



DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-176-4-115-120

УДК 619: 616.36: 615.322 + 615.244

## Сравнительная оценка применения гепатопротектора LIV-52 и пребиотика Рекицен-РД, в превентивной коррекции экспериментальной НПВП-гепатопатии Нимесулидом\*

Лазаренко Л. В.<sup>1</sup>, Косарева П. В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Пермский институт ФСИН России, 614012, Пермь, ул. Карпинского, д. 125

<sup>2</sup> Пермский государственный национальный исследовательский университет, 614990, Пермь, ул. Букирева, д. 15

## Comparative evaluation of the application of hepatoprotector LIV-52 and prebiotic Rekičen-RD in preventive correction of experimental NSAID-hepatopathy with Nimesulide\*

L. V. Lazarenko<sup>1</sup>, P. V. Kosareva<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Perm Institute of the Federal Penal Service, 125, Karpinski str., Perm, Russia, 614012

<sup>2</sup> Perm State National Research University, 15, Bukireva str., Perm, Russia, 614990

**Для цитирования:** Лазаренко Л. В., Косарева П. В. Сравнительная оценка применения гепатопротектора LIV-52 и пребиотика Рекицен-РД, в превентивной коррекции экспериментальной НПВП-гепатопатии Нимесулидом. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;176(4): 115–120. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-176-4-115-120

**For citation:** Lazarenko L. V., Kosareva P. V. Comparative evaluation of the application of hepatoprotector LIV-52 and prebiotic Rekičen-RD in preventive correction of experimental NSAID-hepatopathy with Nimesulide. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;176(4): 115–120. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-176-4-115-120

**Лазаренко Людмила Викторовна**, доцент кафедры зоотехнии, кандидат ветеринарных наук.

**Косарева Полина Владимировна**, профессор кафедры неорганической химии, химической технологии и техносферной безопасности, д.м.н.

**Ludmila V. Lazarenko**, Associate Professor of the Department of Zootechnics, Candidate of Veterinary Sciences;  
ORCID: 0000-0003-1250-2676

**Polina V. Kosareva**, Professor of the Department of Inorganic Chemistry, Chemical Technology and Technosphere Safety, Doctor of Medical Sciences; ORCID: 0000-0002-0853-925X

✉ *Corresponding author:*

**Лазаренко  
Людмила Викторовна**  
Ludmila V. Lazarenko  
lazarenko.mila2012@yandex.ru

### Резюме

**Цель исследования:** провести сравнительную оценку применения гепатопротектора и пребиотика при НПВП-гепатопатии, индуцированной длительным приемом нимесулида с использованием гистологических и иммуногистохимических методов.

**Материалы и методы:** эксперимент проводился на лабораторных животных (крысах), которым производили моделирование НПВП-гепатопатии путем введения нимесулида пероральным способом в течение 21 дня. Животным двух опытных групп с целью коррекции применяли гепатопротектор и пребиотик (одновременно с нимесулидом). Действие препаратов оценивали по результатам гистологического исследования ткани печени и проявлению иммуногистохимической экспрессии рецепторов фактора некроза опухоли  $\alpha$  (TNF $\alpha$ R1) на гепатоцитах. Для выявления экспрессии рецепторов использовали маркированные антитела TNFR1 (poly), видоспецифичные к антигенам тканей крысы.

\* Иллюстрации к статье – на цветной вклейке в журнал.

\* Illustrations to the article are on the colored inset of the Journal.

**Результаты:** при гистологическом исследовании у животных опытных групп выявили сохранность ткани печени, которая проявлялась уменьшением патоморфологических нарушений. Изучение иммунных реакций в патогенезе НПВП-гепатопатии продемонстрировало, что одновременное применение как гепатопротектора, так и пребиотика значительно снижало влияние фактора некроза опухоли  $\alpha$  на ткань печени, что подтверждалось низким уровнем экспрессии TNF $\alpha$ 1 у животных опытных групп, по сравнению с проявлениями экспрессии TNF $\alpha$ 1 у животных с НПВП-гепатопатией. Более выраженным, в сравнении с пребиотиком, протективным эффектом обладал гепатопротектор.

