



Экспериментальное изучение гепатопротекторного влияния водного экстракта листьев Джинуры Прокумбенс на модели фруктозоиндуцированного неалкогольного стеатоза печени*

Гуляева И.Л.¹, Шевлюкова Т.П.², Булатова И.А.¹, Курцев Б.В.³

¹ ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера Минздрава России, ул. Петропавловская, 26, г. Пермь, 614990, Россия

² ФГБОУ ВО Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России, Россия, ул. Одесская, 54, г. Тюмень, 625023, Россия

³ Via Vitae Estate Ltd., ул. Актеу, 5, Сидония Гарденс, Лимассол, Кипр 4046

Для цитирования: Гуляева И. Л., Шевлюкова Т. П., Булатова И. А., Курцев Б. В. Экспериментальное изучение гепатопротекторного влияния водного экстракта листьев Джинуры Прокумбенс на модели фруктозоиндуцированного неалкогольного стеатоза печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;203(7): 151–157. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-203-7-151-157

✉ Для переписки:

Гуляева

Инна Леонидовна

ritenova774

@yandex.ru

Гуляева Инна Леонидовна, заведующая кафедрой патологической физиологии, д.м.н.

Шевлюкова Татьяна Петровна, профессор кафедры акушерства и гинекологии, д.м.н.

Булатова Ирина Анатольевна, заведующая кафедрой нормальной физиологии, профессор кафедры факультетской терапии № 2, профессиональной патологии и клинической лабораторной диагностики, д.м.н.

Курцев Борис Вадимович, директор

Резюме

* Иллюстрации

к статье –

на цветной

вклейке в журнал

(стр. III–IV).

Цель. Изучить гепатопротекторное влияние водного экстракта листьев Джинуры Прокумбенс (ДП) на экспериментальной модели фруктозоиндуцированного неалкогольного стеатоза печени у лабораторных животных.

Материалы и методы. Экспериментальное исследование проводилось в течение 30 дней на 25-ти неинбредных половозрелых белых крысах-самцах в возрасте 8–9 месяцев, массой тела 400–530 г., которые составили 3 группы: «Контроль» (получали полноценный сбалансированный стандартный гранулированный корм), «фруктозоиндуцированный стеатоз» (кормление осуществляли аналогично животным первой группы с использованием 15%-ного раствора фруктозы в качестве питьевой воды) и «Стеатоз + ДП» (моделировали стеатоз печени и одновременно проводили ежедневное интрагастральное введение экстракта листьев ДП. У всех животных после вывода из эксперимента исследовали лабораторные показатели (трансаминазы, глюкозу и липидный спектр) в сыворотке крови, биометрические показатели (массу животных, массу печени и массовый коэффициент) и гистологическое исследование печени.

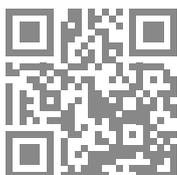
Результаты. Течение фруктозоиндуцированного стеатоза печени в эксперименте у животных сопровождается нарушениями липидного спектра, гепатомегалией без формирования общего ожирения и морфологическими изменениями ткани печени в виде жировой дистрофии без признаков воспаления и фиброза.

Заключение: Курсовое интрагастральное введение водного экстракта листьев ДП экспериментальным животным с стеатозом не оказывает существенного влияния на показатели липидного спектра, однако препятствует формированию гепатомегалии и характерных для стеатоза морфологических изменений в ткани печени.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, стеатоз, гепатопротекторное действие, экспериментальное моделирование, Джинура Прокумбенс.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: KSBENN



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-203-7-151-157>

Experimental study of the hepatoprotective effect of the aqueous extract of *Jinura Procumbens* leaves on the model of fructose-induced non-alcoholic liver steatosis*

I. L. Gulyaeva¹, T. P. Shevlyukova², I. A. Bulatova¹, B. V. Kurtsev³¹ Perm State Medical University n.a. E. A. Wagner of the Ministry of Health of the Russian Federation, build.26 Petropavlovsk str., Perm, 614990, Russia² Tyumen State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, build.54 Odesskaya str., Tyumen, 625023, Russia³ Via Vitae Estate Ltd., build.5 Akteou str., Cydonia Gardens, Limassol, Cyprus CY4046

For citation: Gulyaeva I. L., Shevlyukova T. P., Bulatova I. A., Kurtsev B. V. Experimental study of the hepatoprotective effect of the aqueous extract of *Jinura Procumbens* leaves on the model of fructose-induced non-alcoholic liver steatosis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;203(7): 151–157. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-203-7-151-157

✉ *Corresponding author:*

Inna L. Gulyaeva
pimenova774
@yandex.ru

Irina L. Gulyaeva, Head of the Department of Pathological Physiology, MD

Tatiana P. Shevlyukova, Department of Obstetrics and Gynecology, MD

Irina A. Bulatova, Head of the Department of Normal Physiology, Professor of the Department of Faculty Therapy No. 2, Occupational Pathology and Clinical Laboratory Diagnostics, MD

Boris V. Kurtsev, Director

Summary

The aim. To study the hepatoprotective effect of the aqueous extract of the leaves of *Gynura Procumbens* (GP) on an experimental model of fructose-induced non-alcoholic liver steatosis in laboratory animals.

