и перспективы нового столетия» (г. Новосибирск, 2014), на III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Беликовские чтения» (г. Пятигорск, 2014). Работа апробирована на расширенном заседании кафедры биохимии и микробиологии.

По теме диссертации опубликовано 15 научных работ, из которых 6 в изданиях, рекомендованных ВАК РФ для изложения основных положений диссертационного исследования.

#### **Личный вклад автора**

Автором самостоятельно осуществлен поиск и анализ отечественных и зарубежных источников литературы по теме диссертационной работы. Непосредственно автором проделана статистическая обработка и описание полученных результатов. Автор принимал активное участие в проведении экспериментальных исследований, формулировке задач, выводов и подготовке публикаций по основным положениям диссертационной работы, оформлении рукописи.

#### **Объем и структура работы**

Диссертация изложена на 168 страницах машинописного текста, иллюстрирована 56 рисунками и 24 таблицами. Диссертация состоит из введения, 7 глав (обзор литературы; материал и методы исследования; результаты собственных исследований и их обсуждение), заключения, выводов, списка литературы, включающего 318 источников, из которых 139 на русском языке и 179 на иностранных языках, двух приложений А и Б.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**В первой главе** приведены данные исследований отечественных и зарубежных авторов о сочетанных поражениях печени и почек и основных принципах их терапии. В первом разделе рассматриваются причины и механизмы развития данных патологий, а также современные подходы к их лечению. Во втором разделе главы приводятся литературные данные по применению шлемника байкальского при поражениях печени тетрахлорметаном, железом, этанолом, парацетамолом, для лечения печеночной и почечной недостаточности, вызванной острым панкреатитом и ишемией, а также антиоксидантное, мембраностабилизирующие и противовоспалительным действие флавоноидов шлемника байкальского и его основного флавоноида - байкалина. Третий раздел посвящен вопросу использования циклодекстринов для улучшения водорастворимости лекарственных средств.

**Во второй главе** диссертации приведено описание **материалов и методов** исследования. В качестве объектов исследования в работе использовали СЭ ШБ производства компании Shenzhen Naturactive (КНР) и СЭ-2-ГП-β-ЦД, полученный на кафедре неорганической химии под руководством кандидата фармацевтических наук, доцента Л.И. Щербаковой.

Исследования проведены на 559 белых половозрелых крысах линии Wistar обоего пола весом 180-250 г и 108 белых мышах массой 20-25 г, содержащихся в условиях вивария (температура 22-24<sup>0</sup>С) с естественным световым режимом на стандартной диете (ГОСТ Р 50258-92) [1993]. Эксперименты проводили в соответствии с Приказом Минздравсоцразвития России от 23 августа 2010 г. № 708н «Об утверждении правил лабораторной практики», с соблюдением Европейской конвенции «О защите позвоночных животных, которые используются для экспериментальных и других научных целей», 1986 г.

Среднелетальную дозу (ЛД<sub>50</sub>) СЭ ШБ и СЭ-2-ГП-β-ЦД определяли на 108 белых мышах самках массой 20-25 г [Сернов Л.Н., Гацура В.В., 2000, Миронов А.Н. и соавт., 2012]. Кроме того, было проведено определение ЛД<sub>50</sub> 2-ГП-β-ЦД. Критерием оценки служила выживаемость животных, наблюдение вели в течение 14 дней. Расчет проводили методом наименьших квадратов с использованием пробит-анализа, определяли дозы ЛД<sub>16</sub>, ЛД<sub>50</sub> и ЛД<sub>84</sub>.

Определение оптимальных терапевтических доз СЭ ШБ и СЭ-2-ГП-β-ЦД было проведено с использованием классических моделей поражения печени тетрахлорметаном [Блюгер А.Ф., Карташова О.Я., 1983] и поражения почек хлоридом ртути [Мондодоев А.Г. и др., 2010]. Об эффективности гепато- и нефрозащитного действия судили: 1) по степени нормализации биохимических и функциональных маркеров поражения печени или почек; 2) по проценту выживших животных (по «конечной точке»); 3) по коэффициенту гепато- и нефропротекции.

В качестве биохимических маркеров основных патосиндромов поражения печени, таких как: 1) цитолиз; 2) холестаза; 3) жировая дистрофия, определяли соответственно *в сыворотке крови*: 1) активность АлАт; 2) активность ЩФ и содержание ОБ; *в печени*: 3) содержание ТРГ.

В качестве биохимических и функциональных маркеров поражения почек определяли содержание креатинина и мочевины в сыворотке крови и моче, объем мочи после 2,5 % водной нагрузки и рассчитывали скорость клубочковой фильтрации.

Коэффициенты гепато- и нефропротекции рассчитывали для каждого показателя, а также средний коэффициент с учетом всех показателей, по формуле:  $H = \left[ 1 - \left( \frac{O-N}{K-N} \right) \right] \times 100\%$ , где H - коэффициент протекции; O – значение показателя в опытных группах; K – значение показателя у животных, получавших только токсин; N – значение показателя у интактных животных [Rajesh et al., 2004].

Изучение нефрозащитного действия СЭ ШБ и СЭ-2-ГП-β-ЦД проведено на модели поражения почек хлоридом ртути (II) в установленных оптимальных терапевтических дозах (300 и 15 мг/кг соответственно) в сравнении с урокамом в дозе 1,25 мл/кг (терапевтическая доза) при лечебно-профилактическом введении. В сыворотке крови определяли содержание мочевины, креатинина, показатели электролитного состава крови (концентрации калия, натрия, кальция, фосфора), показатели белкового (общий белок и его фракции: альбумины и глобулины) и углеводного обменов (содержание глюкозы). Исследовали диурез с 2,5% водной нагрузкой, рассчитывали СКФ, весовой индекс почек. В моче определяли содержание белка, лейкоцитов, эритроцитов, мочевины и креатинина. Биохимические показатели в сыворотке крови и моче определяли на автоматическом биохимическом анализаторе BS-380 «Mindray» с использованием стандартных наборов реагентов «DiaSys», «Ольвекс диагностикум». Присутствие в моче белка, лейкоцитов, эритроцитов определяли с помощью диагностических полосок на анализаторе мочи CL-50 НТИ (High Technology, США).

Изучение гепатопротекторного действия СЭ ШБ и СЭ-2-ГП-β-ЦД проводили на модели поражения печени парацетамолом [Венгеровский А.И., 2005]. В качестве препарата сравнения использовали легалон, который вводили перорально в рекомендованной для силибинина дозе 100 мг/кг [Миронов А.Н. и соавт., 2012]. В сыворотке крови определяли маркеры белкового (общий белок, альбумины, глобулины и активность холинэстеразы), углеводного (содержание глюкоза) и липидного (концентрации ТРГ и холестерина) обменов, синдрома холестаза (содержание общего билирубина и его фракций: прямого и непрямого билирубина, активностей γ-ГТ и ЩФ), синдрома цитолиза (активностей ЛДГ, АлАт, АсАт). Для оценки степени жировой дистрофии в гомогенатах печени определяли содержание ТРГ.

Изучение гепатонепрозащитного действия СЭ ШБ и СЭ-2-ГП-β-ЦД проводили на фоне сочетанного поражения печени и почек циклофосфаном [Харитонов Ю.В, 2009]. Эффективность гепатонепрозащитного действия оценивали по степени нормализации биохимических и функциональных маркеров основных патосиндромов поражения печени и почек, а также по гистоморфологической картине этих органов. Патоморфологическое исследование печени и почек крыс проводили под руководством кандидата медицинских наук, доцента кафедры морфологии и патологии Ю.А. Огурцова.

Для оценки восстановления про-антиоксидантного равновесия изучали влияние СЭ ШБ и СЭ-2-ГП-β-ЦД при действии различных токсикантов в сравнении с урокамом и легалоном *на интенсивность ПОЛ*: в гомогенате почек и печени определяли содержание диеновых конъюгатов (ДК); в постъядерной фракции (ПЯФ) - измеряли интенсивность  $Fe^{2+}$ -аскорбат индуцированного ПОЛ, и *на эффективность системы антиоксидантной защиты* (АОЗ) путём определения активностей каталазы, супероксиддисмутазы (СОД), глутатион-S-трансферазы (Г-S-T), глутатионпероксидазы (ГП), глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ) в ПЯФ печени и почек и содержанию глутатиона восстановленного (GSH) в этих органах. Для оценки про-антиоксидантного равновесия рассчитывали коэффициент окислительного стресса по формуле:

$$K = \frac{\text{прооксиданты (ДК} \times Fe^{2+}\text{-аскорбатзависимое ПОЛ)}}{\text{антиоксиданты (СОД} \times \text{каталаза} \times \text{ГП} \times \text{Г-S-T} \times \text{Г-6-ФДГ} \times \text{GSH)}} , \text{ где } K - \text{коэффициент окислительного стресса;}$$

прооксиданты – произведение показателей ПОЛ, выраженных в относительных единицах к норме; антиоксиданты – произведение показателей АОЗ, выраженных в относительных единицах к норме [Доркина Е.Г., 2010].

