



Обзорная статья / Review article

Современные лекарственные средства (ассортимент) и тенденции в совершенствовании лекарственных форм гепатопротекторных средств (обзор)

Д. А. Петрухина^{1*}, И. В. Плетнева², Б. Б. Сысеев³

¹ ГКУ «Дирекция по обеспечению деятельности государственных учреждений здравоохранения Волгоградской области», 400119, Россия, г. Волгоград, ул. Туркменская, д. 6

² ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России), 400131, Россия, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1

³ ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

*Контактное лицо: Петрухина Дарья Александровна. E-mail: DAPharmacy@yandex.ru

ORCID: Д. А. Петрухина – <https://orcid.org/0000-0002-3694-0673>; И. В. Плетнева – <https://orcid.org/0000-0003-1014-7439>; Б. Б. Сысеев – <https://orcid.org/0000-0002-9933-1808>.

Статья поступила: 05.04.2021

Статья принята в печать: 02.06.2021

Статья опубликована: 25.08.2021

Резюме

Введение. Заболевания печени при всем многообразии клинических проявлений имеют общие патогенетические звенья на клеточном уровне. Группа гепатопротекторных средств представлена лекарственными препаратами, проявляющими разносторонние механизмы защиты клеток печени от воздействия повреждающих факторов, основными из которых являются мембраностабилизирующее, антиоксидантное, регенеративное, детоксикационное, желчегонное и противовоспалительное действие. Высокая терапевтическая и гепатопротекторная эффективность современных лекарственных препаратов в большей степени обусловлена их метаболическими эффектами, а так же способностью связывать свободные радикалы и активные формы кислорода в клетке.

Текст. Цель настоящей работы заключается в формировании аналитического обзора литературных данных, посвященных вопросам ассортимента и концепциям совершенствования лекарственных форм гепатопротекторных средств. По данным анализа и систематизации современных публикаций, посвященных применению гепатопротекторов в терапии заболеваний печени, показана необходимость разработки новых составов и комбинаций биологически активных веществ с проявлением разносторонних механизмов гепатопротекции, а так же совершенствование состава и технологий изготовления имеющихся средств традиционной терапии. Одним из актуальных направлений в настоящее время является использование новых веществ в разработке традиционных и инновационных лекарственных форм. Продолжается поиск биологически активных молекул с антиоксидантной, антирадикальной и мембраностабилизирующей активностью, которые можно рассматривать в качестве эффективных гепатопротекторов. Неотъемлемой задачей фармацевтической разработки является создание биодоступных лекарственных средств, обладающих пролонгированным действием и минимальным проявлением побочных эффектов. Перспективным направлением в фармацевтической технологии является разработка инновационных препаратов направленного транспорта биологически активных молекул к пораженному органу.

Заключение. В результате анализа современных данных выявлены приоритетные направления разработки и совершенствования существующих составов, основанные на современных подходах к получению инновационных лекарственных форм. Показана актуальность совершенствования лекарственных форм гепатопротекторов, представленных на фармацевтическом рынке. Особый интерес представляет разработка инновационных систем адресной доставки с эффективными и безопасными гепатопротекторами в различных комбинациях, в том числе и на основе производных коричневых кислот.

Ключевые слова: гепатопротекторы, инновационные системы адресной доставки лекарственных веществ, липосомы, циклодекстрины, фенольные соединения

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

Вклад авторов. Д. А. Петрухина, И. В. Плетнева собрали и обработали материалы, написали статью. Б. Б. Сысеев редактировал и анализировал материалы. Все авторы участвовали в обсуждении результатов.

Для цитирования: Петрухина Д. А., Плетнева И. В., Сысеев Б. Б. Современные лекарственные средства (ассортимент) и тенденции в совершенствовании лекарственных форм гепатопротекторных средств. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2021;10(3):38–46. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-3-38-46>

Modern Medicines (Assortment) and Trends in the Improvement of Dosage Forms of Hepatoprotective Agents (Review)

Darya A. Petrukhina^{1*}, Irina V. Pletneva², Boris B. Sysuev³

¹ Directorate for ensuring the activities of public health institutions of the Volgograd region, 6, Turkmenskaya str., Volgograd, 400119, Russia

² Volgograd State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russia

³ I. M. Sechenov First MSU of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

*Corresponding author: Darya A. Petrukhina. E-mail: DAPharmacy@yandex.ru

ORCID: Darya A. Petrukhina – <https://orcid.org/0000-0002-3694-0673>; Irina V. Pletneva – <https://orcid.org/0000-0003-1014-7439>; Boris B. Sysuev – <https://orcid.org/0000-0002-9933-1808>.

Received: 05.04.2021

Revised: 02.06.2021

Published: 25.08.2021

Abstract

Introduction. Liver diseases with all the variety of clinical manifestations have common pathogenetic links at the cellular level. The group of hepatoprotective agents is represented by drugs that exhibit versatile mechanisms for protecting liver cells from the effects of damaging factors, the main of which are membrane-stabilizing, antioxidant, regenerative, detoxifying, choleric and anti-inflammatory effects. The high therapeutic

© Петрухина Д. А., Плетнева И. В., Сысеев Б. Б., 2021

© Petrukhina D. A., Pletneva I. V., Sysuev B. B., 2021

and hepatoprotective effectiveness of modern drugs is largely due to their metabolic effects, as well as their ability to bind free radicals and reactive oxygen species in the cell.

Text. The purpose of this work is to form an analytical review of the literature on the assortment and concepts of improving the dosage forms of hepatoprotective agents. According to the analysis and systematization of modern publications devoted to the use of hepatoprotectors in the treatment of liver diseases, it is shown that it is necessary to develop new formulations and combinations of biologically active substances with the manifestation of versatile mechanisms of hepatoprotection, as well as to improve the composition and manufacturing technologies of existing traditional therapies. One of the current trends is the use of new substances in the development of traditional and innovative dosage forms. The search for biologically active molecules with antioxidant, antiradical and membrane-stabilizing activity that can be considered as effective hepatoprotectors continues. An integral task of pharmaceutical development is the creation of bioavailable drugs that have a prolonged effect and minimal side effects. A promising direction in pharmaceutical technology is the development of innovative drugs for the directed transport of biologically active molecules to the affected organ.

Conclusion. As a result of the analysis of modern data, priority directions for the development and improvement of existing formulations based on modern approaches to the production of innovative dosage forms are identified. The relevance of improving the dosage forms of hepatoprotectors presented on the pharmaceutical market is shown. Of particular interest is the development of innovative targeted delivery systems with effective and safe hepatoprotectors in various combinations, including those based on cinnamic acid derivatives.