Materials and methods. The experimental study was conducted for 30 days on 25 non-inbred sexually mature white male rats aged 8–9 months, weighing 400–530 g., which comprised 3 groups: “Control” (received a full-fledged balanced standard granular feed), “fructose-induced steatosis” (feeding was carried out similarly to animals of the first group using a 15% solution of fructose as drinking water) and “Steatosis + GP” (simulated liver steatosis and simultaneously daily intragastric daily administration of GP leaf extract was performed. Laboratory parameters (transaminases, glucose and lipid spectrum) in blood serum, biometric indicators (animal mass, liver mass and mass coefficient) and histological examination of the liver were studied in all animals according to the conclusion from the experiment.

Results. The course of fructose-induced liver steatosis in experimental animals is accompanied by lipid spectrum disorders, hepatomegaly without the formation of general obesity and morphological changes in liver tissue in the form of fatty degeneration without signs of inflammation and fibrosis.

Conclusion: The course intragastric administration of an aqueous extract of GP leaves to experimental animals with steatosis does not significantly affect the lipid spectrum, but prevents the formation of hepatomegaly and morphological changes characteristic of steatosis in liver tissue.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, steatosis, hepatoprotective effect, experimental modeling, *Gynura Procumbens*

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

* Illustrations to the article are on the colored inset of the Journal (p. III–IV).

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) занимает первое место в структуре хронических заболеваний печени – 71,6%, в связи с чем углубленное изучение патогенеза, своевременная диагностика НАЖБП, ее профилактика и лечение являются актуальными задачами медицины. В изучении этиологии и патогенеза неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) ключевая роль принадлежит адекватным экспериментальным моделям. В современной литературе описан целый ряд

алиментарно-индуцированного экспериментального моделирования стеатоза печени у лабораторных животных. В последнее время возобновился интерес к созданию диетических моделей НАЖБП с более высоким сходством с диетами человека. Новые диетические протоколы часто содержат высокий уровень фруктозы или сахарозы, высокое содержание насыщенных жиров и холестерина.

Общепризнано, что сахара, являясь важным источником энергии, могут оказывать пагубное

воздействие на печень. Резкое увеличение распространенности ожирения, метаболического синдрома и НАЖБП многие ученые связывают с значительным возрастанием потребления сахарозы (столовый сахар, состоящий из одной молекулы глюкозы и одной молекулы фруктозы) и собственно фруктозы. Фруктоза широко применяется в напитках (газированных, спортивных и т.д.), десертах, выпечке, шоколаде, конфетах, молочных продуктах. В США потребление фруктозы за последние три десятилетия выросло более чем вдвое, при этом в среднем 6,5% от общего количества ежедневных калорий приходится на подслащенные напитки [1]. Чрезмерное потребление продуктов питания, содержащих большое количество фруктозы, связывают с возросшей заболеваемостью НАЖБП и развитием более тяжелых ее форм [2]. Следует отметить неуклонный рост в популяции распространенности НАЖБП у лиц без ожирения, который, согласно последнему метаанализу Shi Y. и соавт. (2019 г.), составляет 15,7% [3]. В качестве факторов риска развития НАЖБП без ожирения сегодня рассматриваются экзогенные (избыточное потребление холестерина и быстроусваиваемой фруктозы) и генетически детерминированные [4, 5].

В метаанализе, проведенном С. R. Тоор и S. Gentili (2016), описано 26 исследований продолжительностью от 3 до 38 недель, в которых изучалось влияние пищевой фруктозы на грызунов. Установлено, что концентрации от 10% до 21% жидкой фруктозы связаны с увеличением набора веса, уровня глюкозы в крови, уровня инсулина и уровня триглицеридов в плазме [6]. К. Mock и соавт. (2017) установили, что у крыс, в диету которых был включен кукурузный сироп с высоким содержанием фруктозы, наблюдался высокий уровень липогенеза *de novo* в печени и развитие

стеатоза [7]. Доказано, что смесь моносахаридов глюкозы и фруктозы ускоряет попадание фруктозы в печень после перорального приема. Это позволяет предположить, что глюкоза усиливает гепатотоксические эффекты фруктозы [8].

