



ФАРМАКОЛОГИЯ PHARMACOLOGY



<https://doi.org/10.15507/3034-6231.001.202504.356-375>

EDN: <https://elibrary.ru/oihogh>

УДК / UDC 615:616.36-002

Обзорная статья / Review

Анализ современного состояния и тенденций в области фармакологической гепатопротекции

Д. О. Семиков¹✉, И. В. Маев², А. В. Заборовский², А. Э. Пашковская²,
А. В. Куликов³, С. В. Царегородцев²

¹Национальный исследовательский Мордовский государственный университет,
Саранск, Российская Федерация

²Российский университет медицины, Москва, Российская Федерация

³Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы,
Москва, Российская Федерация

✉ dimaj.semikov@yandex.ru

Аннотация

Введение. Заболевания печени представляют собой одну из глобальных проблем здравоохранения, что обуславливает острую необходимость в эффективных терапевтических стратегиях. Ключевую роль в лечении играют гепатопротекторы, однако их эффективность часто ограничена фармакокинетическими особенностями. Цель обзора – системный анализ современных подходов к гепатопротекции, включая оценку существующих классов препаратов, комбинированных схем лечения и перспективных направлений, таких как использование нанотехнологий для повышения биодоступности и терапевтического потенциала активных субстанций.

Материалы и методы. Проведен анализ современной научной литературы, посвященной эпидемиологии заболеваний печени, классификации гепатопротекторов и использованию нанотехнологий для повышения их биодоступности. Поиск осуществлялся в базах данных PubMed, Springer Link и eLibrary с отбором актуальных публикаций за последние 10 лет.

Результаты исследования. Несмотря на многообразие классов гепатопротекторов с различными механизмами действия, их клиническая эффективность часто ограничивается низкой биодоступностью. В ходе анализа выявлено, что для преодоления этих ограничений наиболее перспективным подходом является применение нанотехнологий для создания систем адресной доставки.

© Семиков Д. О., Маев И. В., Заборовский А. В., Пашковская А. Э., Куликов А. В., Царегородцев С. В., 2025



Контент доступен по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 License.
This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.



Обсуждение и заключение. Обнаружено, что в настоящее время не существует универсального гепатопротектора, а многие комбинированные схемы требуют дальнейшего изучения. Показана необходимость как совершенствования существующих препаратов с помощью наноинженерии, так и продолжения поиска новых эффективных фармакологических субстанций.

Ключевые слова: заболевания печени, гепатопротекторы, классификация гепатопротекторов, биоактивные компоненты, комбинированная фармакотерапия, биодоступность, системы доставки лекарств

Финансирование: подготовка исследования не имела внешнего финансирования.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Семиков Д.О., Маев И.В., Заборовский А.В., Пашковская А.Э., Куликов А.В., Царегородцев С.В. Анализ современного состояния и тенденций в области фармакологической гепатопротекции. *Медицина и биотехнологии*. 2025;1(4):356–375. <https://doi.org/10.15507/3034-6231.001.202504.356-375>

Analysis of the Current State and Trends in the Field of Pharmacological Hepatoprotection

D. O. Semikov^{✉a}, I. V. Maev^b, A. V. Zaborovskiy^b, A. E. Pashkovskaya^b, A. V. Kulikov^c, S. V. Tsaregorodtsev^b

^aNational Research Mordovia State University, Saransk, Russian Federation

^bRussian University of Medicine, Moscow, Russian Federation

^cPeoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russian Federation

✉ dimaj.semikov@yandex.ru

Abstract

Introduction. Hepatic disorders constitute a significant global health challenge, underscoring the critical need for effective therapeutic strategies. Hepatoprotective agents play a pivotal role in management; however, their efficacy is frequently constrained by pharmacokinetic limitations. *The objective of this review* is to provide a systematic analysis of contemporary approaches to hepatoprotection, encompassing an evaluation of existing pharmacological classes, combination treatment regimens, and emerging directions, such as the application of nanotechnology to enhance the bioavailability and therapeutic potential of active pharmaceutical ingredients.

Materials and methods. A review and analysis of contemporary scientific literature pertaining to liver disease epidemiology, the classification of hepatoprotective agents, and the application of nanotechnology for the enhancement of their bioavailability was conducted. The literature search was performed across the PubMed, Springer Link, and eLibrary databases, with selection criteria limited to relevant publications from the past decade.

Results. Despite the diversity of hepatoprotector classes with distinct mechanisms of action, their clinical efficacy is often constrained by low bioavailability. Analysis reveals that the most promising strategy to overcome these limitations is the application of nanotechnology to create targeted drug delivery systems.



Discussion and conclusion. Current evidence indicates a lack of a universally effective hepatoprotective agent, with many combination regimens requiring further investigation. There is a demonstrated need both to optimize existing therapeutics through nano-engineering approaches and to continue the search for novel pharmacologically active compounds.

Keywords: liver diseases, hepatoprotective agents, classification of hepatoprotective agents, bioactive components, combination pharmacotherapy, bioavailability, drug delivery systems

Funding: this research received no external funding.

Conflict of interests: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Semikov D.O., Maev I.V., Zaborovskiy A.V., Pashkovskaya A.E., Kulikov A.V., Tsaregorodtsev S.V. Analysis of the Current State and Trends in the Field of Pharmaceutical Hepatoprotection. *Meditina i Biotehnologii = Medicine and Biotechnology*. 2025;1(4):356–375. <https://doi.org/10.15507/3034-6231.001.202504.356-375>

ВВЕДЕНИЕ

Печень является уникальной гетерогенной структурой, которая играет важнейшую роль в поддержании гомеостаза, регулируя такие физиологические процессы, как метаболизм, детоксикация, иммунный ответ и синтез белков [1]. Такая многофункциональность делает ее особенно уязвимой перед различными повреждающими факторами, включая токсические, инфекционные, метаболические, сосудистые и опухолевые [2]. Разнообразные функции печени в основном выполняются гепатоцитами – основой паренхимы печени [3]. Эти клетки дополняются множеством непаренхиматозных клеток, включая звездчатые клетки печени, синусоидальные эндотелиальные клетки печени, клетки Купфера, холангиоциты и различные иммунные клетки, которые в совокупности обеспечивают поддержание стабильной внутренней среды печени [1; 4].

Хронические заболевания печени представляют собой глобальную проблему здравоохранения, ежегодно унося около 2 млн жизней, что составляет 4 % от общей смертности в мире, причем большая часть связана с осложнением цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы, которые занимают 11-е и 16-е место соответственно среди наиболее распространенных причин смертности [5; 6]. Особенно остро стоит данная проблема

в странах с переходной экономикой [7]. Две трети летальных исходов приходятся на мужское население [5]. Прогнозы показывают, что к 2040 г. смертность от рака печени может достигнуть 1,3 млн человек, что на 56,4 % больше, чем в 2020 г. [6]. В разных странах мира наблюдается значительная вариабельность в динамике и структуре смертности от заболеваний печени. В то время как в странах Западной Европы заметилась тенденция к снижению этих показателей, в ряде стран Восточной Европы отмечается их рост [6; 7].

В основе заболеваний печени лежит широкий спектр патологий, характеризующихся повреждением гепатоцитов, иммуноклеточной инфильтрацией и активацией звездчатых клеток печени, что в совокупности нарушает ее функции и приводит к структурным изменениям [8]. Острые формы часто являются результатом вирусных инфекций или лекарственно-индивидуированного поражения печени, распространность которого неуклонно растет. Хронические заболевания, как правило, возникают вследствие употребления алкоголя, инфицирования вирусами гепатита В (HBV) и С (HCV), а также на фоне растущей заболеваемости метаболически-ассоциированной стеатозной болезнью печени и неалкогольной



жировой болезнью печени [3; 9]. Дальнейшее их прогрессирование до терминальных стадий – цирроза и рака печени – вносит значительный вклад в общую заболеваемость и смертность [5].