Keywords: hepatoprotectors, innovative systems of targeted drug delivery, liposomes, cyclodextrins, phenolic compounds

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Darya A. Petrukhina, Irina V. Pletneva collected and processed materials, wrote an article. Boris B. Sysuev edited and analyzed the materials. All authors participated in the discussion of the results.

For citation: Petrukhina D. A., Pletneva I. V., Sysuev B. B. Modern medicines (assortment) and trends in the improvement of dosage forms of hepatoprotective agents. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2021;10(3):38–46. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-3-38-46>

ВВЕДЕНИЕ

В современном мире стремительно растет число людей, страдающих заболеваниями печени. Все чаще встречаются поражения печени у лиц с сопутствующей соматической, токсикологической и хирургической патологией [1–4]. Несмотря на различные пусковые механизмы развития данных заболеваний, в комплексной терапии предусмотрено назначение лекарственных средств с цито- или гепатопротекторной активностью. Лекарственные препараты (ЛП), объединенные в данной группе, повышают устойчивость печени к воздействию повреждающих факторов, способствуют восстановлению функционального состояния клеток и повышают их детоксикационные возможности. В группу гепатопротекторов (ГП) входят как монокомпонентные препараты, так и комбинированные, многокомпонентные формы сложного состава. Однако, несмотря на насыщенность рынка ЛП данной группы, невозможно выделить средство универсальной терапии.

Перспективы разработки ЛП, обладающих гепатопротекторной активностью, целесообразно рассматривать в двух направлениях: разработка инновационных лекарственных форм на основе клинически апробированных субстанций и разработка традиционных и/или инновационных лекарственных форм с новыми фармацевтическими ингредиентами.

Данный аналитический обзор литературных данных посвящен вопросам ассортимента и концепциям

совершенствования лекарственных форм гепатопротекторных средств.

Группа ГП представлена ЛП, большинство из которых содержат в составе биологически активные вещества (БАВ) растительного происхождения, а также синтетические и полусинтетические соединения. Незначительная доля приходится на препараты животного происхождения и гомеопатические средства [5]. В последние десятилетия появилось большое количество ГП в виде биологически активных добавок к пище как российского, так и зарубежного производства. Среди представленного ассортимента имеются ЛП моно-, поликомпонентного состава и комбинированные средства.

Ассортимент средств, обладающих гепатопротекторной активностью

С позиции повреждения клеточной оболочки гепатоцитов универсальными ГП возможно считать ЛП, проявляющие репаративные свойства по отношению к клеточным мембранам – препараты на основе фосфолипидов (ФЛ). В настоящее время применение ФЛ является стандартом терапии. В отношении данной группы препаратов проведены многочисленные рандомизированные контролируемые исследования, в большинстве случаев доказывающие эффективность терапии при повреждении клеток печени. ФЛ назначают для восстановления

барьерной функции гепатоцитов, что обусловлено их непосредственным встраиванием в структуру поврежденных мембран клеток [6]. Известно, что до 80–90 % ФЛ клеточных мембран приходится на фосфатидилхолин, поэтому особенно важно учитывать его концентрацию в конкретном ЛП (таблица 1). Фосфатидилхолин представляет собой фосфолипид, наиболее широко распространенный во всех живых клетках и является главным «строительным материалом» мембран клеток и субклеточных органелл. Эффективность фосфолипидов в терапии заболеваний печени подтверждается не только способностью включаться в поврежденные участки мембран,

что улучшает регенерацию печени, но и способностью повышать текучесть и функционирование мембран [7].

Учитывая процентное содержание фосфатидилхолина, можно определить количество активного вещества ФЛ в препарате. Как видно из данных таблицы 1, концентрация эссенциальных ФЛ в ЛП варьирует в широких пределах, однако следует учитывать, что на проявление терапевтического эффекта влияет не только количество действующего вещества, но и его биодоступность, технология получения лекарственной формы, состав действующих и вспомогательных веществ.

Таблица 1. Содержание фосфолипидов в некоторых лекарственных формах

Table 1. Phospholipid content in some dosage forms

Лекарственная форма Dosage form	Производитель Manufacturer	Состав Composition	Содержание фосфатидилхолина, % Phosphatidylcholine content, %
<i>Монокомпонентные средства Monocomponent funds</i>			
Капсулы для внутреннего применения Capsules for internal use	А. Наттерманн энд Сие. ГмбХ, Германия A. Nattermann and Sie. GmbH, Germany	Фосфолипиды соевых бобов, 300 мг Soybean phospholipids, 300 mg	76
	ООО «Атолл», Россия Atoll Ltd, Russia	Липоид PPL 400 – 400 мг; в пересчете на ФЛ из соевого лецитина – 300 мг Lipoid PPL 400 – 400 mg; in terms of PL from soy lecithin – 300 mg	76
	Берлин-Хеми/Менарини Фарма ГмбХ, Германия Berlin-Chemie/Menarini Pharma GmbH, Germany	Липоид PPL 600 – 600 мг; в пересчете на ФЛ из соевого лецитина – 300 мг Lipoid PPL 600 – 600 mg; in terms of PL from soy lecithin – 300 mg	76
Раствор для внутривенного введения solution for intravenous administration	А. Наттерманн энд Сие. ГмбХ, Германия A. Nattermann and Sie. GmbH, Germany	Фосфолипиды соевых бобов, 50 мг/мл – 5 мл Soybean phospholipids, 50 mg/ml – 5 ml	93
<i>Комбинированные средства Combined funds</i>			
Капсулы для внутреннего применения Capsules for internal use	ООО «Кронофарм», Россия Kronopharm Ltd, Russia	Липоид С100 – 200 мг; силитар – 70 мг Lipoid S100 – 200 mg; silymar – 70 mg	94
	ОАО «Фармстандарт-Лексредства», Россия Pharmstandard-Leksredstva OJSC, Russia	Липоид С 80, ФЛ – 65 мг; натрия глицирризинат – 35 мг Lipoid S 80, FL – 65 mg; sodium glycyrrhizinate – 35 mg	73–79
		Липоид PPL 400 – 400 мг; в пересчете на ФЛ – 300 мг; натрия глицирризинат – 65 мг Lipoid PPL 400 – 400 mg; in terms of PL – 300 mg; sodium glycyrrhizinate – 65 mg	73–79
	АО «Нижфарм», Россия Nizhpharm JSC, Russia	ФЛ 300 мг; ВИТАМИНЫ В ₁ – 6 мг; В ₂ – 6 мг; В ₆ – 6 мг; В ₁₂ – 6 мкг; РР – 30 мг; Е – 6 мг FL 300 mg; vitamins B1 – 6 mg; B2 – 6 mg; B6 – 6 mg; B12 – 6 mcg; PP – 30 mg; E – 6 mg	29