Эти результаты подчеркивают различия в физиологической реакции на пищевые сахара и указывают на то, что не все диеты с высоким содержанием сахара эквивалентны, в связи с чем выбор модели должен базироваться на поставленной цели и задачах конкретного исследования. Важным аспектом является также возможность экстраполяции полученных экспериментальных данных на человеческий организм.

Остается актуальной проблема разработки медикаментозного лечения НАЖБП. В последние десятилетия в литературе появились данные о лекарственном растении Джинура Прокумбенс (ДП) и эффективности его применения при целом ряде заболеваний. Джинура Прокумбенс носит официальное международное название *Gynura Procumbens*, растение из сложноцветного семейства астровых содержит клетчатку, растительный белок, каротиноиды, флавоноиды, алкалоиды и эфирные масла, оказывающие лечебно-профилактические эффекты, прежде всего, за счет расщепления до мономерных соединений. В ряде исследований было найдено положительное влияние β -ситостерина при метаболическом синдроме у пациентов с ожирением [9–13]. По данным литературы экстракт из стеблей ДП снижает уровень ферментов и накопление липидов в печеночной ткани [14].

Цель работы: изучить гепатопротекторное влияние водного экстракта листьев Джинуры Прокумбенс на экспериментальной модели фруктозоиндуцированного неалкогольного стеатоза печени (НАСП) у лабораторных животных.

Материалы и методы

Экспериментальное исследование проводилось на 25-ти неинбредных половозрелых белых крысах-самцах в возрасте 8–9 месяцев, массой тела 400–530 г. Животные содержались в стандартных условиях вивария ЦНИЛ ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е. А. Вагнера Минздрава России в соответствии с Директивой № 63 от 22 сентября 2010 года Президиума и Парламента Европы «О защите животных, используемых для научных исследований» и приказом Минздрава России № 199н от 01.04.2016 г. «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики», основываясь на принципах гуманного обращения с подопытными животными. Проведение исследований одобрено локальным этическим комитетом ПГМУ до начала эксперимента.

Животные содержались в стандартных клетках, предназначенных для содержания грызунов в лаборатории, по 4–5 особей в клетке при температуре 20–22° С. Световой режим соответствовал схеме: с 08.00. до 20.00 (12 часов) – свет («день»); с 20.00 до 08.00 (12 часов) – темнота («ночь»). Доступ к пище и воде не ограничивался.

Были сформированы 3 группы животных:

1. «Контроль» (группа 1) (n=9) – здоровые, интактные животные. Для кормления этой группы использовался полноценный сбалансированный стандартный гранулированный корм, одобренный для лабораторных животных (крыс и мышей) (ООО «Лабораторкорм», Россия).
2. «Стеатоз» (группа 2) (n=9). Кормление осуществляли аналогично животным первой группы с использованием 15%-ного раствора фруктозы в качестве питьевой воды. Раствор готовился ежедневно с использованием твердой кристаллической фруктозы и чистой питьевой воды, помещался в поилки и находился в свободном доступе для животных [15, 16, 17].
3. «Стеатоз + ДП» (группа 3) (n=7) – крысы, у которых моделировали стеатоз печени аналогично тому, как это осуществлялось в группе «Стеатоз печени». Одновременно, с первого дня исследования, через один час после начала светового периода проводили ежедневное интрагастральное введение экстракта листьев Джинуры Прокумбенс с помощью зонда, из расчета 0,5 г на 1 кг веса животного в день, однократно, на протяжении 30 суток [18].

По данным производителя экстракт листьев ДП содержит: белок – 1,24 г/100 г, углеводы – 1,5 г/100 г, жиры – 0,79 г/100 г, пищевые волокна – 2,4 г/100 г, витамин С – 11,2 мг/100 г, астрагалозид – 0,013 мг/100 г, флавоноиды (общее количество) – 5г/100 г, кемпферол – 0,034 мг/100 г, апигенин – 0,056 мг/100 г, лютеолин – 0,024 мг/100 г, кверцетин – 0,021 мг/100 г, а также кофеилхиновые кислоты, стероиды, каратиноиды, эфирные масла, сапонины, дубильные вещества и терпеноиды, 14 аминокислот (пролин, лейцин, цистеин, аргинин, таурин и др.), органические кислоты (яблочная, лимонная, янтарная, масляная, фумаровая); микро- и макроэлементы (С, В, Na, Mg, Al, Si, P, S, K, Ca, Fe, Br, Pt, Au, Ag, I).