Несмотря на разнообразие этиологических факторов, многие заболевания печени имеют схожие клинико-патологические проявления и гистологические профили, что затрудняет их дифференциацию [3]. Современная стратегия терапии заболеваний печени носит комплексный характер и включает в себя этиотропное лечение, направленное на устранение первопричины и облегчение симптомов, и патогенетическую фармакотерапию [10]. Ключевыми направлениями последней являются: антиоксидантная защита и ингибиование свободнорадикальных процессов, стабилизация мембран гепатоцитов, а также усиление детоксикационных функций [11]. Однако устранение факторов, которые привели к такому состоянию, не всегда предотвращает дальнейшее прогрессирование до цирроза, что может свидетельствовать о неполном понимании фундаментальных механизмов развития этих заболеваний [12].

В связи с неуклонным ростом числа пациентов с патологиями печени, в комплексной терапии все чаще предусматривается назначение лекарственных средств с гепатопротекторной активностью. Препараты, объединенные в этой группе, повышают устойчивость печени к воздействию повреждающих факторов, способствуют восстановлению ее функционального состояния и усиливают детоксикационные возможности клеток. Лекарственные препараты данной группы оказывают мембраностабилизирующее, антиоксидантное, регенеративное, детоксикационное, желчегонное и противовоспалительное действие [13]. Гепатопротекторы могут быть как монокомпонентными, так и комбинированными, содержащими биологически активные вещества растительного происхождения, синтетические и полусинтетические соединения, а также, в незначительной доле, компоненты животного происхождения. Несмотря на насыщенность рынка, универсального терапевтического средства

до сих пор не существует, при этом чаще всего врачи назначают сразу несколько гепатопротекторов с целью расширения их спектра действия, либо же для увеличения фармакологического эффекта [11; 14]. Однако, как отмечается в литературе, их фармакологическое взаимодействие в составе большинства известных комбинаций не изучалось ни в экспериментальных, ни в клинических исследованиях [14].

В связи с этим, целью данного исследования является осуществление системного анализа современных подходов к гепатопротекции. Задачи исследования включают систематизацию данных об основных классах гепатопротекторов и оценку доказательной базы наиболее распространенных комбинированных схем лечения, а также рассмотрение наиболее перспективных направлений для их совершенствования, с особым акцентом на разработку инновационных систем адресной доставки, способных преодолеть проблему низкой биодоступности и повысить терапевтический потенциал активных субстанций.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ и обобщение современных научных данных, посвященных ключевым аспектам гепатологии: классификации, механизмам действия и представителям основных классов гепатопротекторов эпидемиологии и диагностике заболеваний печени различной этиологии, а также применению нанотехнологий для улучшения биодоступности лекарственных средств. Информационный поиск осуществлялся в ведущих научометрических базах данных (PubMed, Springer Link, eLibrary) по ключевым словам: «заболевания печени», «гепатопротекторы», «классификация гепатопротекторов», «биоактивные компоненты», «комбинированная фармакотерапия», «биодоступность», «системы доставки лекарств». Основными критериями отбора публикаций служили их релевантность заявленным темам и научная новизна. Приоритет отдавался источникам, опубликованным в течение последних 10 лет, чтобы обеспечить максимальную актуальность данных. В анализ были включены систематические обзоры и результаты клинических исследований.



РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Актуальность обзора определяется данными по заболеваемости населения.

Статистика заболеваний печени

Заболевания печени остаются одними из лидирующих причин смертности по всему миру, причем это число увеличилось на 13 % с 1990 г. Гепатоцеллюлярная карцинома, являясь терминальной стадией заболеваний печени, привела к 830 тыс. летальных исходов в 2020 г., в свою очередь гепатит В и С ежегодно уносит жизни 1,3 млн больных [3]. При этом многие исследователи отмечают метаболически-ассоциированную стеатозную болезнь печени и алкоголь-ассоциированную патологию как другие факторы, которые пополняют статистику смертей [15; 16].

Фиброз является одной из критических точек в развитии хронических заболеваний печени, который приводит к развитию цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы [17]. Несмотря на общую необратимость фиброза, на начальных этапах его развитие может быть остановлено или обращено вспять. Тем не менее, точный момент перехода в необратимую стадию остается невыясненным. В литературе приводятся данные, что наиболее быстро развитие фиброза происходит при микст-инфекции вирусами иммунодефицита человека и гепатита С, при этом высокий темп прогрессирования коррелирует с увеличением возраста и генетическим полиморфизмом [18].

Уровень смертности в разных регионах мира варьирует, что связано в первую очередь с развитием медицины, а также методами обширной диагностики и вакцинации от гепатита, и другими стратегиями по оказанию медицинской помощи. В США уровень смертности от рака печени составляет 6,6 на 100 тыс. человек, однако в Монголии этот показатель в 10 раз выше. Также в мире наблюдаются вариации в тенденции по количеству летальных исходов от заболеваний печени: если в странах Западной и Южной Европы данный показатель идет на спад, то в странах Восточной Европы и других развивающихся государствах наблюдается обратное [3; 6].

Россия в этом контексте демонстрирует сложную и неоднородную картину. В период с 2019 по 2021 гг. средние стандартизованные коэффициенты смертности (СКС) от всех заболеваний печени и желчевыводящих путей показали рост с 39,4 на 100 тыс. населения в 2019 г. до 42,8 в 2021 г. Наибольший вклад в эти показатели вносят фиброз и цирроз печени. При этом внутри страны наблюдается значительная региональная вариабельность: в 2021 г. максимальный СКС от рака печени в одном регионе отличался от минимального более чем в 14 раз, а от фиброза и цирроза – в 25 раз. Причинами такой вариабельности могут служить особенности учета статистики смертности, основанные на фиксировании первоначальной причины смерти (ППС), которая в случае мультифакторного заболевания может по-разному устанавливаться специалистами. Например, при наличии цепи событий, приведших к циррозу, в одном регионе в качестве ППС могут указать цирроз, а в другом – предшествовавший ему хронический гепатит [6].

Случаи, связанные с заболеваниями печени, сохраняют тенденцию к увеличению их количества по всему миру, несмотря на профилактические меры. В последнее время все большую обеспокоенность вызывают такие этиологические факторы, как метаболически-ассоциированная болезнь печени и злоупотребление алкоголем, что в большей степени связано с изменившимися пищевыми привычками, сидячим образом жизни и тенденцией увеличения числа пациентов с ожирением, а также повышением потребления алкогольной продукции [3]. Последняя проблема наблюдается во множестве стран, таких как США, Великобритания, Южная Корея и Китай [15; 19].

В свою очередь, новые случаи гепатитов, вызванные вирусной инфекцией HCV и HBV, показывают тренд на снижение за счет вакцинации и прорыва в лечении гепатита С препаратами прямого действия, однако хронические инфекции остаются глобальной проблемой из-за высокой вероятности перехода острой стадии в хроническую [3; 20].