ЛП, содержащие в своем составе флаволигнаны расторопши, фенолоксилолы и другие БАВ, выделенные из растительного сырья, отличаются схожими механизмами защиты клеток печени и оказывают мембраностабилизирующее, антиоксидантное, регенеративное, детоксикационное, желчегонное и противовоспалительное действие. Флаволигнаны расторопши стимулируют синтез белков и ФЛ в гепатоцитах, что приводит к стабилизации клеточных мембран и уменьшению их проницаемости. Преимущественно детоксицирующим действием обладают ЛП аминокислот и их производные. Детоксикант прямого действия L-орнитин-L-аспартат усиливает метаболизм аммиака в печени, способствует нормализации кислотно-основного состояния организма. Детоксиканты непрямого действия реализуют проявление детоксицирующих свойств через уменьшение образования эндогенных токсикантов или активируют образование эндогенных детоксикантов. ЛП, ускоряющие метаболизм токсических веществ, не используют в настоящее время в качестве ГП. К ЛП разных групп относят урсодезоксихолевую и липоевую кислоты. Урсодезоксихолевая кислота ограничивает энтерогепатическую циркуляцию гидрофобных жирных кислот, предупреждая токсические поражения гепатоцитов, оказывает холеретическое, антиоксидантное действие, эффективна при холестазах различной этиологии, способствует растворению желчных камней. Липоевая кислота участвует в регулировании углеводного, белкового, липидного обмена, оказывает антиоксидантное действие. Обособленную группу составляют ГП животного происхождения. Представители группы – гидролизаты печени крупного рогатого скота. В настоящее время редко используются в клинической практике ввиду высокой аллергенности и низкой доказательной базы [8].

В качестве ЛП с гепатопротекторным действием неспецифического характера следует рассматривать и некоторые метаболические средства, обладающие мембраностабилизирующей и антиоксидантной активностью. Так, применение антиоксидантного средства на основе этилметилгидроксипиридина сукцината (ООО «ЭкоФармИнвест», Россия) в качестве ГП на фоне базисной терапии сахарного диабета 2 типа обеспечивает снижение проявлений цитолиза и холестаза под воздействием повреждающих агентов при неалкогольном жировом гепатозе, опосредованном метаболическим синдромом. Применение мексикора ускоряет нормализацию лабораторных показателей, характеризующих функциональное состояние печени, способствует дополнительному липидснижающему эффекту на фоне применения статинов, снижает инсулинорезистентность, положительно влияет на структурные изменения печени [9].

Тем не менее опираясь на многолетний опыт эффективного применения ЛП данной группы, следует отметить ряд недостатков, которые необходимо учитывать при разработке новых высокоэффективных и безопасных ГП.

Отмечена низкая биодоступность при пероральном приеме эссенциальных фосфолипидов, адеметионина, силибинина, усиление холестаза при приеме эссенциальных фосфолипидов и препаратов расторопши. Длительные курсы лечения для достижения клинико-биохимической ремиссии так же характерны для применения пероральных форм фосфолипидов. В некоторых случаях отсутствуют формы для парентерального введения (препараты урсодезоксихолевой кислоты) [10].

Инновационные технологии, используемые при разработке ГП препаратов

Неотъемлемой задачей фармацевтической разработки является создание биодоступных лекарственных средств, обладающих пролонгированным действием и минимальными побочными эффектами [11]. В настоящее время перспективным направлением в фармацевтической технологии является разработка инновационных препаратов направленного транспорта биологически активных молекул к пораженному органу. Нанотехнологии, базирующиеся на использовании биосовместимых материалов, обладают большим потенциалом для доставки ЛП более специфическим способом: либо пассивно, оптимизируя физико-химические свойства наноносителей ЛП (такие как размер и свойства поверхности), либо активно, используя специфические для органов или тканей системы распознавания, которые позволяют направленно воздействовать на определенные структуры, одновременно минимизируя побочные эффекты терапии [12–16]. Нанотехнологии внесли свой вклад в эффективную доставку ЛП, применяемых в лечении и диагностике заболеваний печени [17–19].

Примером успешного внедрения нанотехнологий, в частности, могут служить липосомальные препараты. Липосомы в классическом варианте представляют собой сферические везикулы, оболочка которых состоит из одного или нескольких бифосфолипидных слоев. За счет такого строения в состав липосом возможно включать носители различной природы: в гидрофильную фазу включать водорастворимые препараты, в гидрофобную помещать вещества липофильной природы. Липосомы схожи по структуре с биологическими мембранами, поэтому биосовместимы с организмом, не токсичны, не вызывают аллергических и антигенных реакций. Оболочка липосом защищает содержимое от преждевременного разрушения в организме, а при конъюгировании с различными лигандами они могут направленно доставить его в целевые ткани организма. Важным преимуществом использования липосом является гибкость технологий их создания, позволяющая варьировать свойства носителей ЛП в зависимости от характера и локализации очага патологии [20]. В зависимости от состава и применения *in vivo* выделяют пять типов липосом: простые липосомы; стерически стабилизированные липосомы; иммунолипосомы; ка-

тионные липосомы; липосомы, чувствительные к физическим и химическим стимулам (температура, свет, изменения значения pH). Простые липосомы состоят из фосфолипидов и холестерина, который стабилизирует липидный бислой и снижает его проницаемость. Липосомы данного типа характеризуются сравнительно коротким временем нахождения в кровотоке и накапливаются в основном в печени и селезенке. С целью пролонгирования времени циркуляции в кровотоке были разработаны стерически стабилизированные липосомы. Данный тип липосом отличается от простых присутствием в фосфолипидном слое молекул полиэтиленгликоля (ПЭГ). Наличие ПЭГ позволяет создать на поверхности везикулы избыточное осмотическое давление, что в результате приводит к невозможности клеток ретикуло-эндотелиальной системы распознавать молекулы и выводить их из кровотока. Создание пэгилированных модификаций позволило обеспечить доставку липосом к органам и тканям организма, но не делала ее достаточно избирательной. С этой целью были разработаны иммунолипосомы, в оболочку которых встроены моноклональные антитела или их фрагменты. Такие липосомы не только могут быть доставлены к органу-мишени, но и специфически связываться с клетками-мишенями. Катионные липосомы образованы молекулами длинноцепочечных алифатических аминов ($C_{12} - C_{22}$), содержащих две или три гидроксильные группы. Их используют для доставки генетического материала в клетку. Липосомы, чувствительные к физическим и химическим стимулам, применяют для локализации действия в определенной ткани-мишени за счет высвобождения ЛВ при изменении температуры, значения pH среды или воздействия УФ-света [21–23].