Ежедневно производились осмотр животных, оценка их поведения, состояния шерсти, активности, аппетита; осуществлялось измерение массы тела. В конце эксперимента, на 30-й день, крыс подвергали эфирному наркозу путем их помещения в эксикатор с парами эфира, производили вскрытие и прямой забор крови из правого предсердия. Лабораторное обследование экспериментальных животных включало в себя определение следующих показателей: аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаргатаминотрансферазы (АСТ), глюкозы, общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), липопротеинов высокой плотности, (ЛПВП), липопротеинов низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП). Эти параметры исследовали в сыворотке крови на автоматическом анализаторе «Mindray» (Китай) с использованием реагентов этой же фирмы.

У всех животных по окончании эксперимента забирали печень для морфометрических и гистологических исследований, определяли массу печени и массовый коэффициент (МК), который

рассчитывали по формуле: $МК = \frac{\text{масса печени (г)}}{\text{масса тела (г)}} \cdot 100\%$.

Для гистологического исследования забирали центральную часть левой боковой доли печени. Для окраски срезов тканей гематоксилином и эозином фрагменты ткани печени помещали в 10% забуференный нейтральный формалин, для использования окраски срезов суданом III – в физиологический раствор. Гистологическое исследование проводили с окраской срезов тканей гематоксилином и эозином и суданом III по Герксгеймеру. Для подтверждения наличия нейтральных липидов в цитоплазме гепатоцитов и уточнения степени стеатоза в группе «Стеатоз» пять образцов были исследованы с помощью окраски замороженных срезов суданом III, без докраски гематоксилином и эозином. При микроскопии оценивали наличие признаков стеатоза – число гепатоцитов с включениями липидов, наличие скоплений клеток воспалительного инфильтрата и баллонной дистрофии, определяли процент гепатоцитов со стеатозом и индекс (степень) стеатоза; наличие признаков воспаления и фиброза (по Kleiner, 2005) [19]. Диагноз стеатоза печени верифицировался при наличии в биоптате более 5% печеночных клеток, содержащих депозиты липидов [20].

Статистическая обработка полученных данных проводилась на ПК с использованием встроенного пакета анализа табличного процессора Excel® 2016 MSO (© Microsoft, 2016), авторского (© В. С. Шелудько, 2001–2016) пакета прикладных электронных таблиц (ППЭТ) «Stat2015» [21]. Для анализа количественных признаков применялись медиана (Me) и квартили (Q1, Q3). Для сравнения двух групп между собой использовали критерий Манна-Уитни (U). Различия между выборками считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

При моделировании фруктозоиндуцированного стеатоза печени с помощью «питьевой модели» (использование вместо питьевой воды 15%-го раствора фруктозы), а также в группе животных, получавших наряду с 15-% раствором фруктозы экстракт Джинуры Прокумбенс, летальности не отмечалось. Эти результаты подтверждают обоснованность выбора применяемой модели.

Массовый коэффициент печени был значительно выше в группе «Стеатоз» по сравнению с группой контроля (3,75 (3,38–3,99) и 3,5 (3,3–3,6), соответственно) ($p=0,009$). У животных, получавших ДП, этот показатель был ниже, чем в группе «Стеатоз» и практически не отличался от такового в группе контроля – 3,5 (3,4–3,9)%. При сравнении массы тела до начала эксперимента и по его окончании в каждой группе животных статистически значимых различий не обнаружено, что подтверждает форму НАСП без ожирения в нашей экспериментальной модели.

Результаты гистологического исследования показали, что у животных в группе «Стеатоз» при окраске гематоксилином и эозином определяются гепатоциты с признаками мелкокапельной

и крупнокапельной жировой дистрофии в виде обильного накопления оптически пустых вакуолей различного размера в цитоплазме клеток, набуханием цитоплазмы, эксцентричным расположением ядер клеток. Указанные изменения более выражены в гепатоцитах на периферии печеночных долек, менее выражены в центрлобулярной зоне долек (40–80%, степень стеатоза – II–III). Воспалительно-клеточная инфильтрация в портальных трактах и в толще печеночных долек не выявляется. Фиброз (очаговый портальный и мостовидный) не прослеживается. В гепатоцитах признаки белковой дистрофии (по типу гидропической и гиалиново-капельной) отсутствуют (фото 1).

При окраске замороженных срезов суданом III в цитоплазме гепатоцитов были обнаружены округлые вакуоли различных размеров оранжево-желтого цвета, соответствующие нейтральным липидам (до 40%-80% объема паренхимы органа, степень стеатоза – II–III). Воспалительно-клеточная инфильтрация в портальных трактах и в толще печеночных долек не выявляется, фиброз (очаговый портальный и мостовидный) не прослеживается, в гепатоцитах признаки белковой дистрофии

Таблица 1.