Таблица 1. Сводные данные по эпидемиологии и диагностике основных заболеваний печени
Table 1. An overview of the epidemiology and diagnostic methods for primary liver diseases

Категория заболевания / Disease category	Основные методы диагностики / Key diagnostic methods	Смертность на 100 тыс. населения (глобальные данные) / Mortality rate per 100,000 population (global data)		Заболеваемость на 100 тыс. населения (глобальные данные) / Incidence rate per 100,000 population (global data)
		Смертность на 100 тыс. населения (глобальные данные) / Mortality rate per 100,000 population (global data)	Заболеваемость на 100 тыс. населения (глобальные данные) / Incidence rate per 100,000 population (global data)	
1	2	3	4	
Вирусные гепатиты / Viral hepatitis	Выявление отклонения биохимических показателей функции печени: ALT, AST, ЩФ / Detection of abnormalities in liver function tests: ALT, AST, AP Определение антител к классов IgM и/или IgG к HAV, HDV, HEV; HBsAg, HBeAg и HCV / Serological testing for IgM and/or IgG antibodies to HAV, HDV, HEV; HBsAg, HBeAg and HCV Определение РНК вирусов HBV, HCV / Detection of RNA of HBV, HCV [3]	HAV 0,5 [23] HBV 6,5 [24] HCV 6,7 [24] HEV 0,2 [25]	2 273,7 [21] 784,7 [21] 92,6 [21] 260,4 [21]	
Алкоголь-ассоциированная болезнь печени / Alcohol-associated liver disease	Выявление отклонения уровняй ALT, AST, ГГТ, соотношение ACT/ALT > 1,5 / Detection of abnormal levels of ALT, AST, GGT; AST/ALT ratio > 1.5 УЗИ печени, КТ, МРТ / Liver USI, CT, MRI [3]		4,1 [26]	5,3 [26]
Метаболически-ассоциированная болезнь печени / Metabolic-associated steatotic liver disease	Биохимический анализ: индекс FIB-4 > 1,3; ALT > 40 ед./л / Biochemical analysis: FIB-4 index > 1.3; ALT > 40 units/l Ультразвуковое исследование / USI		1,6 [27]	593,3 [27]
Автоиммунные и генетические заболевания печени / Autoimmune and genetic liver diseases	Анализ биоптата печени / Liver biopsy examination [3] Определение уровней аминотрансфераз, ЩФ, ГГТ / Measurement of aminotransferase, AP, GGT levels Выявление специфических антител (например, AMA, ANA, ASMA) для диагностики аутоиммунных заболеваний / Detection of specific autoantibodies (e.g., AMA, ANA, ASMA) for the diagnosis of autoimmune diseases Генетический анализ / Genetic examination Инструментальная визуализация: КТ, МРТ / Instrumental imaging: CT, MRI Анализ биоптата печени / Liver biopsy examination [3]		2,1 [28]	5,3 [28]



Окончание табл. 1 / End of table 1

			3	4
1	Цирроз печени / Liver cirrhosis	Гистологическое исследование биоптата печени / Liver biopsy with histological assessment Непрямые маркеры фиброза / Non-invasive fibrosis indicators: Индекс FIB-4 / Index FIB-4 > 2,67 Индекс BARD / Index BARD > 3 Индекс APRI / Index APRI > 1,5 Индекс Forns / Index Forns > 6,9 Индекс NAS / Index NAS > 0,676 Эластометрия печени (LSM): ≥ 8 кПа / Transient elastography (LSM): ≥ 8 kPa [3] Анализ биоптата печени / Examination of liver biopsy УЗИ в сочетании с КТ и МРТ с динамическим контрастированием, цифровая субтракционная ангиография / USI combined with dynamic contrast-enhanced CT and MRI, digital subtraction angiography ПЭТ/КТ и ОФЭКТ/КТ / PET/CT and SPECT/CT Определение повышенных уровней α-фетопротеина, дез-карбокси-протромбина / Determination of elevated levels of α-fetoprotein, des-carboxy-prothrombin Анализ циркулирующих микроДНК, циркулирующих опухолевых клеток, внеклеточной ДНК (cfDNA), циркулирующей свободной ДНК и маркеров метилирования свободной ДНК / Analysis of circulating microRNAs, circulating tumor cells, cell-free DNA (cfDNA), circulating tumor DNA, and cfDNA methylation markers [3]	16,6 [28]	724,3 [28]
2	Рак печени / Liver cancer		4,8 [29]	5,2 [29]

Примечания: АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза, КТ – компьютерная томография, МРТ – магнитно-резонансная томография, ОФЭКТ – односторонняя эмиссионная компьютерная томография, ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография, УЗИ – ультразвуковое исследование, ЦФ – щелочная фосфатаза, Аг – антиген, АМА – антимитохондриальные антитела, АНА – антинуклеарные антитела, ASMA – антитела к гладкой мускулатуре, Ig – иммуноглобулин, НАВ – вирус гепатита А, НВВ – вирус гепатита В, НСВ – вирус гепатита С, HDV – вирус гепатита D, HEV – вирус гепатита E.

Notes: ALT – alanine aminotransferase, AST – aspartate aminotransferase, GGT – gamma-glutamyl transferase, CT – computed tomography, PET – magnetic resonance imaging, SPECT – single-photon emission computed tomography, PET – positron emission tomography, USI – ultrasound investigation, AP – alkaline phosphatase, Ag – antigen, AMA – antimitochondrial antibodies, ANA – antinuclear antibodies, ASMA – antibodies to smooth muscles, Ig – immunoglobulin, HAV – hepatitis A virus, HBV – hepatitis B virus, HCV – hepatitis C virus, HDV – hepatitis D virus, HEV – hepatitis E virus.

Источник: здесь и далее таблицы составлены авторами по данным литературы.
Source: here and below the tables are compiled by the authors according to the literature.



Например, риск хронизации острого гепатита В возрастает с практически нулевого у взрослых до 30 % у детей и свыше 80 % у новорожденных, в то время как при отсутствии терапии до 80 % случаев острого гепатита С становятся хроническими [21]. Как отмечают авторы, метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени, распространенность которой растет вслед за глобальными эпидемиями ожирения и сахарного диабета 2 типа, в ближайшее время станет одной из главных причин цирроза в мире [22]. При этом, согласно оценкам ВОЗ, ежегодно количество новых случаев HBV и HCV оценивается в 1,5 млн, что приблизительно в 10 раз меньше количества новых инфекций по сравнению с гепатитами А и Е, характерными для развивающихся стран. Увеличение числа диагностированных случаев цирроза и рака печени в глобальном масштабе также сохраняет положительную динамику. Вероятно, этот статистический рост отчасти является следствием внедрения более эффективных скрининговых программ и методов диагностики [3]. В таблице 1 представлены эпидемиологические данные по заболеваниям печени в мире.

Гепатопротекторы в клинической практике

Независимо от этиологии, комплексная терапия заболеваний печени включает назначение гепатопротекторов как лекарственных средств, повышающих устойчивость к повреждениям и способствующих восстановлению функций печени. Их применение становится особенно актуальным в ситуациях, когда этиотропная терапия невозможна, и основной задачей становится замедление прогрессирования заболевания [12]. Поскольку гепатопротекторы не воздействуют напрямую на первопричину заболеваний, их принципиальное действие направлено на коррекцию патогенетических механизмов: повреждения клеточных мембран, сопровождающегося воспалением, цитолизом, развитием фиброза. Ассортимент этих препаратов обширен, варьируя от простых однокомпонентных до сложных комбинированных форм, но универсального решения до настоящего времени не найдено [30].

На сегодняшний день общепринятая система классификации гепатопротекторных средств отсутствует, однако многие исследователи классифицируют их в зависимости от происхождения и химического состава: растительные препараты, эссенциальные фосфолипиды, аминокислоты, витамины и витаминоподобные препараты, препараты животного происхождения и прочие¹. Также можно встретить классификацию по механизму действия средства: с детоксикационным действием (ацетилцистеин, глутатион), противовоспалительные препараты (например, средства на основе глицерризиновой кислоты), мемраностабилизаторы (фосфатидилхолин) и антиоксиданты (силимарин) [11].

Проблема выбора оптимальной терапии подтверждается практикой применения даже хорошо изученных препаратов, назначение которых часто диктуется причиной заболевания. Например, ацетат преднизолона, подавляя воспалительные реакции в тканях, эффективен при лекарственных поражениях печени. Полиен-фосфатидилхолин, препятствующий развитию стеатоза и фиброза, является средством выбора при алкогольной болезни печени. В то же время, для коррекции иммунных повреждений используется миофенолат мofетил, который ингибирует синтез ДНК и реакции пролиферации, вызванной продукцией интерлейкина (IL)-1 и -2. Однако терапевтическая ценность этих средств снижается из-за риска развития нежелательных явлений: от метаболических нарушений и пептических язв до желудочно-кишечных расстройств [31].