Проводили изучение влияния курсового введения СЭ ШБ и СЭ-2-ГП-β-ЦД в терапевтических дозах на морфофункциональное состояние печени и почек, интенсивность ПОЛ и показатели АОЗ у здоровых животных. В течение 14 дней опытные животные получали СЭ ШБ в дозе 300 мг/кг перорально в виде водной суспензии, СЭ-2-ГП-β-ЦД в дозе 15 мг/кг внутрибрюшинно. В качестве контролей служили группы животных, которым внутрибрюшинно вводили эквивалентное количество воды перорально (контроль 1), внутрибрюшинно (контроль 2) 2-ГП-β-ЦД в дозе 15 мг/кг внутрибрюшинно (контроль 3). В качестве вещества сравнения использовали кверцетин, который вводили в терапевтической дозе 85 мг/кг по той же схеме, что и исследуемые соединения. В гомогенатах и ПЯФ печени и почек крыс, получавших кверцетин, определяли показатели ПОЛ (интенсивность  $Fe^{2+}$ -аскорбатиндуцированного ПОЛ, содержание ДК) и АОЗ (содержание GSH, активности Г-S-T, Г-6-ФДГ, каталазы, ГП, СОД).

Фармакокинетику байкалина изучали у крыс на кафедре фармацевтической и токсикологической химии под руководством доцента, к.ф.н., Ремезовой И.П. Забор проб крови и образцов печени и почек проводили через 10, 20, 30 минут и через 1, 2, 4, 6, 8 и 10 часов после внут-

рибрюшинного введения СЭ-2-ГП-β-ЦД в дозе 15 мг/кг, а также через 15, 30 минут и через 1, 2, 4, 6, 8 и 10 часов после перорального введения СЭ ШБ в дозе 300 мг/кг. Обнаружение и количественное определение байкалина в извлечениях проводили методом ВЭЖХ на приборе «Миллихром А-02».

Антиоксидантное действие байкалина было изучено в сравнении с кверцетином *in vitro* на модели Fe<sup>2+</sup>-индуцированного ПОЛ в липосомальной системе, полученной на основе фосфатидилхолина [Мельянцева Л.П. и соавт., 1994]. Мембраностабилизирующее действие байкалина определяли в сравнении с кверцетином и α-токоферолом по В.Б. Спиричеву и Н.В. Блажевич [Строев Е.А., Макарова В.Г., 1986]. Расчет величины IC<sub>50</sub> выполнен с использованием метода регрессионного анализа в программе Microsoft Excel (пакет Office 2007, Microsoft, США).

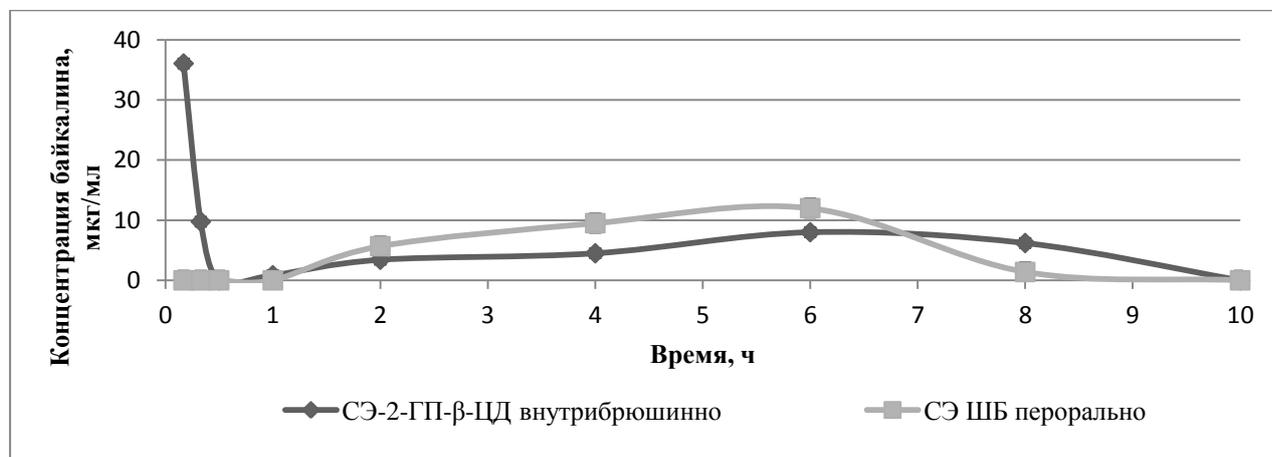
Результаты экспериментов обрабатывали методом вариационной статистики. Для количественных показателей вычисляли среднее арифметическое значение (M), стандартную ошибку (m). Данные представлены в виде M±m. Различия между изучаемыми показателями считали статистически значимыми при вероятности P<0,05. Для оценки достоверности различий при парном сравнении независимых данных использовались t-тест и тест Манна-Уитни. Для многопараметровых исследований статистическая обработка результатов проводилась с использованием однофакторного дисперсионного анализа, поправки Бонферрони и теста Ньюмана-Кейлса в случае нормального распределения данных [Савилов Е.Д., 2011, Новиков Д.А., 2005, Кочетов А.Г., 2012, Платонов А.Е., 2000]. Для выявления взаимосвязи между эффектами рассчитывали коэффициенты корреляции. Расчет и статистическая обработка экспериментальных данных выполнялись с использованием программ Statistica 6.0, StatPlus 2009, Microsoft Office Excel 2007.

### **Глава 3 Определение среднелетальной и оптимальных терапевтических доз сухого экстракта шлемника байкальского и его водорастворимой формы**

В результате проведенных исследований было установлено, что LD<sub>50</sub> СЭ ШБ при пероральном применении составляет 16 452 мг/кг, что соответствует IV классу – малотоксичные вещества, а LD<sub>50</sub> СЭ-2-ГП-β-ЦД при внутрибрюшинном введении составляет 366 мг/кг, что соответствует III классу – умеренно токсичные вещества, согласно классификации ГОСТ 12.1.007–76 [Березовская И.В., 2003]. При определении LD<sub>50</sub> 2-ГП-β-ЦД установлено, что данное соединение при внутрибрюшинном способе введения также можно отнести к IV классу – малотоксичные вещества, так как рассчитанная доза LD<sub>50</sub> составляет 1995 мг/кг.

Установлено, что при лечебно-профилактическом введении СЭ ШБ в дозах 50, 100, 300 и 500 мг/кг и СЭ-2-ГП-β-ЦД в дозах 5, 15 и 25 мг/кг на фоне поражения печени тетрахлорметаном и почек хлоридом ртути (II) по степени нормализации биохимических и функциональных маркеров, коэффициентам гепато- и нефропротекции и проценту выживших животных оптимальной терапевтической дозой СЭ ШБ является доза 300 мг/кг, а СЭ-2-ГП-β-ЦД- доза 15 мг/кг.

Проведенные фармакокинетические исследования показали (рисунок 1), что изменение концентрации байкалина в сыворотке крови при внутрибрюшинном введении СЭ-2-ГП-β-ЦД в дозе 15 мг/кг имеет двухфазный характер в отличие от перорального введения СЭ ШБ в дозе 300 мг/кг, причем второй пик повышения концентрации после внутрибрюшинного введения совпадает с максимумом, который достигается через 6 часов после перорального введения. При



**Рисунок 1** - Концентрация байкалина в сыворотке крови крыс при пероральном введении СЭ ШБ и при внутрибрюшинном введении СЭ-2-ГП-β-ЦД

этом максимальная концентрация байкалина при введении СЭ ШБ достоверно выше на 60%, чем при введении СЭ-2-ГП-β-ЦД, но затем после достижения пика наблюдается ее более быстрое снижение по сравнению с внутрибрюшинным введением, когда более высокие концентрации поддерживаются более длительный период времени (с 7 до 10 часов). Площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» при обоих способах введения ( $56,6 \pm 6,42$  и  $47,4 \pm 3,92$  мкг\*ч/мл) существенно не различаются, хотя используемая доза при внутрибрюшинном введении в 20 раз меньше. В связи с этим биодоступность байкалина при пероральном введении составляет всего 6%. Максимальная концентрация байкалина в печени, которая достигается после внутрибрюшинного введения СЭ-2-ГП-β-ЦД через 4 часа, почти в 2 раза выше его максимальной концентрации в этом органе через 6 часов после перорального введения СЭ ШБ. В почках создаются практически равные концентрации байкалина после внутрибрюшинного и перорального введения исследуемых субстанций через 8 часов, несмотря на существенные различия в оптимальных терапевтических дозах СЭ ШБ и СЭ-2-ГП-β-ЦД.