Российской фармацевтической промышленностью выпускается липосомальный ГП – Фосфоглив®, содержащий в своем составе полиненасыщенный фосфатидилхолин растительного происхождения и натриевую соль глицирризиновой кислоты. Технология получения пероральной и инъекционной форм является оригинальной и заключается в получении лиофилизированного порошка без использования сурфактантов и стабилизаторов, который при растворении в воде образует наноэмульсию фосфолипидных частиц средним диаметром 40–50 нм. Фосфоглив® показал высокую терапевтическую эффективность в лечении лекарственных и алкогольных токсинов, а также вирусных гепатитов [24, 25].

Включение БАВ в липосомы позволяет повысить биодоступность и биосовместимость, снизить терапевтическую дозу и токсичность ЛП. Инкапсуляция БАВ в липосомы рассматривается как эффективный метод улучшения биодоступности гидрофобных соединений. Так, экспериментальные исследования *in vivo*, посвященные оценке биодоступности инкапсулированного в липосомы липофильного антиоксиданта астаксантина, показывают значительное улучшение проявления гепатозащитных свойств композиции относительно свободного астаксантина [26].

Экспериментальные исследования показали возможность адресной доставки биологически активных молекул к различным клеткам печени при внутривенном введении простых или немодифицированных липосом [27]. Так же современные исследования направлены на поиск оптимальных структур гликолипидов, которые будут придавать таргетные свойства липосомам [28].

Таким образом, использование липосомальных форм ГП обосновано при необходимости направленной транспортировки ЛВ к клеткам печени.

Несмотря на очевидные преимущества липосом как систем доставки ЛП, в исследовательской практике возникают трудности, так или иначе связанные с несовершенствами технологической составляющей процесса. Наиболее частыми недостатками липосомальной технологии являются низкая степень включения ЛП, плохая стабильность липосомальных комплексов, преждевременное высвобождение ЛП в кровоток, отсутствие реакции на внешние триггеры, использование токсичных растворителей в технологии липосомальных препаратов, масштабирование и адаптация лабораторных методов в условиях промышленного производства. Сегодня внимание исследователей сконцентрировано на работе по устранению этих недостатков.

В последнее время интерес исследователей привлекают интегрированные системы доставки липосомальных препаратов, включенных в депо на полимерной основе. В качестве временных депо на полимерной основе рассматривают как природные (коллаген, желатин, хитозан, фибрин, альгинат, декстран), так и синтетические (карбопол, поливиниловый спирт) системы доставки липосомальных препаратов [29]. Примером интегрированной системы доставки может служить циклодекстриновый комплекс включения, заключенный в липосому. Специфическая структура циклодекстринового кольца позволяет формировать с ЛП молекулярные комплексы или комплексы включения. Циклодекстрины представляют собой олигомерные циклические соединения, состоящие из шести, семи или восьми остатков глюкозы – α -, β -, и γ -циклодекстрины. Внешняя поверхность молекулы циклодекстрина гидрофильная, что обуславливает его растворимость в воде, а внутренняя гидрофобная. В процессе образования комплексов включения неполярные молекулы ЛП располагаются внутри полости циклодекстринового кольца. Свойства циклодекстринов позволяют создавать открытые и замкнутые системы [30]. Y.-M. Zhang с соавт. предложили использовать циклодекстриновые комплексы включения известного ГП силибинина с последующим инкапсулированием в липосомы. В результате проведенных исследований авторам удалось солюбилизовать активное вещество, повысить стабильность комплекса, добиться эффективных показателей накопления комплекса «ЛП – циклодекстрин – липосома» в печени мышей. Отмечено, что при высвобождении

ЛП из комплекса последний может улавливать токсические соединения и успешно их эвакуировать [31].

В качестве интересных и перспективных носителей ГП исследователи рассматривают хитозановые наночастицы. С целью пролонгирования высвобождения для пассивной адресной доставки к органу-мишени S. Gupta с соавторами предложил технологию включения силимарина в состав наночастиц хитозана [32]. Хитозан относится к аминополисахаридам животного происхождения с большим количеством свободных аминогрупп в молекуле. Такое строение позволяет ему удерживать БАВ путем водородных взаимодействий. Хитозан нетоксичен, не проявляет антигенных свойств, обладает высокой сорбционной способностью, совместим с большинством лекарственных средств, оказывает антибактериальное и противогрибковое действие, биосовместим с тканями человека, ускоряет процессы регенерации поврежденных кожных покровов, биодеградируемо естественным метаболическим путем.

Полисахариды природного происхождения рассматриваются не только в качестве носителей БАВ в различных комплексах доставки, но и как терапевтические агенты, в частности, обладающие гепатопротекторной активностью. Механизмы гепатопротекции связывают с доказанной антиоксидантной и противовоспалительной активностью соединений, что экспериментально подтверждено усилением энергетической функции гепатоцитов и восстановлением их ультраструктуры. Фукоиданы обладают также детоксицирующими, сорбционными, противовирусными, иммуномодулирующими свойствами. Особый интерес представляет изучение фукоиданов, которые относятся к сложным сульфатированным полисахаридам природного происхождения [33–35].

Активные фармакологические субстанции

Одним из актуальных направлений в настоящее время является использование новых веществ в разработке традиционных и инновационных лекарственных форм. Продолжается поиск биологически активных молекул с антиоксидантной, антирадикальной и мембраностабилизирующей активностью, которые можно рассматривать в качестве эффективных ГП. Фенольные соединения с высокой окислительно-восстановительной активностью широко используются на практике при профилактике и лечении многих заболеваний, протекающих на фоне окислительного стресса. Так, среди фенольных соединений обращают на себя особое внимание производные коричной кислоты и их структурные аналоги [36]. Исследования закономерностей взаимосвязи «структура – фармакологическая активность» в ряду производных коричной кислоты позволили установить признаки, наиболее ответственные за проявление антиоксидантной активности: циннамоильный фрагмент, наличие в положениях 3 и 4 ароматического ядра гидроксид-, метокси-, карбокси- и ацетоксигрупп [37].

В качестве перспективного ГП следует отметить лекарственное средство Циквалон®, молекула которого в своей структуре содержит два «скрытых» циннамоильных фрагмента, которые можно рассматривать как остатки 4-гидрокси-3-метоксикоричной кислоты. В экспериментах *in vitro* и *in vivo* установлено, что Циквалон® обладает выраженной антирадикальной и антиоксидантной активностью, оказывает гепатопротекторное и противовоспалительное действие. Высокая липофильность молекулы циквалона позволяет ему легко встраиваться в структуру мембраны, где он теоретически может перехватывать липидные радикалы и тормозить пропагацию цепных реакций перекисного окисления липидов. Кроме того, инструментальными методами анализа показана принципиальная возможность циквалона перехватывать супероксидный и гидроксильный радикалы [38]. В результате проведенных исследований доказано, что при использовании циквалона удастся предотвратить цитотоксические, сосудистые и фибропластические механизмы повреждения клеток печени, развивающиеся на фоне хронического эндотоксикоза.