Ограничения узконаправленных средств стимулируют интерес к гепатопротекторам, воздействующим на более универсальные звенья патогенеза, общие для большинства поражений печени. Одним из фундаментальных подходов в гепатопротекции выступает восстановление целостности клеточных мембран, повреждение которых является общим звеном для большинства заболеваний печени. В этом контексте ключевую роль

¹ Кучеряный Ю.А., Морозов С.В. Гепатопротекторы: рациональные аспекты применения : учеб. пособие для врачей. М.: Форте Принт; 2012. 36 с. <https://elibrary.ru/rwskt>



играют препараты на основе фосфолипидов (ФЛ), которые стали стандартом терапии благодаря обширной доказательной базе. Их основной механизм заключается в прямой интеграции в поврежденные участки мембран, что способствует восстановлению барьерной функции и регенерации гепатоцитов. Центральным компонентом здесь выступает фосфатидилхолин, составляющий до 90 % всех мембранных ФЛ. Наряду с этим, существует большая группа препаратов растительного происхождения, например, лекарственных средств на основе расторопши, которые оказывают комплексное действие: они не только стабилизируют мембранны за счет стимуляции синтеза белков и ФЛ, но и обладают выраженной антиоксидантной, противовоспалительной и желчегонной активностью. Таким образом, данная группа имеет два основных механизма – цитопротективный и антиоксидантный. Основными недостатками данной группы препаратов являются: неспособность воздействовать на этиологию заболевания, низкая биодоступность, а также ограниченное проникновение к очагу патологии при парентеральном введении [12]. При этом широкого распространения в ЕС и США препараты данного типа не получили [30]. В таблице 2 отражены основные лекарственные средства, представленные на российском рынке, и предполагаемая область их применения.

Другие классы гепатопротекторов обладают более узконаправленными механизмами. Ярким примером служат препараты на основе аминокислот, чья основная задача заключается в снижении интоксикации, вызванной накоплением аммиака при печеночной недостаточности. Так, L-орнитин-L-аспартат действует как субстрат для метаболических процессов в печени. Попадая в организм, он распадается на орнитин и аспартат, которые напрямую включаются в цикл синтеза мочевины. Это активизирует естественные пути обезвреживания аммиака, что особенно важно для пациентов с циррозом печени и развивающейся на его фоне печеночной энцефалопатией. Схожий, но несколько иной механизм у глутамин-аргинина. Его особенность заключается в способности

напрямую связывать эндогенный аммиак. У препаратов данной группы больше выражен детоксикационный эффект [30].

Другой подход к детоксикации заключается в снижении образования эндогенных токсических веществ в кишечнике. Ключевым препаратом здесь является лактулоза – синтетический дисахарид, состоящий из галактозы и фруктозы, который не расщепляется пищеварительными ферментами человека и проходит транзитом через ЖКТ. Будучи рекомендованной в качестве терапии первой линии при печеночной энцефалопатии, лактулоза снижает адсорбцию аммиака за счет уменьшения pH в кишечнике [32]. Другим терапевтическим действием является подавление бактериального аммониогенеза. Схожий механизм действия имеет лактитол, производное лактозы, обладая при этом лучшей переносимостью [30].

Адеметионин (S-аденозилметионин) является жизненно важной, естественной для организма молекулой, которая функционирует как центральный регулятор метаболизма в печени, выступая в роли главного донора метильных групп. Это соединение синтезируется внутри клеток, в первую очередь в гепатоцитах, в ходе реакции между незаменимой аминокислотой метионином и молекулой АТФ, катализируемой ферментом метионин-аденозилтрансферазой (МАТ). Поскольку печень является главным органом, где происходит до 85 % всех реакций трансметилирования, ее функционирование напрямую зависит от стабильного синтеза этого вещества. При хронических заболеваниях печени активность МАТ снижается, что приводит к дефициту адеметионина, запуская порочный круг дальнейшего повреждения органа [33].

Гепатопротекторная функция адеметионина реализуется через его участие в трех фундаментальных метаболических путях. Первым и наиболее значимым является трансметилирование. В этом процессе адеметионин выступает как универсальный донор метильных групп. Эти группы критически важны для синтеза ФЛ, в частности для превращения фосфатидилэтаноламина в фосфатидилхолин, что обеспечивает текучесть и целостность клеточных мембран.

Таблица 2. Современные гепатопротекторы

Table 2. Modern hepatoprotective agents

Тип препарата / Drug type	Механизм действия / Mechanism of action	Применение / Clinical application	Препараты / Drugs
1	2	3	4
Эссенциальные фосфолипиды / Essential phospholipids	Цитопротективный / Cytoprotective Антиоксидантный / Antioxidant	Алкогольная болезнь печени (на стадии стеатоза) / Alcohol-related liver disease (at the steatosis stage) Лекарственные и токсические поражения пе- чени / Drug-induced and toxic liver injuries Неалкогольный стеатогепатит / Non-alcoholic steatohepatitis	Эссенциале Н / Essentiale N Эсливер / Eslidin Ливолин / Livolin Фосфоглив / Phosphogliv Резалют ПРО / Rezalut PRO
Препараты пря- мого детоксиру- ющего действия / Direct detoxifying drugs	Уменьшают проявления интоксикации за счет прямого связывания и обезвреживания ток- сичных веществ, в пер- вую очередь аммиака / Reduce manifestations of intoxication by directly binding and neutralizing toxic substances, primarily ammonia	Печеночная энцефалопатия / Hepatic encephalopathy Гепатиты различной этиологии / Hepatitis of various etiologies Цирроз печени / Liver cirrhosis	Орнитин-аспар- тат (Гепа- Мерц) / Ornithine aspartate (Hera- Merz) Глутамин-арги- нин (Глутаргин) / Glutamine- arginine (Glutargin)
Препараты непрямого де- токсирующего действия / Indirect detoxifying drugs	Подавляют образование аммиака бактериями ки- шечника / Suppress ammonia production by intestinal bacteria	Печеночная энцефалопатия / Hepatic encephalopathy	Лактулоза (Дюфалак) / Lactulose (Duphalac) Лактитол (Экспортал) / Lactitol (Exportal)
Препараты непрямого де- токсирующего действия (акти- вирующие обра- зование детокси- кантов) / Indirect detoxifying drugs (activating the formation of detoxifiers)	Адеметионин / Ademetionine: Цитопротективный / Cytoprotective Антиокси- дантный / Antioxidant Антихолестатический / Anticholestatic Ремаксол / Remaxol: Детоксикационный / Detoxifying Антигипоксический / Antihypoxic Метаболический / Metabolic Регенераторный / Regenerative	Алкогольная болезнь печени / Alcohol-related liver disease Токсические и лекарственные поражения печени / Toxic and drug-induced liver injuries Холестатические заболевания печени / Cholestatic liver diseases Алкогольная болезнь печени / Alcohol-related liver disease Лекарственные и токсичные поражения пе- чени / Drug-induced and toxic liver injuries Неалкогольная жировая болезнь печени / Non-alcoholic fatty liver disease	Адеметионин (Гептрапл) / Ademetionine (Heptral) Бетамина цитрат (Гастрофект) / Betaine citrate (Gastrofект) Ремаксол / Remaxol
Препараты растительного происхождения (на основе расто- ропши) / Plant-derived preparations (based on Milk Thistle)	Цитопротективный / Cytoprotective Антиоксидантный / Antioxidant Антитоксический / Antitoxic	Токсические поражения печени / Toxic liver injuries Неалкогольная жировая болезнь печени / Non-alcoholic fatty liver disease	Легалон / Legalon Карсиль / Carsil Силимарин / Silymarin Гепабене / Hepabene Сибектан / Sibectan
Урсодезоксихо- левая кислота (УДХК) / Ursodeoxycholic acid (UDCA)	Цитопротективный / Cytoprotective Холеретический / Choleretic Иммуномодулирующий и антиапоптический / Immunomodulatory and anti-apoptotic	Лекарственные поражения печени / Drug-induced liver injuries Алкогольная болезнь печени / Alcohol-related liver disease Внутрипеченочный холестаз беременных / Intrahepatic cholestasis of pregnancy Неалкогольная жировая болезнь печени / Non-alcoholic fatty liver disease	УДХК (Урсосан) / UDCA (Ursosan)