Таким образом, эффективные концентрации байкалина в крови и тканях после внутрибрюшинного введения СЭ-2-ГП-β-ЦД достигаются при его применении в значительно меньшей дозе, чем СЭ ШБ, *per os*. Кроме того, более медленная элиминация байкалина из крови и печени позволяет сделать заключение о наличии определенной пролонгированности действия СЭ-2-ГП-β-ЦД.

#### Глава 4 Сравнительное изучение нефрозащитного действия сухого экстракта шлемника байкальского, его водорастворимой формы и урокама на экспериментальной модели поражения почек хлоридом ртути (II)

При токсическом поражении почек хлоридом ртути (II) наблюдается развитие азотемического (повышение содержания в крови мочевины на 291% и креатинина на 62% со снижением их в моче на 34% и 63%), нефротического (снижение в крови белка, альбуминов и глобулинов на 27%, 42% и 24%) и мочевого (появление белка и эритроцитов в моче, повышение лейкоцитов в 38 раз) патосиндромов со снижением диуреза (на 54%), фильтрующей способности почек (на 89%), увеличением их весового индекса (на 49% и 32%), нарушением электролитного состава крови со значительными дистрофическими и структурными изменениями, выявленными на гистологических срезах в корковом и мозговом слое почек, что сопровождалось активацией ПОЛ (повышение ДК в 6 раз и накопления МДА в 2,1 раза) и снижением активности системы АОЗ (каталазы- на 24%, СОД- на 63%, Г-6-ФДГ - на 47%, ГП- на 31%, Г-S-T- на 70%, GSH- на 53%). Как видно из представленных в таблице 1 результатов по восстановлению пока-

**Таблица 1**

*Влияние СЭ ШБ, СЭ-2-ГП-β-ЦД и урокама на восстановление показателей основных патосиндромов при повреждении почек хлоридом ртути (II) у крыс*

Испытуемые вещества и препарат, доза	Показатели функционального состояния почек					
	Показатели азотемического синдрома (мочевина, креатинин в моче, мочевины, креатинин в сыворотке крови, СКФ)	Электролитный состав крови (калий, натрий, фосфор, кальций)	Показатели нефротического синдрома (общий белок, альбумины, глобулины в крови)	Показатели мочевого синдрома (белок, эритроциты и лейкоциты в моче)	Диурез	Весовой индекс почек (левой и правой почек)
<b>СЭ ШБ, 300 мг/кг</b>	+++ ±	± ± ± ±	+ ± +	+++	+	++
% нефропротекции	91±8,9%	66±8,2%	91±2,1%	93±1,9%	92%	81±15,1%
<b>СЭ-2-ГП-β-ЦД, 15 мг/кг</b>	+++ ±	± ± ± ±	+ ± +	+++	+	++
% нефропротекции	89±6,7%	56±10,5%	97±2,5%	92±5,3%	86%	77±5,8%
<b>Урокама, 1,25мл/кг</b>	-- ± ±	± - ± ±	± - ±	+++	±	++
% нефропротекции	49±17,3%	39±11,2%	48±8,6%	82±3,6%	54%	68±4,2%

**Примечания:** «+» - полная нормализация показателя (отсутствие достоверных отличий по сравнению с интактными животными, P>0,1), «±» - неполная нормализация (имеются достоверные отличия по сравнению с интактными и животными патологического контроля, P<0,05), «-» - отсутствие эффекта (отсутствие достоверных отличий по сравнению с животными патологического контроля, P> 0,1)

зателей основных патосиндромов при применении СЭ ШБ, СЭ-2-ГП-β-ЦД и урокама на фоне введения хлорида ртути (II), изучаемые субстанции и препарат сравнения в равной степени препятствуют развитию мочевого синдрома и снижению весового индекса почек, но проявляют

более выраженное действие, чем урокам в отношении устранения азотемического и нефротического синдромов, восстановления диуреза и электролитного состава крови.

При этом достоверной разницы в эффективности действия СЭ ШБ и СЭ-2-ГП-β-ЦД по нормализации показателей всех патосиндромов не выявлено. По рассчитанному среднему коэффициенту нефропротекции с учетом нормализации всех показателей основных патосиндромов СЭ ШБ ( $86 \pm 5,7\%$ ) и СЭ-2-ГП-β-ЦД ( $83 \pm 8,1\%$ ) обладают равнозначной эффективностью нефрозащитного действия, которая достоверно превышает действие урокама ( $57 \pm 5,8\%$ ) в **1,5 раза**, что подтверждается гистоморфологической картиной почек. Процент канальцев мозгового вещества почек, находящихся в дистрофии эпителия с наличием аморфного вещества, у крыс, которые получали СЭ ШБ, СЭ-2-ГП-β-ЦД и урокам составляет соответственно  $33\% \pm 5,2\%$ ,  $38\% \pm 6,4\%$  и  $64\% \pm 4,8\%$ .

При введении СЭ ШБ и СЭ-2-ГП-β-ЦД на фоне применения хлорида ртути показатели, отражающие интенсивность ПОЛ, активности каталазы и СОД, а также содержание GSH полностью нормализовались, а подъем активностей Г-S-T ( $+416\%$ ) у животных, получавших СЭ-2-ГП-β-ЦД, и Г-6-ФДГ у животных, получавших СЭ ШБ ( $+197\%$ ), СЭ-2-ГП-β-ЦД ( $+171\%$ ) и урокам ( $+213\%$ ) был настолько значителен, что превышал таковые активности у здоровых животных. У группы крыс, получавшей урокам, активность Г-S-T повышалась в меньшей мере ( $+124\%$ ), чем в других опытных группах, и достоверно отличалась от нормы. Под влиянием урокама также не наблюдалось полной нормализации интенсивности ПОЛ.

#### **Глава 5 Сравнительное изучение гепатозащитного действия сухого экстракта шлемника байкальского, его водорастворимой формы и легалона при поражении печени парацетамолом**

При токсическом поражении печени парацетамолом наблюдается развитие цитолиза (повышение АлАт на  $699\%$ , АсАт на  $201\%$ ), холестаза (увеличение ЩФ и ОБ на  $101\%$  и  $307\%$ ), нарушение белково-синтетической функции печени, накопление в ней триглицеридов (на  $336\%$ ) с выраженной гидропической дистрофией и развитием фокального колликвационного некроза, выявляемых на гистологической картине печени (процент некроза -  $7,0 \pm 0,1\%$ ). Кроме того, выявляется сдвиг про/антиоксидантного равновесия в сторону усиления ПОЛ: увеличение ДК на  $324\%$  и снижение активностей каталазы, СОД и Г-S-T на  $36\%$ ,  $53\%$  и  $65\%$  соответственно, уровня GSH - на  $65\%$ . Как видно из представленных в таблице 2 результатов по восстановлению при применении СЭ ШБ, СЭ-2-ГП-β-ЦД и легалона маркеров основных патосиндромов поражения печени парацетамолом, исследуемые субстанции в большей степени, чем легалон предотвращают развитие холестаза, поскольку наряду со снижением активности ЩФ и γ-ГТ наблюдается уменьшение содержания ОБ соответственно на  $77 \pm 1,6\%$  и  $74 \pm 2,4\%$  по сравнению с патологическим контролем, что достоверно не отличается от такового у интактных крыс (т.е. отмечается полная нормализация), тогда как при введении легалона данный показатель снижа-

Таблица 2

Влияние СЭ ШБ, СЭ-2-ГП-β-ЦД и легалона на восстановление показателей основных патологических синдромов при повреждении печени парацетамолом у крыс

Испытуемые вещества и препараты, доза, мг/кг	Основные патологические синдромы повреждения печени			
	Цитолиз (ЛДГ, АлАт, АсАт)	Холестаз (ЩФ, γ-ГТ, ОБ, ПБ)	Печеночно-клеточная недостаточность	
			белково-синтетическая функция (общий белок, альбумины, ХЭ)	метаболическая функция (глюкоза сыв., ТРГ печени и ТРГ сыв., ХС сыв.)
<b>СЭ ШБ, 300</b>	± ± ±	± ± + ±	+ ± ±	+ ± ± ±
% гепатопротекции	78±2,1%	79±11,7%	69±11,8%	73±4,3%
<b>СЭ-2-ГП-β-ЦД, 15</b>	± ± ±	± ± + ±	+ ± ±	+ ± ± ±
% гепатопротекции	70±8,8%	71±14,7%	61±13,8%	70±3,9%
<b>Легалон, 100</b>	± ± ±	± ± ± ±	+ ± ±	+ ± ± ±
% гепатопротекции	63±9,5%	60±13,6%	64±4,1%	74±5,3%

**Примечания:** «+» - полная нормализация показателя (отсутствие достоверных отличий по сравнению с интактными животными, P>0,1), «±» - неполная нормализация (имеются достоверные отличия по сравнению с интактными и животными патологического контроля, P<0,05)

ется в меньшей степени - на 61±2,6%, что достоверно отличается от нормы, т.е. отмечается его неполная нормализация, как и других маркеров холестаза.