Среди природных соединений – аналогов циквалона по структуре и желчегонной активности наиболее близким является куркумин, один из действующих веществ куркумы (род травянистых растений семейства имбирных (*Zingiberaceae*)). Молекула куркумина, как и циквалона содержит два циннамоильных фрагмента, что обуславливает проявление широкого спектра фармакологической активности. Для куркумина доказана высокая антиоксидантная активность, антиканцерогенные свойства, противомикробное, противодиабетическое и противовоспалительное действие. Куркумин успешно используют для профилактики и лечения заболеваний печени, преимущественно связанных с окислительными повреждениями гепатоцитов. Современные исследования по включению куркумина в липосомы направлены на повышение биодоступности его гидрофобной молекулы [39–42].

Растительные полипренолы являются активными молекулами, которые влияют на путь обмена изопреноидов и могут широко применяться для лечения заболеваний, связанных с вирусными, бактериальными и грибковыми инфекциями, воспалениями и другими иммунными состояниями. На основе полипренолов, выделенных из хвои ели (*Picea albies*), создан ЛП Ропрен® (ОАО «Фармацевтическая фабрика Санкт-Петербурга», Россия), представляющий собой растительный аналог эндогенного транспортного липида долихола. ЛП выпускают в виде капель для приема внутрь. В состав капель в качестве действующей субстанции включен 95%-й концентрат полипренолов, полученный по уникальной технологии. Экспериментальные и клинические исследования показали гепатопротекторный, гиполипидемический, антиоксидантный, иммуномодулирующий, противовоспалительный, антифибротический и нейропротекторный эффекты

препарата. Разработанный ЛП показал высокую эффективность в лечении пациентов с различными заболеваниями гепатобилиарной системы, в том числе с неалкогольным стеатогепатитом в анамнезе. Полученные в ходе исследований результаты свидетельствуют о снижении клинической и биохимической активности заболевания, нормализации липидного профиля, снижении индекса лечения фиброза и повышении эластичности печени [43, 44].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные ГП назначают в комплексной терапии заболеваний печени, что обусловлено различными механизмами защиты гепатоцитов от воздействия повреждающих факторов. ЛП данной группы оказывают мембраностабилизирующее, антиоксидантное, регенеративное, детоксикационное, желчегонное и противовоспалительное действия. В результате проведенного аналитического исследования показана актуальность совершенствования лекарственных форм ГП, представленных на фармацевтическом рынке, а так же поиск новых субстанций природного и синтетического происхождения, обладающих выраженным проявлением терапевтического эффекта посредством действия на ключевые механизмы гепатопротекции, низкой токсичностью, биосовместимостью с организмом, биодegradацией. Особый интерес представляет разработка инновационных систем адресной доставки с эффективными и безопасными ГП в различных комбинациях (циклодекстрин – липосома, хитозановые наночастицы, фукоиданы), в том числе и на основе производных коричных кислот.

ЛИТЕРАТУРА

- Скворцов В. В., Тумаренко А. В., Скворцова Е. М., Журавлева М. С., Мухтаров Т. А. К вопросу о применении гепатопротекторов у больных хроническими диффузными заболеваниями печени. *Медицинский алфавит*. 2015;1(7):41–43.
- Сас Е. И., Гриневич В. Б. Многокомпонентные инфузионные гепатопротекторы при лекарственном поражении. *Медицинский совет*. 2019;3:84–88.
- Харитонов Л. А. Гепатопротекторы в комплексной терапии желчнокаменной болезни у детей. *Эффективная фармакотерапия*. 2015;42:20–24.
- Мехтиев С. Н., Оковитый С. В., Мехтиева О. А. Принципы выбора гепатопротекторов в практике терапевта. *Лечащий врач*. 2016;8:44–53.
- Безопасность лекарственных препаратов. Государственный реестр лекарственных средств. Доступно по: <https://grls.rosminzdrav.ru>. Ссылка активна на 18.05.2021.
- Вялов С. С. Поражение печени и сопутствующая патология: рациональная комбинация гепатопротекторов. *РМЖ*. 2013;31:1621–1626.
- Gundermann K., Gundermann S., Drozdziak M., Prasad V. G. M. Essential phospholipids in fatty liver: a scientific update. *Clinical and Experimental Gastroenterology*. 2016;9:105–117. DOI: 10.2147/CEG.S96362.
- Бусалаева Е. И., Тарасова Л. В., Матвеева Т. С. Гепатопротекторы в клинической практике. Алгоритм выбора. *Здравоохранение Чувашии*. 2015;2:56–64.
- Стаценко М. Е., Туркина С. В., Чернова О. А. Гепатопротектор для лечения неалкогольного жирового гепатоза при сахарном диабете 2 типа. Патент РФ № 2537227С1. № 2013136692/15. Заявл. 06.08.2013. Оpubл. 27.12.2014. Бюл. № 36.
- Гальченко О. Е., Морозова В. А., Бабаева А. Р. Современные возможности применения гепатопротекторов в лечении хронических диффузных заболеваний печени. *Лекарственный вестник*. 2015;9(2(58)):7–17.
- Бондарев А. В., Жиякова Е. Т. Использование сорбционных процессов в технологии систем доставки лекарственных веществ. *Фармация и фармакология*. 2019;7(1):4–12. DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-1-4-12.
- Швец В. И., Лютик А. И. Исследования в области создания эффективных лекарственных препаратов нового поколения включением классических субстанций в наноконтейнеры. *Вестник МИТХТ им. М. В. Ломоносова*. 2014;9(3):11–20.
- Мельникова Е. В., Горячев Д. В., Чапленко А. А., Водякова М. А., Сайфудинова А. Р., Меркулов В. А. Разработка липосомальных форм лекарственных препаратов: методы оценки и показатели качества. *Вестник РГМУ*. 2018;6:35–42. DOI: 10.24075/vrgmu.2018.092.
- Кузякова Л. М., Умнова О. А. Разработка нового поколения лекарственных препаратов на основе технологии конструирования липосомальных наноконтейнеров. *Российский химический журнал*. 2010;54(6):70–77.
- Дмитриева М. В., Тимофеева Т. А., Оборотова Н. А., Краснюк И. И., Степанова О. И. Характеристика и оценка стабильности липосомальных препаратов. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2018;3(24):36–44.
- Тазина Е. В., Костин К. В., Оборотова Н. А. Особенности инкапсулирования лекарственных препаратов в липосомы. *Химико-фармацевтический журнал*. 2011;45(8):30–40.
- Reddy L. H., Couvreur P. Nanotechnology for therapy and imaging of liver diseases. *Journal of hepatology*. 2011;55(6):1461–1466. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.05.039.
- Suntres Z. E. Liposomal Antioxidants for Protection against Oxidant-Induced Damage. *Journal of Toxicology*. Volume 2011:1–16. DOI: 10.1155/2011/152474.
- Носова А. С., Колоскова О. О., Шиловский И. П., Себякин Ю. Л., Хайтов М. Р. Гликоконъюгаты на основе лактозы со спейсерами различной длины для создания транспортных систем к клеткам печени. *Биомедицинская химия*. 2017;63(5):467–471. DOI: 10.18097/PBMC20176305467.
- Wagner A., Vorauer-Uhl K. Liposome Technology for Industrial Purposes. *Journal of Drug Delivery*. 2011:1–9. DOI: 10.1155/2011/591325.
- Барышников А. Ю. Наноструктурированные липосомальные системы как средство доставки противоопухолевых препаратов. *Вестник РАМН*. 2012;67(3):23–31.
- Bitounis D., Fanciullino R., Iliadis A., Ciccolini J. Optimizing Drugability through Liposomal Formulations: New Approaches to an Old Concept. *ISRN Pharmaceutics*. 2012:1–11. DOI: 10.5402/2012/738432.
- Барышникова М. А., Зангиева М. Т., Барышников А. Ю. Взаимодействие липидных нанокapsул с клеткой. *Российский биотерапевтический журнал*. 2013;12(1):11–15.
- Медведева Н. В., Прозоровский В. Н., Игнатов Д. В., Дружиловская О. С., Кудинов В. А., Касаткина Е. О., Тихонова Е. Г., Ипатов О. М. Лекарственные препараты и транспортные наносистемы на основе растительных фосфолипидов. *Биомедицинская химия*. 2015;61(2):219–230.
- Силивончик Н. Н. Комбинированные препараты эссенциальных фосфолипидов и глицерризинатов в лечении неалкогольной жировой болезни печени. *Здравоохранение*. 2015;10:51–57.
- Chiu Ch.-H., Chang Ch.-Ch., Lin Sh.-T., Chyau Ch.-Ch., Peng R. Improved Hepatoprotective Effect of Liposome-Encapsulated Astaxanthin in Lipopolysaccharide-Induced Acute Hepatotoxicity. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016;17(7):1128. DOI: 10.3390/ijms17071128.
- Мухамадияров Р. А., Хат М., Халиулин И. Г., Борисов В. В., Кудрявцева Ю. А., Журавлева И. Ю. Сравнительная оценка поглощения и субклеточного распределения липосом в печени крыс в норме и при хронической печеночной недостаточности. *Современные проблемы науки и образования*. 2013;1. Доступно по: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=8322>. Ссылка активна на 19.05.2021.