Окончание табл. 2 / End of table 2

1	2	3	4
α-Липоевая (тиоктовая) кис- лота / α-Lipoic (thioctic) acid	Регулирует углеводный, белковый и липидный обмен / Regulates carbohydrate, protein Оказывает выраженное антиоксидантное действие / Exerts a pronounced anti-oxidant effect	Неалкогольная жировая болезнь печени / Non-alcoholic fatty liver disease	Кислота липоевая (Тиок- тайд) / Lipoic acid (Thioctic acid)

Однако его роль не ограничивается только мембранными [33; 34]. Как главный донор метильных групп, адеметионин участвует в реакциях метилирования, которые модифицируют ДНК, РНК, гистоны и другие белки [34]. Этот процесс, известный как эпигенетическая регуляция, контролирует активность генов, влияя на все аспекты клеточной функции от воспаления до фиброза. Побочным продуктом этой реакции является S-аденозилгомоцистеин, который далее расщепляется до гомоцистеина и аденоцистозина при участии S-аденозилгомоцистеин гидролазы [33]. Так, в исследовании, проведенном китайскими учеными, была показана терапевтическая эффективность аденоцистозина при вирусном гепатите: у 76 пациентов отмечалось снижение побочных эффектов, улучшение показателей функции печени, уменьшение показателей воспаления [35].

Второй важнейший путь – это транссульфурирование. Образовавшийся гомоцистеин в печени направляется по этому пути, где при участии ферментов цистатионин-β-сигназы и цистатионазы он преобразуется в цистеин. Цистеин, в свою очередь, является незаменимым предшественником для синтеза глутатиона – самого мощного внутриклеточного антиоксиданта. Глутатион выполняет критическую детоксикационную функцию, нейтрализуя активные формы кислорода и токсины. Показано, что на молекулярном уровне адеметионин способствует повышению уровня глутатиона за счет индукции ключевого регулятора антиоксидантного ответа – транскрипционного ядерного белка, связанного с эритроидным ядерным фактором 2 (NRF2) и подавления ингибирующих Maf-белков. Экспериментальные данные подтверждают этот механизм: в крысиной

модели холестаза (перевязка желчного протока) предварительное введение адеметионина значительно снижало окислительный стресс и улучшало биохимические показатели печени [34].

Третий метаболический путь, аминопропилирование, ведет к синтезу полиаминов (спермидина и спермина). Этот процесс, начинающийся с декарбоксилирования S-аденозилметионина, необходим для регуляции клеточного роста, деления и регенерации поврежденной ткани печени. Важность адеметионина особенно наглядно прослеживается в доклинических исследованиях: на мышиных моделях неалкогольной жировой болезни печени установлено, что истощение запасов адеметионина связано с прогрессированием заболевания до более тяжелой стадии неалкогольного стеатогепатита (НАСГ). В то же время восполнение его уровня с помощью добавок снижало тяжесть НАСГ и улучшало функцию печени. Эти данные обеспечивают научную основу для его клинического использования [34; 35].

Благодаря своему комплексному воздействию: стабилизации мембран, эпигенетической регуляции, мощной антиоксидантной защите и стимуляции регенерации, адеметионин нашел широкое применение в гепатологии. Его назначают при неалкогольной и алкогольной жировой болезни печени для борьбы с окислительным стрессом и воспалением [33].

Ремаксол – это комплексное инфузионное средство, разработанное для защиты печени. Его основу составляет сбалансированный раствор, который дополнительно обогащен такими метаболически активными компонентами, как метионин, рибоксин,



никотинамид и янтарная кислота. Препарат оказывает многогранное гепатопротекторное действие: снижает повреждающее влияние токсинов на клетки печени, способствует уменьшению признаков метаболической дистрофии и стимулирует регенеративные процессы в органе [30].

Гепатопротекторное действие также проявляют и другие соединения. К ним относится аминокислота таурин, которая защищает печень при неалкогольной жировой болезни, подавляя выработку трансформирующего фактора роста-β. Хлорогеновая кислота, получаемая из хризантемы, оказывает комплексное действие: снижает окислительный стресс, накопление жира, апоптоз и фиброз. Куркумин, вещество, выделяемое из куркумы, демонстрирует уникальный механизм защиты печени от токсического шока через активацию процесса митофагии и подавление NLRP3-инфламмасомы – комплекса, индуцирующего воспаление [2; 31].

Гепатопротекторы растительного происхождения

Основную группу гепатопротекторов растительного происхождения составляют препараты на основе расторопши пятнистой (*Silybum marianum*). Их действующим веществом является силимарин – комплекс природных флавоноидов, где ключевая терапевтическая роль отводится молекуле силибинина. Механизм действия силимарина является многокомпонентным и направлен как на защиту, так и на восстановление клеток печени. Во-первых, он выступает как мощный антиоксидант, подавляя процессы перекисного окисления липидов и тем самым стабилизируя мембранны гепатоцитов. Это предотвращает их повреждение и потерю важных внутриклеточных ферментов, например, трансаминаzu, что клинически проявляется в снижении синдрома цитолиза. Во-вторых, силимарин обладает прямым антитоксическим свойством, препятствуя проникновению в клетки печени некоторых ядов; оказывает регенераторное действие, стимулируя синтез структурных белков и ФЛ. Ключевым достоинством силимарина является отсутствие побочных эффектов и способность при длительном применении

увеличивать выживаемость пациентов с циррозом печени. Однако его основной недостаток – низкая биодоступность при приеме внутрь [2; 30].

Помимо расторопши, гепатопротекторными свойствами обладает широкий спектр других флавоноидов, содержащихся в таких лекарственных растениях, как жимолость, хризантема, корень пуэрарии, зизифус и др. Их защитное действие обусловлено не одним, а несколькими сложными молекулярными механизмами. В целом, флавоноиды проявляют антиоксидантную активность за счет своей химической структуры, а также могут оказывать противовоспалительное действие, подавляя активность фермента циклооксигеназы-2 [31].

Флавоноиды действуют на разные звенья патогенеза. Например, пуэрарин (вещество из корня пуэрарии) и апигенин, получаемый из хризантемы, защищают печень от лекарственного поражения (в частности, парацетамолом), снижая активность фермента цитохрома P450 2E1, который превращает многие вещества в токсичные метаболиты. Другие, такие как флавоны из сирени и зизифуса, не просто борются со свободными радикалами, а усиливают собственные антиоксидантные системы организма, активируя NRF2-сигнальный путь и повышая активность супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы. Существуют и узконаправленные флавоноиды: лютеолин, выделяемый из жимолости, подавляет воспаление при алкогольном поражении печени через MAPK-путь, а гиперицин снижает накопление жира в гепатоцитах, активируя AMPK-путь [2; 31].

Еще одной значимой группой растительных гепатопротекторов являются тритерпеноиды и их гликозиды, сапонины, которые содержатся в таких растениях, как гриб рейши, корень солодки, зизифус и астрагал. Их защитное действие обусловлено уникальной химической структурой, которая позволяет им встраиваться в мембранны гепатоцитов и взаимодействовать с ключевыми регуляторными белками, такими как ядерный фактор NF-κB и Толл-подобный рецептор 4 (TLR4), отвечающими за запуск воспаления [11; 31].