В целом же, не выявлено достоверных различий среднего процента восстановления показателей всех изучаемых синдромов при введении СЭ ШБ (75±4,0%), СЭ-2-ГП-β-ЦД (68±5,0%) и легалона (65±4,2%), хотя легалон и имеет наименьшее значение данного коэффициента.

Исходя из гистоморфологической картины печени, можно сделать вывод о более выраженном гепатозащитном действии СЭ ШБ и СЭ-2-ГП-β-ЦД, чем препарата сравнения на фоне поражения парацетамолом, поскольку при введении легалона сохраняются нарушения балочной структуры органа, более выраженные признаки гидропической дистрофии, имеется достоверно более высокий процент некротизированных гепатоцитов - 3,5±0,42% в сравнении с 1,8±0,15% - для СЭ ШБ и с 1,2±0,11% - для СЭ-2-ГП-β-ЦД.

При изучении ПОЛ и АОС было установлено, что на фоне поражения печени парацетамолом СЭ-2-ГП-β-ЦД более эффективно, чем СЭ ШБ и легалон восстанавливает показатели АОЗ, поскольку при его введении отмечается наиболее выраженный подъем активности Г-S-T (+355%) до значений, которые достоверно превышают норму.

При изучении биохимических маркеров состояния печени и почек, а также гистологической картины этих органов у животных после курсового введения СЭ ШБ и СЭ-2-ГП-β-ЦД не выявлено их достоверных отличий от соответствующих контролей и нормы, что позволяет продемонстрировать отсутствие отрицательного воздействия исследуемых субстанций на здоровые печень и почки, что является необходимым условием для препаратов, перспективных в плане разработки гепатопротекторов и нефропротекторов.

## Глава 6 Сравнительное изучение гепатонепрозащитного действия сухого экстракта шлемника байкальского, его водорастворимой формы, легалона и урокама при сочетанном поражении печени и почек циклофосфаном

Установлено, что введение циклофосфана вызывает развитие синдромов цитолиза (повышение АлАт на 39%), холестаза (увеличение ЩФ и ОБ на 21% и на 45%), с накоплением ТРГ в печени (повышение на 277%), что свидетельствует о поражении печени. Кроме того, регистрируется развитие азотонемического (повышение креатинина в крови на 32%, в моче на 49%, мочевины в крови – на 41%, снижение СКФ на 43%), нефротического синдромов (уменьшение содержания белка на 14%, альбуминов на 19%, глобулинов на 18%) и снижение диуреза (на 27%), что указывает на поражение почек и подтверждается наличием на гистологических срезах печени и почек значительных дистрофических и структурных изменений в этих органах. Одновременно наблюдается нарушение про-антиоксидантного равновесия и развитие окислительного стресса в печени и почках: повышается содержание ДК (на 225% и 296%) и интенсивность  $Fe^{2+}$ -аскорбатзависимого ПОЛ (на 138% и 150%) и снижаются активности Г-6-ФДГ (на 43% и 62%), Г-S-T (на 43% и 56%), ГП (на 41% и 26%), СОД (на 49% и 55%) и каталазы (на 55% и 33%), а также количество GSH (на 63% и 34%).

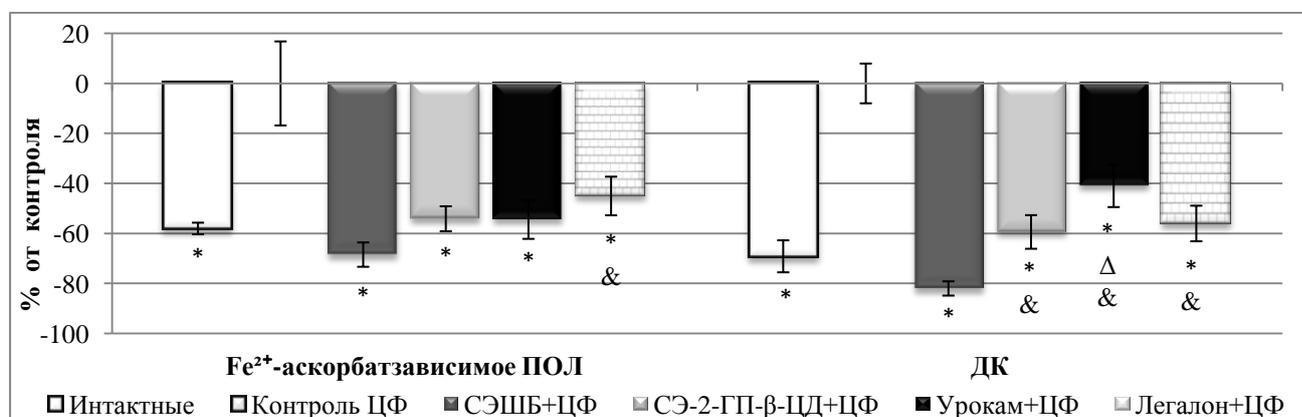
Лечебно-профилактическое применение СЭ ШБ и СЭ-2-ГП-β-ЦД в дозах 300 мг/кг и 15 мг/кг соответственно на фоне введения циклофосфана у крыс оказывает выраженное гепатопротективное действие. Коэффициенты гепатопротекции, рассчитанные для СЭ ШБ, СЭ-2-ГП-β-ЦД, легалона и урокама с учетом восстановления всех изученных показателей основных патосиндромов составляют  $94 \pm 5,5\%$ ,  $95 \pm 4,9\%$ ,  $86 \pm 7,5\%$  и  $80 \pm 7,7\%$  соответственно и достоверно не отличаются между собой. В то же время урокам в меньшей степени, чем СЭ ШБ и СЭ-2-ГП-β-ЦД способствует восстановлению содержания общего билирубина и его фракций в сыворотке крови, ТРГ и гликогена в печени. Применение легалона приводит к нормализации практически всех изученных показателей, но не влияет на гликогенсинтезирующую функцию печени и полностью не предотвращает развитие жировой дистрофии (содержание ТРГ в печени остается в 1,8 раза выше нормы). На гистологической картине печени наибольший процент некротизированных гепатоцитов выявляется у крыс, получавших урокам ( $2,35 \pm 0,28\%$ ), чем у животных, получавших легалон ( $1,8 \pm 0,15\%$ ), СЭ ШБ ( $0,72 \pm 0,08\%$ ) и СЭ-2-ГП-β-ЦД ( $0,60 \pm 0,07\%$ ). Наиболее приближена к интактной группе гистологическая картина печени крыс, получавших СЭ-2-ГП-β-ЦД.