28. Носова А. С., Буданова У. А., Себякин Ю. Л. Структурные особенности синтетических гликоконъюгатов и эффективность их взаимодействия с гликопротеиновыми рецепторами на поверхности гепатоцитов. *Тонкие химические технологии*. 2019;14(5):7–20. DOI: 10.32362/2410-6593-2019-14-5-7-20.
29. Mufamadi M. S., Pillay V., Choonara Ya. E., Du Toit L. C., Modi G., Naidoo D., Ndesendo V. M. K. A Review on Composite Liposomal Technologies for Specialized Drug Delivery. *Journal of Drug Delivery*. 2011;1–19. DOI: 10.1155/2011/939851.
30. Кедик С. А., Панов А. В., Тюкова В. С., Золотарева М. С. Циклодекстрины и их применение в фармацевтической промышленности. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2016;3(16):68–75.
31. Zhang Y.-M., Xu X., Yu Q., Yu H.-J., Liu Y. Drug Displacement Strategy for Treatment of Acute Liver Injury with Cyclodextrin-Liposome Nanoassembly. *iScience*. 2019;15: 223–233. DOI: 10.1016/j.isci.2019.04.029.
32. Singh S. K., Girotra P., Gupta S. Targeting silymarin for improved hepatoprotective activity through chitosan nanoparticles. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*. 2014;4(4):156–163. DOI: 10.4103/2230-973X.143113.
33. Денисова Е. В., Бегдай И. В., Андрусенко С. Ф., Супрунчук В. Е., Кораблинова Н. В., Фофанова Д. Ю. Оригинальная биотехнология получения матриц, содержащих маннан и фукоидан, для фармацевтических целей. *Наука. Инновации. Технологии*. 2014;3:157–166.
34. Кузнецова Т. А., Агафонова И. Г., Крохмаль Т. С., Звягинцева Т. Н., Филонова Н. В. Гепатопротекторные свойства фукоидана из бурой водоросли *Fucus Evanesces*. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2010;4(42):32–35.
35. Бивалькевич Н. В., Караман Ю. К. Экспериментальное обоснование применения фукоидана в качестве гепатопротекторного средства при неалкогольной жировой болезни печени. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2012;1(47):41–43.
36. Симонян А. В., Аванесян А. А., Симонян М. А. Комбинированные лекарственные формы для лечения заболеваний, связанных с нарушениями иммунного статуса. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2015;2(11):218–224.
37. Оганесян Э. Т., Шатохин С. С., Глушко А. А. Использование квантово-химических параметров для прогнозирования антирадикальной (НО-) активности родственных структур, содержащих циннамоильный фрагмент. I. Производные коричной кислоты, халкона и флаванона. *Фармация и фармакология*. 2019;7(1):53–66. DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-1-53-66.
38. Симонян А. В. Новые аспекты применения в медицинской практике желчегонного средства циквалон. Волгоград: ВолГМУ; 2011. 53 с.
39. Nabavi S. F., Daglia M., Moghaddam A. H., Habtemariam S., Nabavi S. M. Curcumin and Liver Disease: from Chemistry to Medicine. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*. 2014;13(1): 62–77. DOI: 10.1111/1541-4337.12047.
40. Farzaei M., Zobeiri M., Parvizi F., El-Senduny F., Marmouzi I., Coy-Barrera E., Naseri R., Nabavi S., Rahimi R., Abdollahi M. Curcumin in Liver Diseases: A Systematic Review of the Cellular Mechanisms of Oxidative Stress and Clinical Perspective. *Nutrients*. 2018;10(7):855. DOI: 10.3390/nu10070855.
41. Saadati S., Sadeghi A., Mansour A., Yari Z., Poustchi H., Hedayati M., Hatami B., Hekmatdoost A. Curcumin and inflammation in non-alcoholic fatty liver disease: a randomized, placebo controlled clinical trial. *BMC Gastroenterology*. 2019;19(1):133. DOI: 10.1186/s12876-019-1055-4.
42. Nahak G., Sahu R. K. Evaluation of antioxidant activity in ethanolic extracts of five curcuma species. *International Research Journal of Pharmacy*. 2011;2(12):243–248.
43. Попова Ю. Р., Лаптева Е. Н., Атлас Е. Е. Опыт применения растительного гепатопротектора ропрен в терапии неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) у больных с ожирением. *Успехи современной науки и образования*. 2016;9(3):134–139.
44. Лаптева Е. Н., Султанов В. С., Попова Ю. Р., Атлас Е. Е. Полипрепараты в клинической практике. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2018;2:7–14.