Конкретные тритерпеноиды демонстрируют эффективность при разных типах повреждения печени. Так, ганодеровая кислота A, получаемая из гриба рейши, снижает лекарственную интоксикацию, подавляя выработку воспалительных цитокинов туморнекротизирующего фактора- α и IL-6, а также повышает активность антиоксидантных ферментов: супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы. Олеаноловая кислота и ивигенин защищают печень от алкогольного повреждения, блокируя воспалительный сигнальный MAPK-путь. Астрагалозид IV (вещество, выделяемое из астрагала) защищает печень от повреждения, вызванного избытком железа, регулируя его обмен и поддерживая оксидантный баланс в тканях [31].

Помимо флавоноидов и тритерпеноидов, значительный гепатопротекторный потенциал демонстрируют и другие классы растительных соединений, в частности фенолы. Их защитное действие связано со способностью гидроксильных групп в их структуре нейтрализовывать свободные радикалы и связывать ионы металлов, предотвращая окислительное повреждение. Конкретные фенольные соединения действуют на разные звенья патогенеза. Например, гастродин, получаемый из орхидеи, подавляет активность ключевых факторов активации воспалительных путей, таких как ядерный фактор NF-кB и TLR-4, одновременно стимулируя антиоксидантную систему через белок NRF2. Эмодин, выделяемый из хризантемы, проявляет антифибротическую активность, подавляя синтез коллагена, а также регулирует жировой обмен через активацию рецептора PPAR γ (рецептор, активируемый пероксисомным пролифератором гамма). В свою очередь, эллаговая кислота и 6-гингерол защищают печень от химических токсинов, регулируя процессы апоптоза и аутофагии [2; 11; 31].

Отдельную группу представляют алкалоиды, содержащиеся в таких растениях, как лилия, листья лотоса и шелковицы. Их механизмы действия крайне разнообразны. Например, 3-деметилколхицин, получаемый из лилии, улучшает функцию печени при нарушениях, связанных

с инсулинорезистентностью, через активацию протеинкиназы B. Алкалоиды из листьев лотоса защищают от алкогольного поражения, активируя антиоксидантный путь NRF2. Алкалоиды из листьев шелковицы снижают воспаление, подавляя выработку провоспалительных цитокинов, интерлейкинов IL-1 β и IL-6, и регулируют процессы апоптоза в печени [11; 31].

Гепатопротекторы на основе желчных кислот, липидов и наночастиц

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) – нетоксичная, гидрофильная желчная кислота, которая оказывает многогранное защитное действие на печень. Ее гепатопротекторный эффект обусловлен комплексным механизмом: она вытесняет токсичные гидрофобные желчные кислоты, защищая клеточные мембранны (цитопротекция), усиливает синтез и отток желчи (холерез), а также подавляет иммунное воспаление и программируемую гибель гепатоцитов (антиапоптический эффект). Главным и наиболее весомым достоинством УДХК является ее статус единственного в мире препарата с высшим уровнем доказательности, который достоверно увеличивает продолжительность жизни пациентов при первичном билиарном циррозе. Вторым важным преимуществом является ее способность снижать риск развития онкологических заболеваний, в частности холангiocарциномы у пациентов с первичным склерозирующим холангитом [30]. УДХК обладает дополнительными плейотропными свойствами: она действует как антиоксидант, обладает митопротекторным эффектом (защита митохондрий) и эффективно снижает стресс эндоплазматического ретикулума (ER-стресс). Более того, ее цитопротективная активность предотвращает гибель клеток не только через апоптоз, но и через блокирование процессов некроза. Такой широкий спектр внутриклеточного действия делает УДХК универсальным средством для лечения множества заболеваний печени [36]. Ключевыми недостатками УДХК являются, во-первых, отсутствие формы для парентерального введения, а во-вторых, парадоксальный риск при использовании высоких доз у пациентов с первичным склерозирующим холангитом,



так как превышение дозировки 20–25 мг/кг может приводить к образованию токсичных метаболитов и повышать риск летального исхода [37].

В этой же категории препаратов разных групп следует упомянуть и α -липоевую кислоту (липамид). Она является коферментом,участвующим в регуляции клеточного метаболизма, и обладает выраженной антиоксидантной активностью. Благодаря этому ее применяют при различных поражениях печени. Однако основная проблема, как и у вышеописанных групп препаратов – низкая биодоступность [30].

Такая же сложность наблюдается у силимарина вследствие плохой растворимости в воде, что серьезно ограничивает его клиническую эффективность. В качестве одного из решений предложена инкапсуляция силимарина в биосовместимые полимерные наночастицы на основе ПЛГА (сополимера молочной и гликолевой кислот). Целью было создать систему доставки, которая могла бы улучшить растворимость, защитить активное вещество от быстрой деградации и обеспечить его более эффективное поступление в организм. Результаты этого подхода оказались убедительными. Так, в одном из исследований наночастицы с силимарином показали значительно более выраженную способность защищать клетки печени от токсического повреждения по сравнению со свободным силимарином. В экспериментах на животных моделях с индуцированным повреждением печени, данный подход привел к более существенному снижению маркеров повреждения печени (АЛТ и АСТ) и уменьшению воспаления [37].

Этот пример является частью более широкой стратегии, в рамках которой различные нанотехнологические платформы, особенно на основе липидов, позволяют раскрыть терапевтический потенциал традиционных растительных средств. Разработки, например, липидные наночастицы с силимарином, наноэмulsionи с куркумином или липосомы с глицирризином, уже демонстрируют в доклинических исследованиях значительные преимущества. Их ключевая особенность – возможность таргетной доставки, при которой наночастицы накапливаются преимущественно в тканях

печени, повышая локальную концентрацию лекарственного средства и одновременно снижая его системную токсичность и побочные эффекты [38].

Таким образом, наноинженерия предлагаєт мощный инструмент для преодоления фармакокинетических ограничений природных гепатопротекторов. Учитывая глобальный рост числа заболеваний печени, дальнейшее развитие и оптимизация этих систем доставки является одним из самых перспективных направлений в современной гепатологии. Сочетание терапевтического потенциала растительных соединений с возможностями нанотехнологий открывает путь к созданию принципиально нового поколения высокоеффективных и безопасных препаратов [37; 38].

Комбинированная гепатопротекция

В попытке преодолеть ограничения монотерапии при отсутствии универсального препарата, в клинической практике широко распространился подход к комбинированному применению гепатопротекторов. Целью таких комбинаций является либо потенцирование одного механизма действия за счет синергии, либо охват нескольких патогенетических звеньев одновременно. Для большинства таких схем, за исключением некоторых определенных комбинаций, доказательная ценность невысока [14].

К числу наиболее изученных и рациональных сочетаний относят комбинацию урсодезоксихолевой кислоты с адеметионином, особенно при холестатических заболеваниях печени. В этой паре УДХК улучшает отток желчи, в то время как адеметионин восполняет дефицит глутатиона и стабилизирует клеточные мембрany. Другим примером успешной синергии является совместное применение эссенциальных фосфолипидов с глицирризиновой кислотой, где ФЛ выступают в качестве строительного материала для мембран гепатоцитов, а глицирризиновая кислота оказывает выраженное противовоспалительное действие [14; 36].

Помимо двойных схем, исследуются и более сложные поликомпонентные комбинации. Так, сочетание глицирризиновой кислоты, эссенциальных фосфолипидов и урсодезоксихолевой кислоты оказалось эффективным при



лекарственных поражениях печени, вызванных химиотерапией, позволяя проводить противоопухолевое лечение без перерыва. Другая тройная схема, включающая силибинин, эссенциальные фосфолипиды и витамин Е, у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени на фоне изменения образа жизни достоверно улучшала гистологическую картину печени, снижала активность аланинаминотрансферазы и γ -глутамилтранспептидазы, а также положительно влияла на инсулинерезистентность [14]. Существуют и фиксированные поликомпонентные препараты, например, комбинация янтарной кислоты, инозина, меглюмина, метионина и никотинамида, которая хорошо зарекомендовала себя при острых поражениях печени (лекарственных, алкогольных), воздействуя на митохондриальную дисфункцию [30].