Лечебно-профилактическое применение СЭ ШБ и СЭ-2-ГП-β-ЦД в дозах 300 мг/кг и 15 мг/кг соответственно на фоне введения циклофосфана у крыс оказывает выраженное нефропротективное действие сравнимое с таковым урокама по коэффициентам нефропротекции:  $95 \pm 4,3\%$ ,  $85 \pm 2,8\%$  и  $77 \pm 5,4\%$  соответственно, но более эффективное, чем при использовании легалона

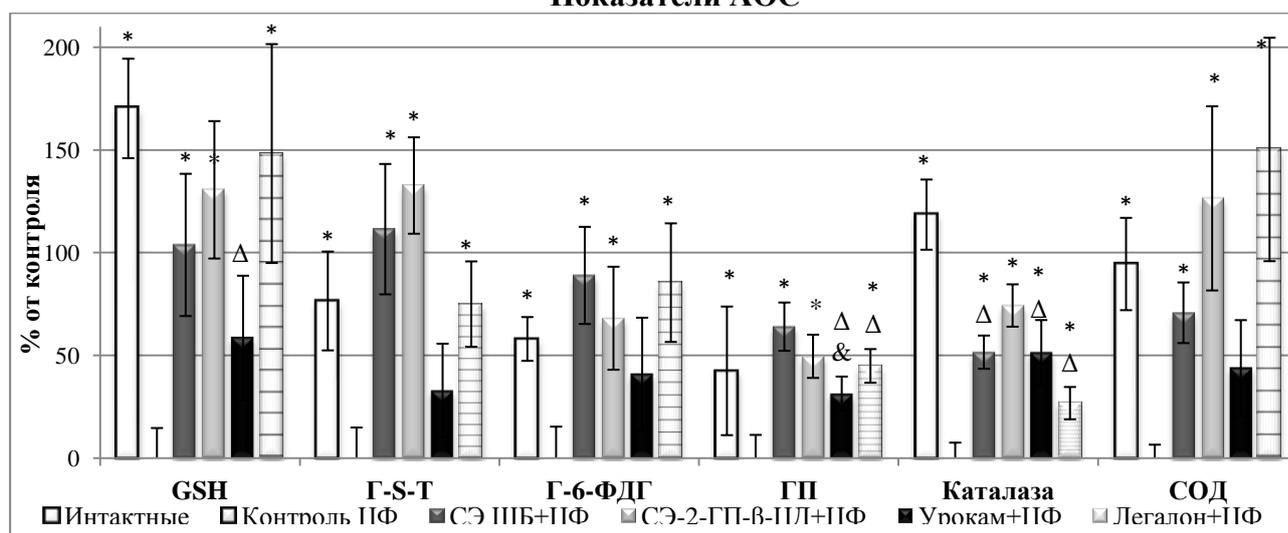
(51±10,5%). Легалон в меньшей степени, чем СЭ ШБ, СЭ-2-ГП-β-ЦД и урокам препятствует развитию азотонемического синдрома и нормализует диурез. Изучение гистологической картины подтверждает меньшую эффективность легалона: процент канальцев почек, находящихся в дистрофии эпителия с наличием аморфного вещества, у крыс, леченных легалоном, составляет 51%±3,8%, тогда как у крыс, которые получали урокам -43%±4,2%, а у животных, леченных СЭ ШБ и СЭ-2-ГП-β-ЦД, канальцев, находящихся в дистрофии эпителия с наличием аморфного вещества, не обнаружено. Гистологическая картина почек наиболее приближена к интактной группе у крыс, получавших СЭ-2-ГП-β-ЦД.

Лечебно-профилактическое применение СЭ ШБ и СЭ-2-ГП-β-ЦД на фоне введения ЦФ приводит к нормализации почти всех исследованных показателей ПОЛ и АОС, как в печени (рисунок 2), так и в почках (рисунок 3).

### Показатели ПОЛ



### Показатели АОС



**P<0,05** (однофакторный дисперсионный анализ с постобработкой тестом Ньюмана-Кейлса)

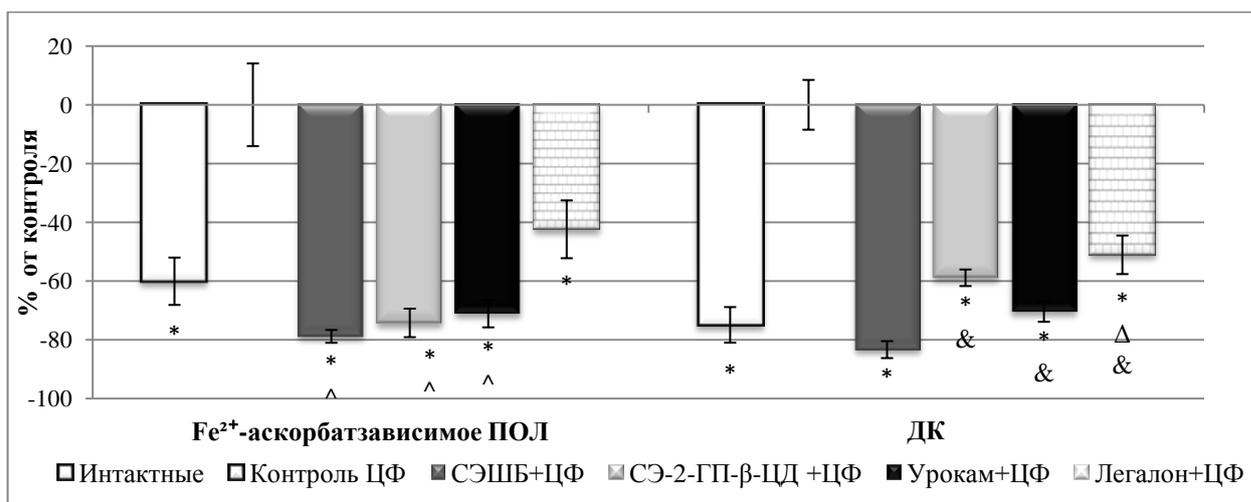
\*- достоверно по отношению к контролю;

Δ - достоверно по отношению к интактным животным;

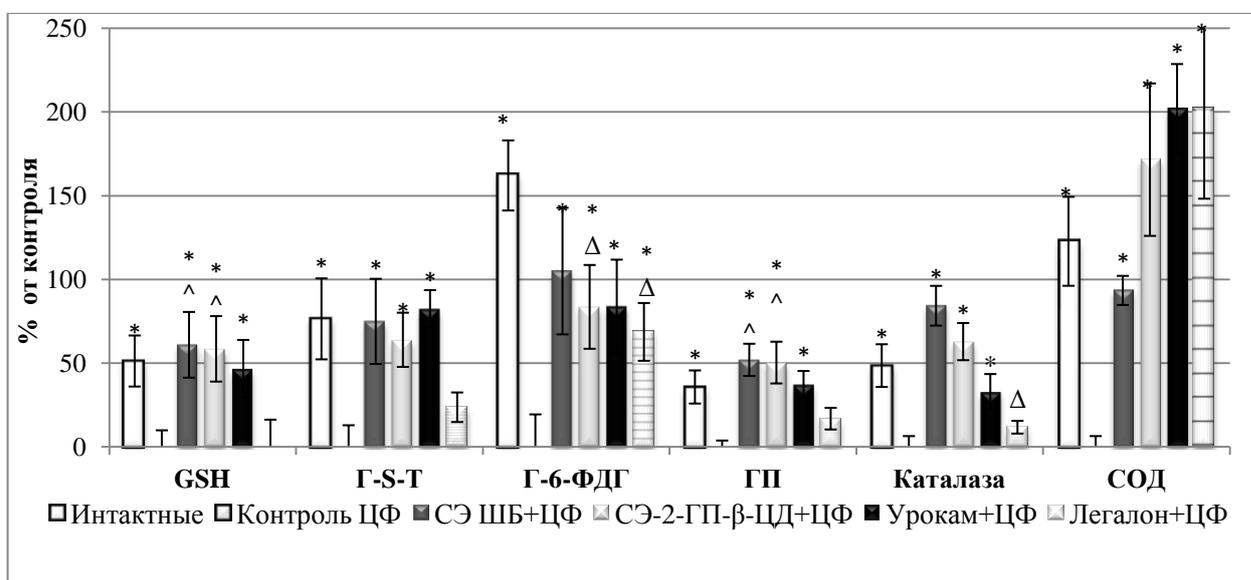
& - достоверно по отношению к животным, получавшим СЭ ШБ

**Рисунок 2** -Влияние СЭ ШБ, СЭ-2-ГП-β-ЦД, урокама и легалона на систему ПОЛ/АОС печени на фоне введения циклофосфана

### Показатели ПОЛ



### Показатели АОС



**P<0,05** (однофакторный дисперсионный анализ с постобработкой тестом Ньюмана-Кейлса)

\* - достоверно по отношению к контрольным животным;

Δ - достоверно по отношению к интактным животным;

& - достоверно по отношению к животным, получавшим СЭ ШБ;

^ - достоверно по отношению к животным, получавшим легалон.