Количество гепатоцитов с стеатозом у экспериментальных животных

Примечание:

p – значимость различий; ¹ – различия статистически значимы в группах Контроль и Стеатоз; ² – различия статистически значимы в группах Контроль и Стеатоз+ДП; ³ – различия статистически значимы в группах Стеатоз и Стеатоз+ДП.

Группа	Процент гепатоцитов с стеатозом, %
Контроль	3,4 ± 0,5 ^{1,2}
Стеатоз	68,9 ± 8,3 ^{1,3}
Стеатоз+ДП	34,3 ± 8,4 ^{2,3}

Таблица 2.

Биохимические показатели крови животных в исследуемых группах

Примечание: p – значимость различий.

Показатель	Группа 1 (К) n=9	Группа 2 (С) n=9	Группа 3 n=7 (С+ДП)	p
АЛТ, Ед/л	62,1 (51,0–78,6)	64,80 (53,70–77,50)	56,8 (36,7–90,3)	p ₁₋₂ =0,825 p ₁₋₃ =0,560 p ₂₋₃ =0,427
АСТ, Ед/л	114,1 (98,3–165,6)	140,20 (118,10–161,30)	98,9 (85,6–122,9)	p ₁₋₂ =0,102 p ₁₋₃ =0,223 p ₂₋₃ =0,003
Глюкоза, ммоль/л	17,2 (13,2–20,7)	20,53 (16,60–25,00)	21,5 (14,7–25,0)	p ₁₋₂ =0,085 p ₁₋₃ =0,125 p ₂₋₃ =0,874
ХС, ммоль/л	2,0 (1,6–2,1)	1,63 (1,42–2,08)	1,4 (1,0–1,7)	p ₁₋₂ =0,185 p ₁₋₃ =0,004 p ₂₋₃ =0,185
ТГ, ммоль/л	1,5 (1,2–2,3)	3,20 (1,86–5,00)	1,9 (0,7–2,6)	p ₁₋₂ =0,012 p ₁₋₃ =0,711 p ₂₋₃ =0,064
ЛПНП, ммоль/л	0,6 (0,5–0,8)	0,59 (0,51–0,66)	0,5 (0,4–0,7)	p ₁₋₂ =0,270 p ₁₋₃ =0,064 p ₂₋₃ =0,290
ЛПВП, ммоль/л	1,0 (1,0–1,2)	0,75 (0,66–0,91)	0,7 (0,4–1,0)	p ₁₋₂ =0,001 p ₁₋₃ =0,002 p ₂₋₃ =0,672
ЛПОНП, ммоль/л	0,7 (0,6–1,0)	1,45 (0,84–2,27)	0,9 (0,3–1,2)	p ₁₋₂ =0,008 p ₁₋₃ =0,459 p ₂₋₃ =0,057

(по типу гидропической и гиалиново-капельной) отсутствуют (фото 2).

Описанная структурная реорганизация печени подтверждает развитие стеатоза у животных и адекватность использованного способа моделирования данного заболевания. В контрольных образцах при окраске гематоксилином и эозином определяются гепатоциты с эухромными центрально расположенными ядрами и эозинофильной цитоплазмой. В единичных гепатоцитах (менее 5%) выявляются интрацитоплазматические оптически пустые вакуоли, более соответствующие нейтральным липидам (степень стеатоза – 0). Признаки воспалительно-клеточной инфильтрации, белковой дистрофии и фиброза отсутствуют (фото 3).

В печеночной ткани лабораторных животных группы «Стеатоз+ДП» при окраске гематоксилином и эозином также обнаруживаются гепатоциты с признаками мелкокапельной и очаговой крупнокапельной жировой дистрофии в виде накопления оптически пустых вакуолей в цитоплазме клеток, распространенной преимущественно на периферии печеночных долек. Однако процент таких гепатоцитов с признаками стеатоза существенно меньше – 10–50%, соответственно, степень стеатоза – I–II. Воспалительно-клеточная инфильтрация в портальных трактах и в толще печеночных долек не выявляется. Фиброз (очаговый портальный

и мостовидный) не прослеживается. В гепатоцитах признаки белковой дистрофии (по типу гидропической и гиалиново-капельной) отсутствуют (фото 4).

Количество гепатоцитов со стеатозом у экспериментальных животных 2-й группы было значимо выше, чем в группе «Стеатоз+ДП» (p=0,001) (таблица 1).

Полученные данные свидетельствуют о том, что введение животным экстракта листьев Джинуры Покумбенс при моделировании жирового гепатоза замедляет формирование характерных для этого заболевания биометрических и морфологических изменений в ткани печени.