**Заключение:** исследования показали, что одновременное применение с нимесулидом как гепатопротектора, так и пребиотика уменьшает гистоморфологические и иммунные нарушения в ткани печени. Препараты могут быть рекомендованы для коррекции патологических нарушений ткани печени при длительном применении НПВП.

**Ключевые слова:** НПВП-гепатопатия, гепатопротектор, пребиотик, фактор некроза опухоли

## Summary

**Objective:** to conduct a comparative assessment of the use of the hepatoprotector and the prebiotic in NSAIDs-hepatopathy, induced by prolonged use of nimesulide using histological and immunohistochemical methods.

**Materials and methods:** The experiment was conducted on laboratory animals (rats), which were used to model NSAID-hepatopathy by administering nimesulide by the oral route for 21 days. Animals from the two experimental groups received a hepatoprotector and a prebiotic (simultaneously with nimesulide). The effect of the drugs was assessed by the results of histological examination of the liver tissue and the manifestation of the immunohistochemical expression of receptors of tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ 1) on hepatocytes. To detect receptor expression, labeled TNFR1 (polyclone) antibodies, species-specific to rat tissue antigens, were used.

**Results:** histological examination of animals from experimental groups revealed the preservation of liver tissue, which was manifested by a decrease in pathological disorders. The study of immune responses in the pathogenesis of NSAIDs-hepatopathy demonstrated that the simultaneous use of both hepatoprotector and prebiotic significantly reduced the effect of tumor necrosis factor  $\alpha$  on liver tissue, which was confirmed by a low level of TNF $\alpha$ 1 expression in animals of experimental groups compared to manifestations of TNF $\alpha$ 1 expression in animals with NSAID-hepatopathy. Hepatoprotector had a more pronounced protective effect compared to the prebiotic.

**Conclusion:** studies have shown that the simultaneous use of both hepatoprotector and prebiotic with nimesulide reduces histomorphological and immune disorders in the liver tissue. Drugs can be recommended for the correction of pathological disorders of the liver tissue with prolonged use of NSAIDs.

**Keywords:** NSAID-hepatopathy, hepatoprotector, prebiotic, tumor necrosis factor

## Введение

Осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) являются преобладающими побочными эффектами, возникающими при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Тем не менее, полный отказ от применения этих препаратов в клинической практике сложно осуществить, так как они остаются средствами первой линии для лечения боли и воспаления различного генеза. В 2018 году XVIII съездом Научного общества гастроэнтерологов России были утверждены «Рекомендации по профилактике и лечению эзофаго-гастро-энтеро-колопатий, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП)». В положениях рекомендаций, в том числе, даны обоснования применения лекарственных препаратов, обладающих защитным действием на слизистую ЖКТ, с целью профилактики и лечения НПВП-индуцированной гастроэнтеропатии. Данные средства рекомендовано назначать в течение всего времени приема НПВП [1].

Вопросы гепатотоксичности НПВП на сегодняшний день являются не менее актуальными, все больше специалистов приходят к выводу о несомненной взаимосвязи НПВП и гепатопатий. Поражения печени на фоне приема НПВП могут различаться от бессимптомных форм до фульминантного гепатита [2, 3]. Лекарственное средство, выбранное для профилактики и терапии НПВП-гепатопатии, должно оказывать патогенетическое действие, в связи с чем, актуальным является изучение различных аспектов патогенеза гепатопатии.

Клиническими и экспериментальными исследованиями подтверждается, что развитие гепатопатии сопровождается как иммунологическими, так и идиосинкратическими реакциями [4, 5]. Проявление иммунологических реакций может быть обусловлено продуктами метаболизма, которые образуются в результате соединения лекарственного средства с гемсодержащим цитохромом P-450 и мигрируют к клеточной оболочке. Они являются причинами многогранного

иммунного ответа, включающего цитолитические Т-лимфоциты и цитокины. Происходит активация фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), который является триггерным фактором для запуска каскада межклеточных каспаз, что заканчивается программированным апоптозом клеток [6].