**Рисунок 3** - Влияние СЭ ШБ, СЭ-2-ГП-β-ЦД, урокама и легалона на систему ПОЛ/АОС почек на фоне введения циклофосфана у крыс

У животных, получавших как СЭ ШБ, так и СЭ-2-ГП-β-ЦД наблюдается достоверное снижение содержания ДК по сравнению с контрольной группой крыс (на 82% и 59%), уменьшение интенсивности Fe<sup>2+</sup>-аскорбатзависимого ПОЛ (на 70% и 54%), а также полная нормализация активностей почти всех ферментов АОЗ и содержания GSH. При этом при введении СЭ-2-ГП-β-ЦД также полностью восстанавливается и активность каталазы, в отличие от применения СЭ ШБ, когда активность данного фермента хотя и повышается, но остается достоверно более низкой,

чем в норме. При введении легалона в печени полностью нормализуются показатели ПОЛ и восстанавливаются активности всех АО ферментов, лишь активности каталазы и ГП достоверно отличаются от нормы (-42% и -15%), но в почках этого не наблюдается: не повышается содержание GSH, активности Г-S-T и ГП, не полностью нормализуются активности СОД, каталазы и содержание ДК. Напротив, при введении урокама в почках все исследуемые показатели ПОЛ и АОС достоверно не отличаются от нормы, а в печени ряд показателей (активности СОД, Г-S-T, Г-6-ФДГ, ГП и содержание GSH) либо вообще не изменяются по сравнению с патологическим контролем, либо не полностью восстанавливаются - ДК (на 93% выше нормы) и активность каталазы (на 30% ниже нормы).

Для интегральной оценки восстановления равновесия в системе про-антиоксиданты, был рассчитан коэффициент окислительного стресса (как отношение произведения показателей ПОЛ к произведению показателей АОС, выраженных в относительных единицах к норме). При применении СЭ ШБ и СЭ-2-ГП-β-ЦД на фоне введения ЦФ в печени этот коэффициент был наиболее приближен к 1 (СЭ ШБ - 0,7, СЭ-2-ГП-β-ЦД- 1,4). Использование легалона также привело к значительному снижению коэффициента окислительного стресса до 2,8, но в меньшей степени, чем СЭ ШБ и СЭ-2-ГП-β-ЦД. При применении урокама этот показатель был равен 13,8, что почти в 6 раз выше, чем для СЭ ШБ (таблица 3).

**Таблица 3**

*Значения коэффициента окислительного стресса при поражении печени циклофосфатом и при введении СЭ ШБ, СЭ-2-ГП-β-ЦД, урокама и легалона*

Группы животных	Прооксиданты (ПОЛ x ДК), в отн.ед. к норме	Антиоксиданты (каталаза x СОД x GSH x Г-S-T x ГП x Гл-6-ФДГ), в отн.ед. к норме	K <sub>про/анти-оксиданты</sub>
<b>Интактные</b>	1	1	1
<b>Контроль (ЦФ)</b>	7,74	0,017	455
<b>СЭ ШБ 300мг/кг + ЦФ</b>	0,42	0,63	0,7
<b>СЭ-2-ГП-β-ЦД,15мг/кг+ЦФ</b>	1,44	1,02	1,4
<b>Урокам 1,25 мл/кг + ЦФ</b>	2,08	0,15	13,8
<b>Легалон 100 мг/кг + ЦФ</b>	1,88	0,66	2,8

В почках наиболее эффективное восстановление баланса в системе ПОЛ/АОС выявлено при применении СЭ ШБ-2-ГП-β-ЦД и урокама, когда коэффициенты окислительного стресса были практически равны 1. У животных, получавших легалон, этот коэффициент был выше, чем в данных группах, в 10 раз (таблица 4).

Для обоснования значения восстановления про-антиоксидантного равновесия в механизмах гепато- и нефропротекторного действия были рассчитаны коэффициенты корреляции между % гепато- и нефропротекции и соответствующими коэффициентами окислительного стресса. Рассчитанные коэффициенты оказались равными -0,97– для печени и -0,96 - для почек.

Таблица 4

Значения коэффициента окислительного стресса при поражении почек циклофосфаном при введении СЭ ШБ, СЭ-2-ГП-β-ЦД, урокама и легалона

Группы животных	Прооксиданты (ПОЛ x ДК), в отн.ед. к норме	Антиоксиданты (каталаза x СОД x GSH x Г-S-T x ГП x ГЛ-6-фДГ), в отн.ед. к норме	К <sub>про/антиокси-данты</sub>
Интактные	1	1	1
Контроль (ЦФ)	9,9	0,031	319
СЭ ШБ 300мг/кг + ЦФ	0,36	0,73	0,5
СЭ-2-ГП-β-ЦД, 15мг/кг+ЦФ	0,95	0,99	0,96
Урокам 1,25 мл/кг + ЦФ	0,84	0,86	0,97
Легалон 100 мг/кг + ЦФ	2,8	0,26	10,7

В связи с этим, можно сказать, что установленная тесная обратная корреляция между выраженностью защитного действия и коэффициентом окислительного стресса свидетельствует о важном значении восстановления баланса в системе про-антиоксиданты в механизмах гепато- и нефрозащитного действия.

#### Глава 7 Изучение антиоксидантного и мембраностабилизирующего действия байкалина и влияния курсового введения СЭ ШБ и СЭ-2-ГП-β-ЦД здоровым животным на перекисное окисление липидов и систему антиоксидантной защиты в печени и почках

На основании исследований, проведенных в модельных системах *in vitro*, было установлено, что основной компонент СЭШБ байкалин, относящийся к флавонам, обладает антиоксидантной активностью в липосомальной системе при  $Fe^{2+}$ - индуцированном ПОЛ сравнимой с таковой кверцетина:  $IC_{50} 21,7 \times 10^{-6} M$  и  $35,8 \times 10^{-6} M$  соответственно, а также байкалин обладает мембраностабилизирующим действием, которое сравнимо с действием кверцетина и α-токоферола по торможению перекисного гемолиза эритроцитов:  $IC_{50} - 6,8 \times 10^{-5} M$ ,  $9,7 \times 10^{-5} M$  и  $11,9 \times 10^{-5} M$  соответственно.

Исследование состояния системы ПОЛ/АОЗ *in vivo* показало, что в организме животных при введении СЭ ШБ, СЭ-2-ГП-β-ЦД регистрируется *снижение интенсивности ПОЛ в печени и почках и повышение содержания GSH в печени* (на 40% и 51% соответственно). Подавление накопления продуктов ПОЛ при введении СЭ ШБ и СЭ-2-ГП-β-ЦД является, скорее всего, следствием прямого антиоксидантного действия байкалина, входящего в состав СЭ ШБ, в условиях *in vivo*. Подобные изменения наблюдаются и при введении кверцетина, антиоксидантные свойства которого хорошо изучены и доказаны. Увеличение уровня GSH в печени вносит значительный вклад в повышение устойчивости к действию факторов, вызывающих окислительный стресс и некроз, поскольку позволяет обеспечить достаточно эффективную защиту от пагубного действия пероксида водорода, липоперекисей и инактивацию разнообразных ксенобиотиков.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Определение оптимальных терапевтических доз СЭ ШБ и его водорастворимой формы, полученной при использовании 2-ГП-β-ЦД, проведенное на классических моделях поражения печени и почек, показало, что доза СЭ-2-ГП-β-ЦД, при которой наблюдается наиболее выраженное гепато-и нефрозащитное действие, в 20 раз ниже, чем доза СЭ ШБ (15 и 300 мг/кг соответственно). Фармакокинетические исследования выявили, что при внутрибрюшинном введении СЭ-2-ГП-β-ЦД в дозе 15 мг/кг обеспечивается создание практически таких же концентраций байкалина в органах-мишенях - печени и почках, что и при пероральном введении СЭ ШБ в дозе 300 мг/кг.

При токсическом поражении почек хлоридом ртути (II) СЭ ШБ и СЭ-2-ГП-β-ЦД оказывают в установленных терапевтических дозах выраженное и равное по эффективности нефрозащитное действие, которое по коэффициенту нефропротекции достоверно превышает действие урокама в 1,5 раза, что подтверждается гистологической картиной органа.

Изучение гепатозащитной активности СЭ ШБ и СЭ-2-ГП-β-ЦД на модели поражения печени парацетамолом в сравнении с легалоном в оптимальных терапевтических дозах (300, 15 и 100 мг/кг соответственно) выявило, что по коэффициенту гепатопротекции с учетом биохимических маркеров основных патосиндромов данные субстанции обладают одинаковой выраженностью гепатозащитного действия, которая сравнима с таковой легалона, но они в большей степени предупреждают развитие холестаза и нормализуют гистоморфологические показатели.