По данным лабораторного исследования уровень трансаминаз и глюкозы в группе животных «Стеатоз» не имели значимых различий от группы «Контроль». При этом при интрагастральном введении Джинуры произошло статистически значимое уменьшение АСТ по сравнению с животными из группы «Стеатоз» (p₂₋₃=0,003). При сравнительном анализе показателей липидограммы обнаружено, что при формировании стеатоза печени у животных второй группы развивается дислипидемия, проявляющаяся статистически значимо более выраженными триглицеридемией (p₁₋₂=0,012), ЛПОНП-емией (p₁₋₂=0,008) и статистически значимым снижением концентрации ЛПВП (p₁₋₂=0,001).

При курсовом введении экстракта ДП отмечалась тенденция к снижению содержания триглицеридов в плазме крови животных, получавших ДП, по

сравнению с группой «Стеатоз» (1,9 (0,7–2,6) и 3,20 (1,86–5,00) ммоль/л, соответственно) ($p_{2-3}=0,064$) (таблица 2).

Обсуждение

Патогенез НАЖБП – многофакторный процесс, в развитии которого нарушение липидного обмена занимает одну из лидирующих позиций. В структуре гепатоцеллюлярных липидов наибольший процент составляют триглицериды, избыток которых накапливается в основном благодаря поступающим из пищи жирных кислот, и повышенному липогенезу в печени вследствие гиперинсулинемии. Накопление в цитоплазме гепатоцитов нейтральных липидов в виде капель может являться результатом избыточного попадания свободных жирных кислот в печень или повышенного их образования из ацетилкоэнзима [22]. Фруктоголизм и фруктозная болезнь печени – новые термины, обозначающие зависимость от продуктов, содержащих быстроусвояемую фруктозу, и метаболическую НАЖБП вследствие избыточного употребления таких продуктов, соответственно [23, 24]. Метаболизм фруктозы в печени по гликолитическому пути происходит гораздо быстрее, чем глюкозы, так как фруктоза минует стадию, характерную для метаболизма глюкозы, катализируемую фосфофруктокиназой, что позволяет фруктозе интенсифицировать в печени биохимические процессы, ведущие

к синтезу жирных кислот и секрецию липопротеинов очень низкой плотности [25, 26]. Помимо липогенного эффекта и развитию резистентности к инсулину, избыточное потребление быстроусвояемой фруктозы по некоторым данным может также запускать процессы печеночного воспаления через окислительный стресс и стресс эндоплазматического ретикулума [26, 27]. При анализе показателей липидограммы нами было установлено, что в процессе формирования стеатоза печени у животных развивается дислипидемия, проявляющаяся гипертриглицеридемией, ЛПОНП-емией и значимым снижением концентрации ЛПВП.

Согласно результатам, полученных в других исследованиях экстракт из стеблей ДП снижает уровень ферментов и накопление липидов в печеночной ткани [14]. В нашем эксперименте интрагастральное введение данного препарата не оказало существенного влияния на показатели липидного спектра, однако привело к значимому уменьшению уровня АСТ в сыворотке лабораторных животных и препятствовало формированию гепатомегалии и характерных для стеатоза морфологических изменений в ткани печени.

Заключение

1. Течение фруктозоиндуцированного стеатоза печени в эксперименте у животных, являющимся эквивалентом формы НАСП без ожирения, сопровождается нарушениями липидного спектра (повышение триглицеридов и ЛПНП со снижением ЛПВП).
2. Морфологические изменения печеночной ткани у животных при экспериментальном моделировании фруктозоиндуцированного стеатоза

печени проявляются жировой дистрофией и гепатомегалией.

3. Курсовое внутривенное введение водного экстракта листьев Джинурсы Прокумбенс экспериментальным животным с стеатозом не оказывает существенного влияния на показатели липидного спектра, однако препятствует формированию гепатомегалии и характерных для стеатоза морфологических изменений в ткани печени.