REFERENCES

1. Skvortsov V. V., Tumarenko A. V., Skvortsova E. M., Zhuravleva M. S., Muhtarov T. A. Using of hepatoprotectors in treatment of chronic diffuse liver diseases. *Meditsinskiy alfavit = Medical alphabet*. 2015;1(7):41–43. (In Russ.)
2. Sas E. I., Grinevich V. B. Multi-component infusion hepatoprotectors for liver damage. *Meditsinsky Sovet*. 2019;3:84–88. (In Russ.)
3. Kharitonova L. A. Hepatoprotectors in a combination therapy of cholelithiasis in children. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2015;42:20–24. (In Russ.)
4. Mekhtiev S. N., Okovityi S. V., Mekhtieva O. A. *Printsipy vybora gepatoprotektorov v praktike terapevta* [Principles of hepatoprotector selection in therapeutic practice]. *Lechaschi Vrach*. 2016;8:44–53. (In Russ.)
5. *Bezopasnost' lekarstvennykh preparatov. Gosudarstvennyy reestr lekarstvennykh sredstv* [Drug safety. State Register of Medicines]. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru>. Accessed: 18.05.2021. (In Russ.)
6. Vyalov S. S. *Porazhenie pecheni i soputstvuyushchaya patologiya: ratsionalnaya kombinatsiya gepatoprotektorov* [Liver damage and concomitant pathology: a rational combination of hepatoprotectors]. *RMZh = RMJ (Russian Medical Journal)*. 2013;31:1621–1626. (In Russ.)
7. Gundermann K., Gundermann S., Drozdziak M., Prasad V. G. M. Essential phospholipids in fatty liver: a scientific update. *Clinical and Experimental Gastroenterology*. 2016;9:105–117. DOI: 10.2147/CEG. S96362.
8. Busalaeva E. I., Tarasova L. V., Matveeva T. S. Hepatoprotectors in clinical practice. Selection algorithm. *Zdravookhranenie Chuvashii = Health care of Chuvashia* 2015;2:56–64. (In Russ.)
9. Datsenko M. E., Turkina S. V., Chernova O. A. *Gepatoprotektor dlya lecheniya nealkogol'nogo zhirovogo gepatoza pri sakharnom diabete 2 tipa* [Hepatoprotector for the treatment of non-alcoholic fatty hepatitis in type 2 diabetes mellitus]. Patent RUS № 2537227C1 № 2013136692/15. Req. 06.08.2013. Publ. 27.12.2014. Byul. № 36. (In Russ.)
10. Gal'chenko O. E., Morozova V. A., Babaeva A. R. *Sovremennye vozmozhnosti primeneniya gepatoprotektorov v lechenii khronicheskikh diffuznykh zabollevaniy pecheni* [Modern possibilities of using hepatoprotectors in the treatment of chronic diffuse liver diseases]. *Lekarstvennyi vestnik*. 015;9(2(58)):7–17. (In Russ.)
11. Bondarev A. V., Zhilyakova E. T. Use of sorption processes in the technology of drug delivery systems. *Farmatsiya i farmakologiya = Pharmacy & pharmacology*. 2019;7(1):4–12. (In Russ.) DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-1-4-12.
12. Shvets V. I., Lyutik A. I. The research applicable to elaboration of new generation of effective medicinal drugs using encapsulation of classic substances into nanocontainers. *Vestnik MITkHt im. M. V. Lomonosova*. 2014;9(3):11–20. (In Russ.)
13. Melnikova E. V., Goryachev D. V., Chaplenko A. A., Vodyakova M. A., Sayfutdinova A. R., Merkulov V. A. Development of liposomal drug formulations: quality attributes and methods for quality control. *Vestnik RGMU = Bulletin RSMU*. 2018;6:35–42. (In Russ.) DOI: 10.24075/vrgmu.2018.092.
14. Kuzyakova L. M., Umnova O. A. *Razrabotka novogo pokoleniya lekarstvennykh preparatov na osnove tekhnologii konstruirovaniya liposomal'nykh nanokonteynerov* [Development of a new generation of drugs based on the technology of designing liposomal nanocontainers]. *Rossiiskii khimicheskii zhurnal*. 2010;54(6):70–77. (In Russ.)
15. Dmitrieva M. V., Timofeeva T. A., Oborotova N. A., Krasnyuk I. I., Stepanova O. I. Characteristics and stability assessment of liposomal preparations. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2018;3(24):36–44. (In Russ.)
16. Tazina E. V., Kostin K. V., Oborotova N. A. Specific features of drug encapsulation in liposomes. *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal = Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2011;45(8):30–40. (In Russ.)
17. Reddy L. H., Couvreur P. Nanotechnology for therapy and imaging of liver diseases. *Journal of hepatology*. 2011;55(6):1461–1466. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.05.039.