При сочетанном поражении печени и почек, вызванном циклофосфаном, применение СЭ ШБ и СЭ-2-ГП-β-ЦД в дозах 300 мг/кг и 15 мг/кг оказывает выраженное гепато- и нефрозащитное действие. Рассчитанные коэффициенты гепатопротекции СЭ ШБ ( $94 \pm 5,5\%$ ) и СЭ-2-ГП-β-ЦД ( $95 \pm 4,9\%$ ) с учетом нормализации всех биохимических показателей достоверно не отличаются от таковых у легалона ( $86 \pm 7,5\%$ ) и урокама ( $80 \pm 7,7\%$ ), а коэффициент нефропротекции СЭ ШБ ( $95 \pm 4,3\%$ ) и СЭ-2-ГП-β-ЦД ( $85 \pm 2,8\%$ ) сравним с таковым урокама ( $77 \pm 5,4\%$ ), но достоверно выше, чем у легалона ( $51 \pm 10,5\%$ ) в 1,5-1,7 раза. При этом гистологическая картина печени и почек наиболее приближена к интактной группе у крыс, получавших СЭ-2-ГП-β-ЦД.

В механизмах гепато- и нефрозащитного действия СЭ ШБ и СЭ-2-ГП-β-ЦД большое значение имеет преодоление окислительного стресса, развивающегося при действии токсикантов, и восстановление нарушенного про-антиоксидантного равновесия, на что указывает наличие тесной обратной корреляции между коэффициентами гепато-нефропротекции и коэффициентами окислительного стресса. СЭ ШБ и СЭ-2-ГП-β-ЦД эффективно восстанавливают про-антиоксидантное равновесие одновременно в обоих органах и обеспечивают их равнозначную выраженную защиту, в то время как урокам более эффективно препятствует развитию окислительного стресса в почках, чем в печени, а легалон – наоборот - в печени, чем в почках, т.е.

можно сказать, что исследуемые субстанции являются *гепатонепфропротекторами*. Наши результаты свидетельствуют, что в восстановление баланса в системе про-антиоксиданты под влиянием СЭ ШБ и СЭ-2-ГП-β-ЦД вносят вклад собственная *антиоксидантная активность* байкалина, его *мембраностабилизирующее действие* и потенцирование *глутатионового звена системы АОЗ*.

Наличие выраженной гепато- и нефрозащитной активности СЭ ШБ и СЭ-2-ГП-β-ЦД, выявленное на экспериментальных моделях поражения печени и почек при их пероральном и внутривнутрибрюшинном введениях, в большинстве случаев – равнозначную, но по некоторым параметрам более высокую при внутривнутрибрюшинном введении, а также превышающую действие эталонных гепато- и нефропротекторов, свидетельствует о перспективности создания различных лекарственных форм на основе СЭ ШБ и их дальнейшего доклинического изучения в качестве препаратов для одновременной терапии заболеваний печени и почек

### **ВЫВОДЫ**

1. Эффективными дозами СЭ ШБ и СЭ-2-ГП-β-ЦД при их испытании в качестве гепато-и нефропротекторов на моделях поражения печени тетрахлорметаном и поражения почек хлоридом ртути (II) по степени восстановления биохимических показателей и проценту выживших животных являются соответственно дозы 300 мг/кг и 15 мг/кг, что составляет 1/55 и 1/25 от LD<sub>50</sub>.
2. После внутривнутрибрюшинного введения СЭ-2-ГП-β-ЦД в дозе 15 мг/кг максимальная концентрация байкалина в сыворотке крови наблюдается через 10 мин и 6 часов (36,1±2,99 и 7,3 ±0,18 мкг/мл), а после перорального введения СЭ ШБ в дозе 300 мг/кг – через 6 часов (11,7±0,44 мкг/мл). Максимальная концентрация байкалина в печени и почках после внутривнутрибрюшинного введения СЭ-2-ГП-β-ЦД достигается через 4 и 8 часов и составляет 8,1±0,74 и 2,8±0,25 мкг/г, а после перорального введения СЭ ШБ - через 6 и 8 часов и составляет 4,5±0,52 и 2,1±0,21 мкг/г.
3. СЭ ШБ и СЭ-2-ГП-β-ЦД на модели поражения почек хлоридом ртути (II) по коэффициенту нефропротекции с учетом нормализации всех показателей основных патосиндромов проявляют равнозначное (86±5,7% и 83±8,1%), но в 1,5 раза достоверно более выраженное, чем у препарата сравнения урокама (57±5,8%) нефрозащитное действие, что подтверждается гистологической картиной почек. Урокам значительно уступает СЭ ШБ и СЭ-2-ГП-β-ЦД по устранению азотемического и нефротического синдромов, восстановлению электролитного состава крови и нормализации диуреза.
4. СЭ ШБ и СЭ-2-ГП-β-ЦД при поражении печени парацетамолом по коэффициенту гепатопротекции с учетом нормализации всех показателей основных патосиндромов проявляют равнозначное (75±4,0% и 68±5,0%) и сопоставимое с препаратом сравнения легалон (65±4,2%) гепатозащитное действие. У животных, получавших легалон, более выражены признаки холестаза

и выявляется достоверно более высокий процент некротизированных гепатоцитов на гистологической картине печени ( $3,5 \pm 0,42\%$  в сравнении с  $1,8 \pm 0,15\%$  и  $1,2 \pm 0,11\%$ ).

5. СЭ ШБ и СЭ-2-ГП-β-ЦД при сочетанном поражении печени и почек цитостатиком циклофосфаном одновременно проявляют выраженное нефрозащитное и гепатозащитное действие, которое по коэффициенту нефропотекции ( $95 \pm 4,3\%$  и  $85 \pm 2,8\%$ ) сопоставимо с урокамом ( $77 \pm 5,4\%$ ), но достоверно выше, чем у легалона ( $51 \pm 10,5\%$ ) в 1,5 – 1,7 раза, а по коэффициенту гепатопротекции ( $94 \pm 5,5\%$  и  $95 \pm 4,9\%$ ) сопоставимо с урокамом ( $80 \pm 7,7\%$ ) и легалоном ( $86 \pm 7,5\%$ ). Урокама в меньшей степени, чем СЭ ШБ и СЭ-2-ГП-β-ЦД, препятствует развитию синдрома холестаза, жировой дистрофии печени и нормализует метаболическую функцию печени. Легалон в наименьшей степени восстанавливает диурез, содержание креатинина в моче, не влияет на гликогенсинтезирующую функцию печени и полностью не предотвращает развитие жировой дистрофии. Наибольший процент некротизированных гепатоцитов выявляется у крыс, получавших урокам ( $2,35 \pm 0,28\%$ ), чем у животных, получавших легалон ( $1,8 \pm 0,15\%$ ), СЭ ШБ ( $0,72 \pm 0,08\%$ ) и СЭ-2-ГП-β-ЦД ( $0,60 \pm 0,07\%$ ). Гистологическая картина печени и почек в наибольшей степени приближена к интактной группе у крыс, получавших СЭ-2-ГП-β-ЦД.

6. СЭ ШБ и СЭ-2-ГП-β-ЦД препятствуют развитию окислительного стресса при воздействии различных токсических агентов (хлорид ртути, парацетамол, циклофосфан), повреждающих печень и почки, снижают интенсивность ПОЛ и повышают эффективность эндогенной системы АОЗ, особенно глутатионового звена (Г-6-ФДГ и Г-S-T), более эффективно, чем препараты сравнения легалон, урокам. СЭ-2-ГП-β-ЦД в большей степени, чем СЭ ШБ повышает активность Г-S-T в печени и почках на фоне введения парацетамола и хлорида ртути (II) и более эффективен в отношении нормализации активности каталазы в печени на фоне введения циклофосфана.

7. Байкалин снижает интенсивность  $Fe^{2+}$ - индуцированного ПОЛ в липосомальной системе *in vitro*, что сравнимо с таковым действием кверцетина ( $IC_{50} 21,7 \cdot 10^{-6} M$  и  $35,8 \cdot 10^{-6} M$ ), а также вызывает торможение перекисного гемолиза эритроцитов практически в той же степени, что кверцетин и α-токоферол ( $IC_{50} 6,8 \times 10^{-5} M$ ,  $9,7 \times 10^{-5} M$  и  $11,9 \times 10^{-5} M$ ). Курсовое введение СЭ ШБ, СЭ-2-ГП-β-ЦД и кверцетина здоровым животным в терапевтических дозах снижает интенсивность ПОЛ в печени и почках *in vivo* и повышает содержание GSH в печени.

8. В механизмах гепато- и нефрозащитного действия важное значение имеет восстановление баланса в системе про-/антиоксиданты и стабилизация мембран за счет собственной антиоксидантной активности байкалина и стимуляции глутатионовой системы антиоксидантной защиты в печени и почках.