В комплексе медикаментозной терапии НПВП-ассоциированных поражений печени большое значение придается гепатопротекторам [7], в число которых входит и растительный препарат Лив 52. В частности, накоплен положительный опыт его использования для профилактики

нежелательных гепатотоксических реакций при химиотерапии у взрослых и детей, больных туберкулезом [8]. Имеются сведения об эффективности применения Лив 52 у больных вирусными гепатитами [9], а также в педиатрической практике [10]. Тем не менее, количество исследований, посвященных изучению иммунологических аспектов действия гепатопротекторов, в том числе, Лив 52, остается незначительным. Также перспективным является изучение гепатопротекторного действия пребиотиков, содержащих ферментированные пищевые волокна.

## Материалы и методы исследования

Эксперимент проведен в центральной научно-исследовательской лаборатории Пермского государственного медицинского университета имени академика Е. А. Вагнера. Для моделирования НПВП-индуцированной гепатопатии использовали нелинейных белых крыс (самцы и самки) с массой тела 200–250 г, содержащихся в стандартных условиях вивария. Были сформированы экспериментальные группы животных. В одной из групп производили моделирование НПВП-индуцированного поражения печени путем введения нимесулида per os в течение 21 дня в дозе 2,5 мг/кг (пятикратная доза,  $n=20$ ); животных этой группы использовали для сравнительного анализа.

С целью коррекции НПВП-гепатопатии были использованы: гепатопротектор (Лив 52) и пребиотик (Рекицен-РД). Препараты применяли в течение 21-го дня одновременно приемом нимесулида. Были сформированы две группы животных ( $n=10$ ). Животным одной группы давали гепатопротектор из расчета  $\frac{1}{2}$  таблетки в сутки на животное в один приём (индивидуально). Животным второй группы давали пребиотик из расчета 0,1 доли суточного объёма пищи, что составляло 3 г в сутки на животное (смешивали с кормом).

Эвтаназию животных производили путем перерезки спинного мозга под эфирным наркозом. Для проведения гистологического исследования забирала печень. Все эксперименты выполнены в соответствии с «Правилами лабораторной практики в Российской Федерации» (утвержденными приказом Министерства здравоохранения РФ № 708 от 23 августа 2010 г.) и «Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» от 18 марта 1986 г.

## Результаты исследования

В ранее проведенных опытах было показано, что наиболее выраженный гистопатологический эффект достигался при введении животным нимесулида в пятикратной дозировке [13], которую использовали для моделирования НПВП-гепатопатии. При изучении механизмов патологического процесса было выявлено участие в нем ФНО  $\alpha$  (как иммунного компонента гепатопатии) [14].

Гистологическое исследование проводили стандартными методиками, срезы окрашивали гематоксилином и эозином.

Имуногистохимические исследования (экспрессию рецепторов фактора некроза опухоли – TNF $\alpha$ R1) проводили с использованием антител TNFR1 (poly) 100  $\mu$ l, bs-2941R, Rabbit Anti-TNF Receptor I Polyclonal Antibody (Bioss), видоспецифичных к антигенам тканей крысы. Для выявления антител использовали системы детекции Uno Vue detection system, 100 tests, UMR100PD и стекла с полилизининовым покрытием Menzel.

Антигенпозитивные клетки определяли по появлению коричневого окрашивания при микроскопии препаратов на светооптическом уровне. Результаты оценивались полуколичественным методом – в «крестах», и по числу позитивно окрашенных клеток – в баллах. Выраженность экспрессии маркеров «в крестах» оценивали при просмотре от 10 до 20 полей зрения в каждом гистологическом срезе. Интенсивность окраски обозначали от слабopоложительной (+) до резко положительной (++++) реакции, незначительные очаговые проявления окрашивания оценивали на «+», отсутствие окрашивания обозначали как отрицательный результат (–) [11]. Оценку экспрессии маркеров проводили по 6-ти балльной системе: 2 балла – до 20% окрашенных клеток; 4 балла – от 20 до 40% окрашенных клеток; 6 баллов – более 40% окрашенных клеток [12].

Полученные образцы ткани от животных экспериментальных групп сравнивали с образцами ткани от интактных животных ( $n=21$ ). Для проведения статистического анализа использованы параметрические критерии.