Литература | References

1. Rosinger A., Herrick K., Gahche J., Park S. Sugar-sweetened Beverage Consumption Among U.S. Adults, 2011–2014. *NCHS Data Brief*. 2017 Jan;(270):1–8. PMID: 28135185.
2. Chen H., Wang J., Li Z. et al. Consumption of Sugar-Sweetened Beverages Has a Dose-Dependent Effect on the Risk of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: An Updated Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2019 Jun 21;16(12):2192. doi: 10.3390/ijerph16122192.
3. Shi Y., Wang Q., Sun Y., et al. The Prevalence of Lean/Nonobese Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol*. 2020 Apr;54(4):378–387. doi: 10.1097/MCG.0000000000001270
4. Bueverov A. O., Bogomolov P. O. Nealkogol'naya zhirovaya bolezni' pecheni bez ozhireniya: problema, ozhidayushhaya resheniya. [Nonalcoholic fatty liver disease without obesity: the problem to be solved]. *Terapevticheskij arxiv – Therapeutic archive*. 2017, Vol. 12, no. 2, pp. 226–232. (In Russ.) doi:10.17116/terarkh20178912226–232
5. Бугверов А. О., Богомолов П. О. Неалкогольная жировая болезнь печени без ожирения: проблема, ожидающая решения. *Терапевтический архив*. 2017;12(2):226–232. doi:10.17116/terarkh20178912226–232.
5. Kim D., Chung G. E., Kwak M. S. et al. Body Fat Distribution and Risk of Incident and Regressed Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016 Jan;14(1):132–8.e4. doi: 10.1016/j.cgh.2015.07.024
6. Toop C. R., Gentili S. Fructose Beverage Consumption Induces a Metabolic Syndrome Phenotype in the Rat: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2016 Sep 20;8(9):577. doi: 10.3390/nu8090577