9. Высокая эффективность гепато-и нефрозащитного действия СЭ ШБ и СЭ-2-ГП-β-ЦД, связанная с влиянием на основные патогенетические звенья поражения печени и почек, сопоставимая или превышающая эффективность эталонных гепато- и нефропротекторов, позволяет рекомендовать их для дальнейшего углубленного доклинического изучения в качестве гепато-нефропротекторов и разработки различных лекарственных форм, в том числе инъекционных и инфузионных растворов. Парентеральное введение СЭ ШБ позволяет обеспечить равнозначную эффективность при значительном снижении дозы по сравнению с пероральным применением, а по некоторым параметрам и увеличить выраженность гепато- и нефрозащитного действия.

### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Полученные данные свидетельствуют о выраженной гепатонепфрозащитной активности при пероральном и внутривенном введениях СЭ ШБ и СЭ-2-ГП-β-ЦД при действии различных токсикантов, что говорит о перспективности разработки на их основе различных форм лекарственных препаратов для одновременной терапии заболеваний печени и почек.

Высокая эффективность гепатонепфрозащитного действия СЭ ШБ и СЭ-2-ГП-β-ЦД на фоне применения циклофосфана позволяют рекомендовать их дальнейшие исследования для разработки *препаратов сопровождения*, в том числе и инъекционных или инфузионных лекарственных форм, при противоопухолевой терапии циклофосфаном для снижения побочного действия на печень и почки.

### СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

*Статьи в научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК РФ*

1. Изучение нефропротекторного действия сухого экстракта из корней шлемника байкальского (*Scutellaria baicalensis* Georgi) и его комплекса включения с 2-гидроксипропил-β-циклодекстрином при интоксикации хлоридом ртути (II) / Е.Г.Доркина, **А.А.Потапова**, Е.О.Сергеева и др.// Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. - 2013.- № 4 (48).- С. 107-109.
2. Влияние сухого экстракта из корней шлемника байкальского (*Scutellaria baicalensis* Georgi) на развитие окислительного стресса, вызванного циклофосфаном / **А.А.Потапова**, Е.Г.Доркина, Е.О.Сергеева и др. // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 6; URL: [www.science-education.ru/113-11672](http://www.science-education.ru/113-11672).
3. Изучение влияния сухого экстракта из корней шлемника байкальского на функциональное состояние и гистоморфологические изменения почек при их экспериментальном поражении хлоридом ртути (II) / **А.А.Потапова**, Е.Г.Доркина, Е.О. Сергеева // Известия Самарского научного центра РАН. – 2014.- Т.16.- №1(3). С.800-803.
4. Влияние курсового введения сухого экстракта шлемника байкальского (*Scutellaria baicalensis* Georgi) на показатели функционального состояния, интенсивность перекисного окисления липидов, антиоксидантную систему печени и почек у здоровых животных / **А.А. Потапова**, Е.Г. Доркина, Е.О. Сергеева и др. // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5; URL: [www.science-education.ru/128-21951](http://www.science-education.ru/128-21951).
5. Влияние сухого экстракта из корней шлемника байкальского (*Scutellaria baicalensis* Georgi) на функциональное состояние печени и почек при их повреждении циклофосфаном в эксперименте / **А.А. Потапова**, Е.Г. Доркина, Е.О. Сергеева и др. // Известия Самарского научного центра РАН. – 2015.- Т.17, №5. С. 179-182.
6. Потапова А.А.Изучение фармакокинетики байкалина при различных способах введения сухого экстракта шлемника байкальского (*Scutellaria baicalensis* Georgi) / **А.А. Потапова**, Е.Г. Доркина, И.П. Ремезова // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 6; URL: <http://www.science-education.ru/130-22875>.

*Статьи в журналах и сборниках материалов конференций:*

1. Сравнительное изучение гепатозащитного действия сухого экстракта из корней шлемника байкальского и его комплекса включения с 2-гидроксипропил-β-циклодекстрином / **А.А. Потапова**, Е.Г. Доркина, Л.И. Щербакова и др. // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр. – Пятигорск, 2013. – Вып. 68. – С.331 -334
2. Потапова А.А. Изучение нефропротекторного действия комплекса включения сухого экстракта из шлемника байкальского с 2-гидроксипропил-β-циклодекстрином / **А.А. Потапова** // Материалы 71-й открытой науч.-практ. конф. молодых ученых и студентов ВолгГМУ с международным участием «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины». – 2013. - С.532-533.
3. Изучение гепато- и нефропротекторного действия сухого экстракта из шлемника байкальского и его комплекса включения с 2-гидроксипропил-β-циклодекстрином / Е.Г. Доркина, **А.А.Потапова**, Л.И. Щербакова и др. // Теоретические и практические аспекты современной медицины» г. Новосибирск Материалы межд. заочн. науч.-практ. конф., 2013. С.77-89.
4. Потапова, А.А. Исследование острой токсичности экстракта шлемника байкальского и комплекса включения с 2-гидроксипропил-β-циклодекстрином / **А.А. Потапова** // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр.– Пятигорск, 2014. – Вып. 69. – С. 293-295.
5. Изучение влияния сухого экстракта из шлемника байкальского и его комплекса включения с 2-гидроксипропил-β-циклодекстрином на про-антиоксидантное равновесие при поражении почек хлоридом ртути / Е.Г.Доркина, **А.А.Потапова**, Е.П.Парфентьева и др. // Актуальные вопросы науки. Материалы XI Международной научно-практической конференции. – 2013.- С.190-194.
6. Потапова А.А.Влияние сухого экстракта из шлемника байкальского на функциональное состояние почек у белых крыс при использовании циклофосфана / **А.А. Потапова** //Сб. материалов конф. Фармакологическая наука - от теории к практике Всероссийская научная Интернет-конференция с международным участием. Казань - 2014. - С. 72-73.
7. Потапова, А.А.Изучение нефро- и гепатозащитного действия сухого экстракта шлемника байкальского (*Scutellaria baicalensis* Georgi) при применении циклофосфана / **А.А. Потапова**, Е.Г. Доркина, С.Ю. Маширова // Международный Научный Институт "Educatio". – 2014. - № 3.- С.82-85.
8. Новикова, С.В.Изучение гепатопротекторного действия сухого экстракта шлемника байкальского (*Scutellaria baicalensis* Georgi) при поражении печени парацетамолом / С.В.Новикова, Т.Н.Полякова, **А.А.Потапова** // Материалы 72-й открытой науч.-практ. конф. молодых ученых и студентов ВолгГМУ с международным участием «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины». – 2014. - С.602-603.
9. Изучение гепатопротекторного действия сухого экстракта шлемника байкальского при поражении ванкомицином / **А.А. Потапова**, Е.Г. Доркина, А.Ю. Терехов и др. // Фармация и фармакология. – 2015. - №1(8). - С.49-52.

## СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

GSH - глутатион восстановленный	ПБ – прямой билирубин
γ-ГТ - γ-глутамилтрансфераза	ПОЛ – перекисное окисление липидов
АлАт – аланинаминотрансфераза	ПЯФ – постъядерная фракция
АОА – антиокислительная активность	СОД – супероксиддисмутаза
АОЗ - антиоксидантная защита	СЭ ШБ – сухой экстракт шлемника байкальского
АОС – антиоксидантная система	СЭ - 2-ГП-β-ЦД – водорастворимая форма
АсАт –аспартатаминотрансфераза	сухого экстракта шлемника байкальского с 2-
Г–6-ФДГ–глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа	гидроксипропил-β-циклодекстрином
Г-S-T – глутатион-S-трансфераза	ТРГ – триглицериды
ГП – глутатионпероксидаза	ЦФ – циклофосфан
ДК – диеновые конъюгаты	ЩФ - щелочная фосфатаза
ОБ – общий билирубин	

**ПОТАПОВА АННА АЛЕКСАНДРОВНА**

**НЕФРО- И ГЕПАТОЗАЩИТНОЕ ДЕЙСТВИЕ СУХОГО ЭКСТРАКТА ИЗ  
ШЛЕМНИКА БАЙКАЛЬСКОГО (SCUTELLARIA BAICALENSIS GEORGI)  
И ЕГО ВОДОРАСТВОРИМОЙ ФОРМЫ ПРИ СОЧЕТАННЫХ  
ПОРАЖЕНИЯХ ПЕЧЕНИ И ПОЧЕК**

14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

**Автореферат**

диссертации на соискание учёной степени  
кандидата фармацевтических наук

Подписано в печать «05» февраля 2016 г.  
Формат 60x84/16. Бумага кн.- журнальная  
Печать ротاپринтная. Усл. печ.л. 1,0.  
Тираж 100 экз. Заказ № 71  
Пятигорский медико-фармацевтический  
Институт – филиал ГБОУ ВПО ВолгГМУ  
375532, г. Пятигорск, проспект Калинина, 11.