При исследовании гистологических препаратов у животных с НПВП-гепатопатией наблюдали картину, характерную для токсического поражения печени [15]. Были выявлены сосудистые реакции, а также очаги зернистой и вакуольной дистрофии гепатоцитов. У половины животных обнаружены обширные очаги некроза с регенерацией ткани, характеризующейся появлением большого количества двуядерных гепатоцитов. Обнаружены

**Таблица 1.**

Патоморфологические изменения в ткани печени у животных экспериментальных групп

**Примечание:** сравнение с группой животных, получавших нимесулид, метод статистического исследования – критерий Z.

**Table 1.**

The pathological changes in liver tissue in animals of experimental groups

**Note:**

comparison with a group of animals treated with nimesulide, the method of statistical research – Z statistic.

Признак	Экспериментальная группа		
	Нимесулид, % животных в группе	Нимесулид	
		+ гепатопротектор, % животных в группе	+ пребиотик, % животных в группе
Полнокровие центральных вен	100	10 (p=0,000)	20 (p=0,000)
Расширение синусоидных капилляров	100	40 (p=0,000)	50 (p=0,003)
Зернистая дистрофия	100	100 (p=0,196)	90 (p=0,719)
Вакуольная дистрофия	50	10 (p=0,082)	10 (p=0,082)
Некрозы	50	40 (p=0,515)	70 (p=0,515)
Инфильтрация паренхимы печени	25	10 (p=0,879)	10 (p=0,879)
Двухядерные клетки	50	20 (p=0,023)	30 (p=0,515)

участки инфильтрации портальных трактов лейкоцитами крови.

При изучении препаратов, полученных от животных экспериментальных групп, которым назначали гепатопротектор и пребиотик, наблюдалось уменьшение патологических изменений ткани печени, в некоторых случаях – значительное. Выявлено резкое снижение сосудистых нарушений (полнокровие центральных вен и расширение синусоидных капилляров). Уменьшилась число дистрофических нарушений и очагов регенерации. Несмотря на то, что у животных, получавших пребиотик, количество случаев с некрозами паренхимы увеличилось, однако при этом наблюдалось существенное уменьшение площади некротических очагов. Результаты исследований представлены в таблице 1.

С целью изучения патогенетических аспектов НПВП-гепатопатии (иммунных нарушений) оценивалось проявление экспрессии рецепторов фактора некроза опухоли α (TNFαR1) на гепатоцитах. У животных с моделированной НПВП-гепатопатией в паренхиме печени наблюдалось значительное

число TNFαR1-позитивных клеток, резко положительная интенсивность окрашивания указывала на высокий уровень экспрессии рецепторов (табл. 2, рис. 1). У интактных животных TNFαR1-позитивно окрашенные клетки были единичными (табл. 2, рис. 2).

Выявление TNFαR1-позитивных клеток в ткани печени у интактных крыс объясняется тем, что ФНО α опосредует апоптоз гепатоцитов, который является физиологическим процессом клеточного обновления. Повышение экспрессии TNFαR1 в ткани печени у животных с НПВП-гепатопатией указывает на участие ФНО α в патогенезе процесса [16].

У животных, получавших гепатопротектор, общий фон препарата был иммунонегативным, но в ряде случаев обнаруживались отдельные позитивные участки в паренхиме печени, число позитивно окрашенных клеток было сопоставимо с их количеством у интактных животных. У животных, получавших пребиотик, общий фон препарата был слабопозитивным, при этом количество окрашенных клеток было значительным.

**Таблица 2.**

Оценка экспрессии TNFαR1 в ткани печени экспериментальных животных

**Примечание:** сравнение с группой животных, получавших нимесулид, метод статистического исследования – t-критерий Стьюдента.

**Table 2.**

The evaluation of TNFαR1-expression in liver tissue of experimental animals

**Note:**

Comparison with a group of animals treated with nimesulide, the method of statistical research – Student's t-test.

Экспериментальная группа	Экспрессия TNFαR1 (полуколичественная оценка)	
	в «+» (оценка интенсивности окрашивания)	в баллах (по числу позитивно окрашенных клеток)
Нимесулид	++++	5,9±0,57
Контроль (гистологическая норма)	+	1,79±0,14 (p=0,000)
Нимесулид + гепатопротектор	+	1,73±0,28 (p=0,000)
Нимесулид + пребиотик	+	5,71±0,55 (p=0,834)

## Обсуждение полученных результатов

Участие ФНО α показывает присутствие иммунного компонента в развитии НПВП-гепатопатии. ФНО α является многофункциональным цитокином, обладающим цитотоксическими, провоспалительными и иммунорегуляторными свойствами и участвующим во многих реакциях организма. Действие ФНО α на клеточные реакции осуществляется через специфические рецепторы, локализуемые на клеточной мембране, с последующей активацией ядерного транскрипционного фактора (NF-κB), что в итоге приводит к апоптозу или некрозу клетки [16]. Избыточная продукция ФНО α вызывает цитотоксический эффект у клеток тканей.