ОБСУЖДЕНИЕ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Профилактика развития заболеваний печени включает соблюдение режима дозирования лекарственных препаратов, рекомендуется избегать назначения большого количества лекарственных препаратов, особенно, если они метаболизируются в печени. Необходимо также учитывать межлекарственные взаимодействия и осуществлять мониторинг биохимического анализа крови при назначении потенциально гепатотоксичного препарата и любого препарата пациенту с факторами риска заболеваний печени, а также оценивать

функциональные печеночные тесты перед назначением гепатотоксичных лекарственных препаратов. При назначении потенциально гепатотоксических препаратов на весь период их применения целесообразно назначение гепатопротектора [39].

В попытке преодолеть ограничения монотерапии, в клинической практике применяют комбинированные схемы гепатопротекторов для воздействия на несколько звеньев патогенеза. К числу наиболее изученных сочетаний относят комбинацию урсодезоксихолевой кислоты с адеметионином или эссенциальных фосфолипидов с глицирризиновой кислотой. Несмотря на эффективность отдельных схем, для большинства из них доказательная ценность остается ограниченной.

Таким образом, современная гепатопротекторная терапия предлагает широкий выбор лекарственных средств с различными механизмами действия, однако требует дифференцированного подхода к их назначению с учетом этиологии и патогенеза конкретного заболевания печени. В то же время в клинических рекомендациях преобладают традиционные гепатопротекторы. Несмотря на то, что сейчас большинство научных работ направлено на изучение таргетных препаратов, необходимы дальнейшие клинические испытания, ориентированные на получение убедительных доказательств их эффективности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Santos A.A., Delgado T.C., Marques V., Ramirez-Moncayo C., Alonso C., Vidal-Puig A., et al. Spatial Metabolomics and its Application in the Liver. *Hepatology*. 2024;79(5):1158–1179. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000341>
2. Poo C.L., Lau M.S., Nasir N.I.M., Nik Zainuddin N.A.S., Rahman M.R.A.A., Mustapha Kamal S.K., et al. A Scoping Review on Hepatoprotective Mechanism of Herbal Preparations through Gut Microbiota Modulation. *Current Issues in Molecular Biology*. 2024;46(10):11460–11502. <https://doi.org/10.3390/cimb46100682>
3. Gan C., Yuan Y., Shen H., Gao J., Kong X., Che Z., et al. Liver Diseases: Epidemiology, Causes, Trends and Predictions. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2025;10(1):33. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-02072-z>
4. Kostallari E., Schwabe R.F., Guillot A. Inflammation and Immunity in Liver Homeostasis and Disease: A Nexus of Hepatocytes, Nonparenchymal Cells and Immune Cells. *Cellular and Molecular Immunology*. 2025;22(10):1205–1225. <https://doi.org/10.1038/s41423-025-01313-7>
5. Devarbhavi H., Asrani S.K., Arab J.P., Nartey Y.A., Pose E., Kamath P.S. Global Burden of Liver Disease: 2023 Update. *Journal of Hepatology*. 2023;79(2):516–537. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.03.017>
6. Самородская И.В., Афанасенкова Т.Е. Динамика и вариабельность региональных показателей смертности от заболеваний печени и желчных путей в период с 2019 по 2021 гг. *Клиническая медицина*. 2023;101(9–10):489–495. <https://doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-9-10-489-495>

7. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2021;71(3):209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
8. Han H., Desert R., Das S., Song Z., Athavale D., Ge X., et al. Danger Signals in Liver Injury and Restoration of Homeostasis. *Journal of Hepatology*. 2020;73(4):933–951. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.04.033>
9. Wong M.C.S., Huang J.L.W., George J., Huang J., Leung C., Eslam M., et al. The Changing Epidemiology of Liver Diseases in the Asia-Pacific Region. *Nature Reviews. Gastroenterology and Hepatology*. 2019;16(1):57–73. <https://doi.org/10.1038/s41575-018-0055-0>
10. Tapper E.B., Parikh N.D. Diagnosis and Management of Cirrhosis and Its Complications: A Review. *JAMA*. 2023;329(18):1589–1602. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.5997>
11. Li M., Luo Q., Tao Y., Sun X., Liu C. Pharmacotherapies for Drug-Induced Liver Injury: A Current Literature Review. *Frontiers in Pharmacology*. 2022;12:806249. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.806249>
12. Ginès P., Krag A., Abraldes J.G., Solà E., Fabrellas N., Kamath P.S. Liver Cirrhosis. *The Lancet*. 2021;398(10308):1359–1376. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01374-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01374-X)
13. Петрухина Д.А., Плетнева И.В., Сысуев Б.Б. Современные лекарственные средства (ассортимент) и тенденции в совершенствовании лекарственных форм гепатопротекторных средств (обзор). *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2021;10(3):38–46. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-3-38-46>
14. Оковитый С.В., Райхельсон К.Л., Приходько В.А. Комбинированная гепатопротекторная фармакотерапия заболеваний печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;203(7):5–20. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-203-7-5-20>
15. Nagarjuna D., Karthikeyan E. Alcohol-Associated Liver Disease: A Review. *Gastroenterology and Endoscopy*. 2025;3(2):65–85. <https://doi.org/10.1016/j.gande.2025.01.003>
16. Zhang X., Linden S., Levesley C.R., He X., Yang Z., Barnet S.D., et al. Projected Trends in Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease Mortality through 2040. *JAMA Network Open*. 2025;8(6):e2516367. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2025.16367>
17. Berumen J., Baglieri J., Kisseleva T., Mekeel K. Liver fibrosis: Pathophysiology and Clinical Implications. *WIREs Mechanisms of Disease*. 2021;13(1):e1499. <https://doi.org/10.1002/wsbm.1499>
18. Sharma A., Nagalli S. Chronic Liver Disease. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL). StatPearls Publishing 2023. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554597/> (дата обращения: 07.11.2025).
19. Askgaard G., Jepsen P., Jensen M.D., Kann A.E., Morling J., Kraglund F., et al. Population-Based Study of Alcohol-Related Liver Disease in England in 2001–2018: Influence of Socioeconomic Position. *The American Journal of Gastroenterology*. 2024;119(7):1337–1345. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000002677>
20. Manns M.P., Maasoumy B. Breakthroughs in Hepatitis C Research: From Discovery to Cure. *Nature Reviews. Gastroenterology and Hepatology*. 2022;19(8):533–550. <https://doi.org/10.1038/s41575-022-00608-8>
21. Zhang L., Wang T., Zhou S., Li S., Mo T., Wu S. Update on the Global Burden of Acute Viral Hepatitis in 2021: Addressing Health Inequalities. *Frontiers in Public Health*. 2025;13:1580863. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2025.1580863>
22. Цуканов В.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л. Бремя цирроза печени в современном мире. *Доктор.Ру*. 2021;20(4):21–25. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-4-21-25>
23. Cao G., Jing W., Liu J., Liu M. The Global Trends and Regional Differences in Incidence and Mortality of Hepatitis A from 1990 to 2019 and Implications for its Prevention. *Hepatology International*. 2021;15(5):1068–1082. <https://doi.org/10.1007/s12072-021-10232-4>
24. Zhou H., Yan M., Che D., Wu B. Trends in Mortality Related to Hepatitis B and C from 1990 to 2019 in the Western Pacific Region. *Gut and Liver*. 2024;18(3):539–549. <https://doi.org/10.5009/gnl230023>
25. Liu Z., Shi O., Zhang T., Jin L., Chen X. Disease Burden of Viral Hepatitis A, B, C and E: A Systematic Analysis. *Journal of Viral Hepatitis*. 2020;27(12):1284–1296. <https://doi.org/10.1111/jvh.13371>
26. Zhang Y., Luo M., Ming Y. Global Burden of Cirrhosis and Other Chronic Liver Diseases Caused by Specific Etiologies from 1990 to 2021. *BMC Gastroenterology*. 2025;25(641):1–14. <https://doi.org/10.1186/s12876-025-04264-5>
27. Lin Z., Zhang R., Ren S., He T., Mi H., Jiang W., et al. Global Burden of Metabolic Dysfunction-associated Steatotic Liver Disease from 1990 to 2021 and the Prediction for the Next 10 Years. *Preventive Medicine Reports*. 2025;59:103248. <https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2025.103248>
28. Duo H., You J., Du S., Yu M., Wu S., Yue P., et al. Liver Cirrhosis in 2021: Global Burden of Disease Study. *PloS One*. 2025;20(7):e0328493. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0328493>