18. Suntres Z. E. Liposomal Antioxidants for Protection against Oxidant-Induced Damage. *Journal of Toxicology*. Volume 2011:1–16. DOI: 10.1155/2011/152474.
19. Nosova A. S., Koloskova O. O., Shilovskiy I. P., Sebyakin Yu. L., Khaitov M. R. Lactose-based glycoconjugates with variable spacers for design of liver-targeted liposomes. *Biomeditsinskaya khimiya*. 2017;63(5):467–471. (In Russ.) DOI: 10.18097/PBMC20176305467.
20. Wagner A., Vorauer-Uhl K. Liposome Technology for Industrial Purposes. *Journal of Drug Delivery*. 2011:1–9. DOI: 10.1155/2011/591325.
21. Baryshnikov A. Yu. Nanostructured liposomal systems as transport agents for anticancer drugs. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2012;67(3):23–31. (In Russ.)
22. Bitounis D., Fanciullino R., Iliadis A., Ciccolini J. Optimizing Druggability through Liposomal Formulations: New Approaches to an Old Concept. *ISRN Pharmaceutics*. 2012:1–11. DOI: 10.5402/2012/738432.
23. Baryshnikova M. A., Zangieva M. T., Baryshnikov A. Yu. Interaction of lipid nanocapsules and cell. *Rossiiskii bioterapevticheskii zhurnal = Russian journal of bioterapy*. 2013;12(1):11–15. (In Russ.)
24. Medvedeva N. V., Prozorovskiy V. N., Ignatov D. V., Druzilovskaya O. S., Kudinov V. A., Kasatkina E. O., Tikhonova E. G., Ipatova O. M. Pharmacological agents and transport nanosystems based on plant phospholipids. *Biomeditsinskaya Khimiya*. 2015;61(2):219–230. (In Russ.)
25. Silivonchik N. N. Essential phospholipid and glycyrrhizinate combined drugs for managing non-alcoholic fatty liver disease. *Zdravookhraneniye = Health care*. 2015;10:51–57. (In Russ.)
26. Chiu Ch.-H., Chang Ch.-Ch., Lin Sh.-T., Chyau Ch.-Ch., Peng R. Improved Hepatoprotective Effect of Liposome-Encapsulated Astaxanthin in Lipopolysaccharide-Induced Acute Hepatotoxicity. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016;17(7):1128. DOI: 10.3390/ijms17071128.
27. Mukhamadiyarov R. A., Gkhat M., Khaliulin I. G., Borisov V. V., Kudryavtseva Yu. A., Zhuravleva I. Yu. *Sravnitel'naya otsenka pogloshcheniya i subkletchnogo raspredeleniya liposom v pecheni krysa v norme i pri khronicheskoy pechenochnoy nedostatocnosti* [Comparative assesment of liposome absorption and subcellular distribution in rat liver in normal conditions and in chronic hepatic insufficiency]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2013;1. Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=8322>. Accessed: 19.05.2021. (In Russ.)
28. Nosova A. S., Budanova U. A., Sebyakin Yu. L. Structural features of synthetic glycoconjugates and efficiency of their interaction with glycoprotein receptors on the surface of hepatocytes. *Tonkie Khimicheskie Tekhnologii = Fine Chemical Technologies*. 2019;14(5):7–20. (In Russ.) DOI: 10.32362/2410-6593-2019-14-5-7-20.
29. Mufamadi M. S., Pillay V., Choonara Ya. E., Du Toit L. C., Modi G., Naidoo D., Ndesendo V. M. K. A Review on Composite Liposomal Technologies for Specialized Drug Delivery. *Journal of Drug Delivery*. 2011;1–19. DOI: 10.1155/2011/939851.
30. Kedik S. A., Panov A. V., Tyukova V. S., Zolotareva M. S. Cyclodextrins and their application in pharmaceutical industry. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2016;3(16):68–75. (In Russ.)
31. Zhang Y.-M., Xu X., Yu Q., Yu H.-J., Liu Y. Drug Displacement Strategy for Treatment of Acute Liver Injury with Cyclodextrin-Liposome Nanoassembly. *iScience*. 2019;15: 223–233. DOI: 10.1016/j.isci.2019.04.029.
32. Singh S. K., Girotra P., Gupta S. Targeting silymarin for improved hepatoprotective activity through chitosan nanoparticles. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*. 2014;4(4):156–163. DOI: 10.4103/2230-973X.143113.
33. Denisova E. V., Begday I. V., Andrusenko S. F., Suprunchuk V. E., Korablinova N. V., Fofanova D. Yu. Original biotechnology of receiving the matrixes containing mannane and fucoidane for the pharmaceutical purposes. *Nauka. Innovatsii. Tekhnologii*. 2014;3:157–166. (In Russ.)
34. Kuznetsova T. A., Agafonova I. G., Krokhal T. S., Zvyagintseva T. N., Filonova N. V. Hepatoprotective properties of *Fucus Evanescentis* Derived Fucoidan. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal = Pacific Medical Journal*. 2010;4(42):32–35. (In Russ.)
35. Bivalkevich N. V., Karaman Yu. K. Experimental substantiation of fucoidan used as hepatoprotective drug in case of non-alcoholic fatty liver disease. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal = Pacific Medical Journal*. 2012;1(47):41–43. (In Russ.)
36. Simonyan A. V., Avanesyan A. A., Simonyan M. A. Combined drug forms for the treatment of diseases, associated with impaired immune status. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2015;2(11):218–224. (In Russ.)
37. Oganessian E. T., Shatokhin S. S., Glushko A. A. Using quantum-chemical parameters for predicting anti-radical (HO-) activity of related structures containing a cinnamic mold fragment. I. Derivatives of cinnamic acid, chalcone and flavanone. *Farmatsiya i farmakologiya = Pharmacy & pharmacology*. 2019;7(1):53–66. (In Russ.) DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-1-53-66.
38. Simonyan A. V. Novyye aspekty primeneniya v meditsinskoy praktike zhelchegonnogo sredstva tsikvalon [New aspects of the use in medical practice of the choleric agent tsikvalon]. Volgograd: VolgGMU; 2011. 53 p. (In Russ.)
39. Nabavi S. F., Daglia M., Moghaddam A. H., Habtemariam S., Nabavi S. M. Curcumin and Liver Disease: from Chemistry to Medicine. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*. 2014;13(1): 62–77. DOI: 10.1111/1541-4337.12047.
40. Farzaei M., Zobeiri M., Parvizi F., El-Senduny F., Marmouzi I., Coy-Barrera E., Naseri R., Nabavi S., Rahimi R., Abdollahi M. Curcumin in Liver Diseases: A Systematic Review of the Cellular Mechanisms of Oxidative Stress and Clinical Perspective. *Nutrients*. 2018;10(7):855. DOI: 10.3390/nu10070855.
41. Saadati S., Sadeghi A., Mansour A., Yari Z., Poustchi H., Hedayati M., Hatami B., Hekmatdoost A. Curcumin and inflammation in non-alcoholic fatty liver disease: a randomized, placebo controlled clinical trial. *BMC Gastroenterology*. 2019;19(1):133. DOI: 10.1186/s12876-019-1055-4.
42. Nahak G., Sahu R. K. Evaluation of antioxidant activity in ethanolic extracts of five curcuma species. *International Research Journal of Pharmacy*. 2011;2(12):243–248.
43. Popova Yu. R., Lapteva E. N., Atlas E. E. The way we use vegetable hepatoprotector ropren in the therapy of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) for patients suffering obesity. *Uspekhi sovremennoy nauki i obrazovaniya*. 2016;9(3):134–139. (In Russ.)
44. Lapteva E. N., Sultanov V. S., Popova Yu. R., Atlas E. E. Polyphenols in clinical practice. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga*. 2018;2:7–14. (In Russ.)