Одновременное применение с нимесулидом, как гепатопротектора, так и пребиотика, обеспечивало коррекцию патологических нарушений ткани печени, появляющихся при длительном применении нимесулида. Это подтверждалось снижением количества патоморфологических изменений ткани и низкой степенью экспрессии TNFαR1, причем, гепатопротектор на уровне иммунных реакций оказывал больший корректирующий эффект.

Предполагают, что механизм действия гепатопротектора (Лив 52) обусловлен свойствами растительных компонентов, входящих в его состав [17, 18]. В исследованиях на животных с моделированной

гепатопатией был продемонстрирован гепатопротективный эффект Лив 52 в отношении поврежденных, обусловленных применением четыреххлористого углерода, а также выявлено снижение активности фактора некроза опухоли [19].

Корректирующее действие пребиотика, в состав которого входят ферментированные пищевые волокна, может быть связано с метаболическим

эффектом короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), которые образуются при расщеплении пищевых волокон в толстой кишке, а также содержатся в самом препарате. Имеются сведения, что КЦЖК ингибируют синтез фактора некроза опухоли [20, 21], что может объяснять низкую интенсивность экспрессии TNF $\alpha$ R1 у животных, получавших пребиотик.

## Заключение

Проведенные исследования показали, что одновременное применение с нимесулидом как гепатопротектора, так и пребиотика, уменьшает гистопатологические нарушения и проявления иммунных реакций в ткани печени и обеспечивает

ее сохранность. Более выраженным, по сравнению с пребиотиком, протективным эффектом обладает гепатопротектор. Препараты могут быть рекомендованы для коррекции негативных последствий в ткани печени при длительном использовании НПВП.