7. Mock K., Lateef S., Benedito V. A., Tou J. C. High-fructose corn syrup-55 consumption alters hepatic lipid metabolism and promotes triglyceride accumulation. *J Nutr Biochem.* 2017 Jan;39:32–39. doi: 10.1016/j.jnutbio.2016.09.010
8. Andres-Hernando A., Orlicky D. J., Kuwabara M. Deletion of Fructokinase in the Liver or in the Intestine Reveals Differential Effects on Sugar-Induced Metabolic Dysfunction. *Cell Metab.* 2020 Jul 7;32(1):117–127.e3. doi: 10.1016/j.cmet.2020.05.012
9. Valitova Ju. N., Renkova A. G., Minibayeva F. V. β -sitosterin – natural antioxidant. *Ecobiotech.* 2020;3(2):150–156. doi:10.31163/2618–964X-2020–3–2–150–156
Валитова Ю. Н., Ренкова А. Г., Минибаева Ф. В. β -ситостерин – природный антиоксидант. *Экобиотех.* 2020;3(2):150–156. doi:10.31163/2618–964X-2020–3–2–150–156
10. Pestrenin L. D., Kurcev B. V., Gulyaeva I. L., Bulatova I. A., Miftakhova A. M. Gynura procumbens: review of biological activities and their possible mechanisms. *Modern problems of science and education*, 2020, no.3, pp.146. (In Russ.) doi: 10.17513/spno.29863
Пестренин Л. Д., Курцев Б. В., Гуляева И. Л., Булатова И. А., Мифтахова А. М. Джинура прокумбенса: обзор биологических эффектов и их возможных механизмов. *Современные проблемы науки и образования.* 2020; 3:146. doi: 10.17513/spno.29863
11. Guo W., Ouyang H., Liu M., Wu J., He X., Yang S., He M., Feng Y. Based on Plasma Metabonomics and Network Pharmacology Exploring the Therapeutic Mechanism of *Gynura procumbens* on Type 2 Diabetes. *Front Pharmacol.* 2021 May 28;12:674379. doi: 10.3389/fphar.2021.674379
12. Liu M., He M., Gao H., Guo S., Jia J., Ouyang H., Feng Y., Yang S. Strategy for rapid screening of antioxidant and anti-inflammatory active ingredients in *Gynura procumbens* (Lour.) Merr. based on UHPLC-Q-TOF-MS/MS and characteristic ion filtration. *Biomed Chromatogr.* 2019 Nov;33(11): e4635. doi: 10.1002/bmc.4635
13. Souto K. P., Meinhardt N. G., Ramos M. J., Ulbrich-Kulczynski J. M., Stein A. T., Damin D. C. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with different baseline glucose status undergoing bariatric surgery: analysis of intraoperative liver biopsies and literature review. *Surg Obes Relat Dis.* 2018 Jan;14(1):66–73. doi: 10.1016/j.soard.2017.09.527
14. Herawan Timotius K., Rahayu I. Overview of Herbal Therapy with Leave of *Gynura procumbens* (Lour.) Merr. *Journal of Young Pharmacists*, 2020; 12(3):201–206. doi: 10.5530/jyp.2020.12.61
15. Trashkov A. P., Brus T. V., Vasil'ev A. G., Artemenko M. R., Pechatnikova V. A., Gumennaja M. A. Biochemical profile of rats with non-alcoholic fatty liver disease of varying severity and its correction with Remaxol. *Pediatr.* 2017;8(4):78–85. (In Russ.) doi: 10.17816/PED8478–85
Трашков А. П., Брус Т. В., Васильев А. Г., Артеменко М. Р., Печатникова В. А., Гуменная М. А. Биохимический профиль крыс с неалкогольной жировой болезнью печени различной степени тяжести и его коррекция препаратом Ремаксол. *Педиатр.* 2017;8(4):78–85. doi: 10.17816/PED8478–85
16. Roeb E., Weiskirchen R. Fructose and Non-Alcoholic Steatohepatitis. *Front Pharmacol.* 2021 Feb 8;12:634344. doi: 10.3389/fphar.2021.634344
17. Shojaei Zarghani S., Soraya H., Zarei L., et al. Comparison of Three Different Diet-Induced Non Alcoholic Fatty Liver Disease Protocols in Rats: A Pilot Study. *Pharm Sci.* 2016;22(1): 9–15. doi: 10.15171/PS.2016.03
18. Hassan Z., Yam M. F., Ahmad M., et al. Antidiabetic properties and mechanism of action of *Gynura procumbens* water extract in streptozotocin-induced diabetic rats. *Molecules.* 2010 Dec 8;15(12):9008–23. doi: 10.3390/molecules15129008
19. Maev I. V., Andreev D. N., Kucheryav'y Yu. A., Dicheva D. T., Kuzneczoza E. I. Nealkogol'naya zhirova-ya bolezni' pecheni s pozicij sovremennoj mediciny' [Non-alcoholic fatty liver disease from the standpoint of modern medicine]. Moscow, 2020. 68 P. (In Russ.)
Маев И. В., Андреев Д. Н., Кучерявый Ю. А., Дичева Д. Т., Кузнецова Е. И. Неалкогольная жировая болезнь печени с позиций современной медицины – Москва: Прима Принт, 2020. 68 с.
20. Rotonya M. C., Amanke O., Vandana K. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Pathophysiology and Management. *Gastroenterol Clin North Am.* 2016 Dec;45(4):639–652. doi: 10.1016/j.gtc.2016.07.003
21. Sheludko V. S., Devyatkov G. I. Teoreticheskie osnovy' medicinskoj statistiki (statisticheskie metody' obrabotki i analiza materialov nauchno-issledovatel'skix rabot) [Theoretical foundations of medical statistics (statistical methods of processing and analysis of research materials)]. Perm: Academician E. A. Wagner State Medical University of the Ministry of Health of Russia; Saratov: Amirit, 2019. 96 P. (In Russ.)
Шелудко В. С., Девяткова Г. И. Теоретические основы медицинской статистики (статистические методы обработки и анализа материалов научно-исследовательских работ): учеб.-метод. пособие. Изд 3-е, исправл. и доп. – Пермь: ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е. А. Вагнера Минздрава России; Саратов: Амирит, 2019. – 96 с.
22. Brus T. V., Vasiliev A. G. Up-to-date concept of non-alcoholic fatty liver disease. *Russian Biomedical Research.* 2020;5(1):18–25. (In Russ.) Available at: <http://ojs3.gpmu.org/index.php/biomedical-research/article/view/2393> (accessed 25 January 2022)
Брус Т. В., Васильев А. Г. Современное представление о неалкогольной жировой болезни печени. *Российские биомедицинские исследования.* 2020;5(1):18–25. URL: <http://ojs3.gpmu.org/index.php/biomedical-research/article/view/2393> (дата обращения 25.01.2022)
23. DiStefano J. K., Shaibi G. Q. The relationship between excessive dietary fructose consumption and paediatric fatty liver disease. *Pediatr Obes.* 2021 Jun;16(6): e12759. doi: 10.1111/ijpo.12759
24. Ribeiro A., Igual-Perez M. J., Santos Silva E., Sokal E. M. Childhood Fructoholism and Fructoholic Liver Disease. *Hepatol Commun.* 2018 Nov 30;3(1):44–51. doi: 10.1002/hep4.1291
25. DiNicolantonio J. J., Subramonian A. M., O'Keefe J. H. Added fructose as a principal driver of non-alcoholic fatty liver disease: a public health crisis. *Open Heart.* 2017 Oct 30;4(2): e000631. doi: 10.1136/openhrt-2017–000631
26. Jensen T., Abdelmalek M. F., Sullivan S., et al. Fructose and sugar: A major mediator of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2018 May;68(5):1063–1075. doi: 10.1016/j.jhep.2018.01.019
27. Jegatheesan P., De Bandt J. P. Fructose and NAFLD: The Multifaceted Aspects of Fructose Metabolism. *Nutrients.* 2017 Mar 3;9(3):230. doi: 10.3390/nu9030230