## Литература | References

1. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Алексеенко С.А. и соавт. Рекомендации по профилактике и лечению эзофаго-гастро-энтеро-колопатий, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – № 3 (151). – С. 4–18.  
*Lazebnik L. B., Golovanova E. V., Alekseenko S. A. et al. Recommendations for the prevention and treatment of esophago-gastro-entero-colopathy induced by nonsteroidal antiinflammatory drugs "nsaid". Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;151(03):04–18.*
2. Жолобова Е. С., Конопелько О. Ю., Гешева З. В. Гепатотоксичность нестероидных противовоспалительных препаратов, применяемых в детской ревматологии // Педиатрия. – 2009. – Т. 88, № 5. – С. 155–160.  
*Zholobova E. S., Konopelko O. Yu., Gesheva Z. V. Gepatotoksichnost nesteroidnyih protivovospalitelnyih preparatov, primenyayemyih v detskoj revmatologii [Hepatotoxicity of non-steroid anti-inflammatory drugs used in child rheumatology]. Pediatrics. 2009; 88(5):155–160.*
3. Walker A. M. Quantitative studies of the risk of serious hepatic injury in persons using nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum.* 1997;40:201–208.
4. Greaves R. R. Agarwal A., Patch D. et al. Inadvertent diclofenac rechallenge from generic and non-generic prescribing, leading to liver transplantation for fulminant liver failure. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2001;13:71–73.
5. O'Connor N., Dargan P. I., Jones A. L. Hepatocellular damage from non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Q. J. Med.* 2003;96:787–791.
6. Полунина Т.Е., Маев И.В. Лекарственные поражения печени // Consilium medicum. Гастроэнтерология (приложение). – 2011. – № 2. – С. 54–60.  
*Polunina T. E., Maev I. V. Lekarstvennyye porazheniya pecheni [Drug-induced liver injury]. Consilium medicum. Gastroenterology. 2011;2:54–60.*
7. Антоненко О.М. Токсические поражения печени: пути фармакологической коррекции // Медицинский совет. – 2013. – № 6. – С. 45–51.  
*Antonenko O. M. Toksicheskie porazheniya pecheni: puti farmakologicheskoy korrekcii [Hepatotoxicity: options for pharmacological correction]. Medical Council. 2013;6:45–51.*
8. Аксенова В.А., Протопопова Г.Р., Мадасова В.Г. и соавт. Применение ЛИВ-52 в профилактике нежелательных гепатотоксических реакций при химиотерапии туберкулеза у детей и подростков // Больница. – 2003. – № 5. – С. 10–11.  
*Aksenova V. A., Protopopova G. R., Madasova V. G. et al. Primenenie LIV-52 v profilaktike nezhelatelnyih gepatotoksicheskikh reakcij pri himioterapii tuberkuleza u detej i podrostkov [The use of LIV-52 in the prevention of undesirable hepatotoxic reactions in chemotherapy of tuberculosis in children and adolescents]. Hospital. 2003;5:10–11.*
9. Учайкин В.Ф., Чередниченко Т.В., Чаплыгина Г.В., Писарев А.Г. Лив. 52 – новый взгляд на эффективность при острых и хронических вирусных гепатитах у детей // Детские инфекции. – 2003. – № 3. – С. 41–45.  
*Uchajkin V. F., Cherednichenko T. V., Chaplygina G. V., Pisarev A. G. Liv. 52 – novyj vzglyad na effektivnost pri ostryh i khronicheskikh virusnyh gepatitax u detej [Liv.52 in a new view on the effectiveness of acute and chronic viral hepatitis in children]. Children's Infections. 2003;3:41–45.*
10. Бабаян М.Л., Вольнец Г.В. Опыт применения Лив.52 в педиатрической практике (Обзор литературы) // РМЖ. Детская гастроэнтерология. – 2004. – № 3. – С. 135–141.  
*Babayan M. L., Volynecz G. V. Opyt primeneniya Liv.52 v pediatricheskoj praktike (Obzor literatury) [Experience in the application of Liv.52 in pediatric practice (literature Review)]. Russian Medical Journal. Pediatric gastroenterology. 2004;(12)3:135–141.*
11. Козлова И.В., Липатова Т.Е., Афонина Н.Г., Кветной И.М. Гастропатия, индуцированная нестероидными противовоспалительными препаратами, у больных остеоартрозом: роль некоторых факторов диффузной эндокринной системы желудка в ее возникновении // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колонопроктологии. – 2006. – № 1. – С. 47–53.  
*Kozlova I. V., Lipatova T. E., Afonina N. G., Kvetnoj I. M. NSAID-induced gastropathy in osteoarthritis patients: role of stomach diffuse endocrine system factors in its development. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2006;(16)1:47–53.*

12. Коган Е.А., Низяева Н.В., Демура Т.А. и соавт. Автономность роста очагов аденомиоза: иммуногистохимические особенности экспрессии маркеров // Medline.ru. Иммунология. – 2011. – № 1. – С. 311–325.  
*Kogan E. A., Nizyaeva N. V., Demura T. A. et al.* Autonomy of growth foci of adenomyosis: immunohistochemical particular expression of markers. Medline.ru. Immunology. 2011;(12)1:311–325.
13. Лазаренко Л.В., Косарева П.В., Самоделкин Е.И., Хоринко В.П. Экспериментальная НПВП-индуцированная гепатопатия при длительном приеме нимесулида // Пермский медицинский журнал. – 2015. – № 3. – С. 120–124.  
*Lazarenko L. V., Kosareva P. V., Samodelkin E. I., Horinko V. P.* Experimental NSAIDs-induced hepatopathy caused by long use of nimesulide. Perm medical journal. 2015;(32)3:120–124.
14. Лазаренко Л.В., Косарева П.В., Самоделкин Е.И., Хоринко В.П. Фактор некроза опухоли в патогенезе НПВП-ассоциированной гепатопатии // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2017. – № 3. – С 50–55.  
*Lazarenko L. V., Kosareva P. V., Samodelkin E. I., Horinko V. P.* Tumor necrosis factor in the pathogenesis of NSAID-associated hepatopathy. Journal of Anatomy and Histopathology. 2017;6(3):50–55. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2017-6-3-50-55>
15. Enescu A., Mitrut P., Buteica E. et al. Drug-induced hepatitis – morphological and ultrastructural aspects. Romanian Journal of Morphology and Embryology. 2007;48(4):449–454.
16. Барановский А.Ю., Марченко Н.В., Мительглик У.А., Райхельсон К.Л. Роль фактора некроза опухоли альфа в развитии аутоиммунной патологии печени: нерешенная проблема // Практическая медицина. – 2014. – № 1 (77). – С. 15–19.  
*Baranovskij A. Yu., Marchenko N. V., Mitelglik U. A., Rajxelson K. L.* The role of alpha tumor necrosis factor in the development of autoimmune liver disease: recurring problem. Practical medicine. 2014;1:15–19.
17. Dandagi P.M., Patil M.B., Mastiholimath V.S. et al. Development and Evaluation of Hepatoprotective Polyherbal Formulation Containing Some Indigenous Medicinal Plants. Indian J Pharm Sci. 2008;70(2):265–268.
18. Sisodia S.S., Bhatnagar M. Hepatoprotective activity of Eugenia jambolana Lam. in carbon tetrachloride treated rats. Indian J Pharmacol. 2009;41(1):23–27.
19. Roy A., Soni G.R., Kolhapure R.M. et al. Down regulation of tumour necrosis factor activity in experimental hepatitis by a herbal formulation, Liv-52. Indian J Exp Biol. 1994;32:694–697.
20. Kobayashi M., Mikami D., Kimura H. et al. Short-chain fatty acids, GPR41 and GPR43 ligands, inhibit TNF- $\alpha$ -induced MCP-1 expression by modulating p38 and JNK signaling pathways in human renal cortical epithelial cells. Biochemical and Biophysical Research Communications. 2017;2:499–505. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.03.071>
21. Vinolo M.A., Rodrigues H.G., Hatanaka E. et al. Suppressive effect of short-chain fatty acids on production of proinflammatory mediators by neutrophils. J Nutr Biochem. 2011;9:849–855. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2010.07.009>

## К статье

Сравнительная оценка применения гепатопротектора LIV-52 и пребиотика Рекицен-РД, в превентивной коррекции экспериментальной НПВП-гепатопатии Нимесулидом (стр. 115–120)

## To article

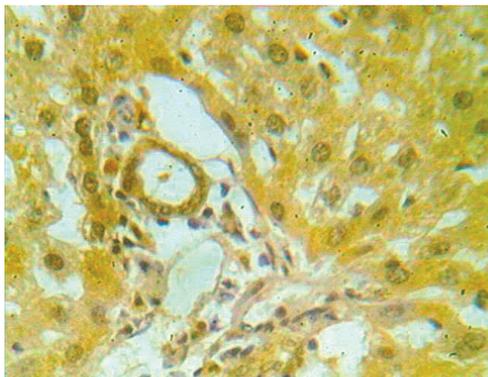
Comparative evaluation of the application of hepatoprotector LIV-52 and prebiotic Rekičen-RD in preventive correction of experimental NSAID-hepatopathy with Nimesulide (p. 115–120)

**Рисунок 1.**

Figure 1.

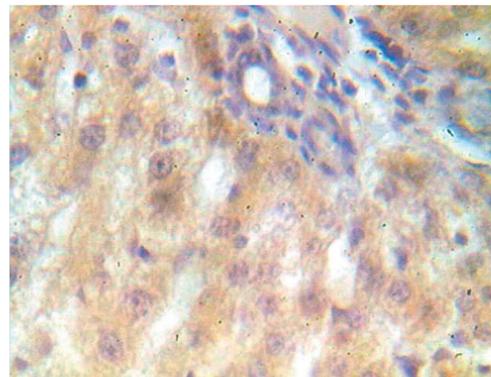
**Рисунок 2.**

Figure 2.



Экспрессия TNFαR1 в паренхиме печени и эпителии желчного протока животного, получавшего нимесулид в дозе 2,5 мг/кг (++++), × 600.

Expression of TNFαR1 in the parenchyma of the liver and epithelium of the bile duct of an animal treated with nimesulide at a dose of 2,5 mg/kg (++++), × 600.



Иммунонегативная к TNFαR1 паренхима печени интактного животного (+), × 600.

Parenchyma of the liver of an intact animal, immuno negative to TNFαR1 (+), × 600.