29. Guo Q., Zhu X., Beeraka N.M., Zhao R., Li S., Li F., et al. Projected Epidemiological Trends and Burden of Liver Cancer by 2040 Based on GBD, CI5plus, and WHO Data. *Scientific Reports*. 2024;14(1):28131. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-77658-2>
30. Гальченко О.Е., Морозова В.А., Бабаева А.Р. Современные возможности применения гепатопротекторов в лечении хронических диффузных заболеваний печени. *Лекарственный вестник*. 2015;9(2):7-17. URL: <https://www.volgmed.ru/uploads/journals/articles/1436352129-drugs-bulletin-2015-2-2431.pdf> (дата обращения: 07.11.2025).
31. Hu Q., Zhang S., Liu J., Liu Y., Chen X., Wang J., et al. A Review: Hepatoprotective Compounds and its Mechanism of Medicine-food Homology Resources. *Agricultural Products Processing and Storage*. 2025;1(5):1-20. <https://doi.org/10.1007/s44462-025-00009-5>
32. Бордин Д.С., Индейкина Л.Х., Винницкая Е.В., Данилов М.А., Сабельникова Е.А. Лактулоза: преимущества и место препарата в клинических рекомендациях. *Эффективная фармакотерапия*. 2023;19(35):42-49. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2023-19-35-42-49>
33. Полухина А.В., Винницкая Е.В., Сандрлер Ю.Г., Хайменова Т.Ю. Адеметионин в лечении неалкогольной жировой болезни печени. *Медицинский совет*. 2017;15:104-111. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-15-104-111>
34. Noureddin M., Sander-Struckmeier S., Mato J.M. Early Treatment Efficacy of S-adenosylmethionine in Patients with Intrahepatic Cholestasis: A Systematic Review. *World Journal of Hepatology*. 2020;12(2):46-63. <https://doi.org/10.4254/wjh.v12.i2.46>
35. Qiao J., Zhao C. Therapeutic Effect of Adenosylmethionine on Viral Hepatitis and Related Factors Inducing Disease. *American Journal of Translational Research*. 2021;13(8):9485-9494. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34540070/> (дата обращения: 10.11.2025).
36. Bessone F., Hillotte G.L., Ahumada N., Jaureguizahar F., Medeot A.C., Roma M.G. UDCA for Drug-Induced Liver Disease: Clinical and Pathophysiological Basis. *Seminars in Liver Disease*. 2024;44(1):1-22. <https://doi.org/10.1055/s-0044-1779520>
37. Patel J., Roy H., Chintamaneni P.K., Patel R., Bohara R. Advanced Strategies in Enhancing the Hepatoprotective Efficacy of Natural Products: Integrating Nanotechnology, Genomics, and Mechanistic Insights. *ACS Biomaterials Science and Engineering*. 2025;11(5):2528-2549. <https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.5c00004>
38. Patel J., Roy H., Khobragade D.S., Agrawal S., Das N.R., Patel R., et al. Natural Lipid-Based Nanoformulations for Enhancing Hepatoprotective Activity: Mechanisms, Efficacy, and Clinical Translation. *Health Nanotechnology*. 2025;1(11):1-19. <https://doi.org/10.1186/s44301-025-00010-8>
39. Круглова Л.С., Львов А.Н., Аравийская Е.Р., Бакулов А.Л., Кохан М.М., Кравченя С. С. и др. Вопросы применения гепатопротекторов в дерматологии (резолюция совета экспертов). *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2024;4:6-14. <https://doi.org/10.48612/cgma/e4p2-vt28-akv1>

REFERENCES

1. Santos A.A., Delgado T.C., Marques V., Ramirez-Moncayo C., Alonso C., Vidal-Puig A., et al. Spatial Metabolomics and its Application in the Liver. *Hepatology*. 2024;79(5):1158-1179. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000341>
2. Poo C.L., Lau M.S., Nasir N.L.M., Nik Zainuddin N.A.S., Rahman M.R.A.A., Mustapha Kamal S.K., et al. A Scoping Review on Hepatoprotective Mechanism of Herbal Preparations through Gut Microbiota Modulation. *Current Issues in Molecular Biology*. 2024;46(10):11460-11502. <https://doi.org/10.3390/cimb46100682>
3. Gan C., Yuan Y., Shen H., Gao J., Kong X., Che Z., et al. Liver Diseases: Epidemiology, Causes, Trends and Predictions. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2025;10(1):33. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-02072-z>
4. Kostallari E., Schwabe R.F., Guillot A. Inflammation and Immunity in Liver Homeostasis and Disease: A Nexus of Hepatocytes, Nonparenchymal Cells and Immune Cells. *Cellular and Molecular Immunology*. 2025;22(10):1205-1225. <https://doi.org/10.1038/s41423-025-01313-7>
5. Devarbhavi H., Asrani S.K., Arab J.P., Nartey Y.A., Pose E., Kamath P.S. Global Burden of Liver Disease: 2023 Update. *Journal of Hepatology*. 2023;79(2):516-537. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.03.017>
6. Samorodskaya I.V., Afanasenkova T.E. Dynamics and Variability of Regional Mortality Rates from Liver and Biliary Tract Diseases in the Period from 2019 to 2021. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2023;101(9-10):489-495. (In Russ., abstract in Eng.). <https://doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-9-10-489-495>
7. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2021;71(3):209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>

8. Han H, Desert R, Das S, Song Z, Athavale D, Ge X, et al. Danger Signals in Liver Injury and Restoration of Homeostasis. *Journal of Hepatology*. 2020;73(4):933–951. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.04.033>
9. Wong M.C.S., Huang J.L.W., George J., Huang J., Leung C., Eslam M., et al. The Changing Epidemiology of Liver Diseases in the Asia-Pacific Region. *Nature Reviews. Gastroenterology and Hepatology*. 2019;16(1):57–73. <https://doi.org/10.1038/s41575-018-0055-0>
10. Tapper E.B., Parikh N.D. Diagnosis and Management of Cirrhosis and Its Complications: A Review. *JAMA*. 2023;329(18):1589–1602. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.5997>
11. Li M., Luo Q., Tao Y., Sun X., Liu C. Pharmacotherapies for Drug-Induced Liver Injury: A Current Literature Review. *Frontiers in Pharmacology*. 2022;12:806249. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.806249>
12. Ginès P., Krag A., Abraldes J.G., Solà E., Fabrellas N., Kamath P.S. Liver Cirrhosis. *The Lancet*. 2021;398(10308):1359–1376. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01374-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01374-X)
13. Petrukhina D.A., Pletneva I.V., Sysuev B.B. Modern Medicines (Assortment) and Trends in the Improvement of Dosage Forms of Hepatoprotective Agents (Review). *Drug Development and Registration*. 2021;10(3):38–46. (In Russ., abstract in Eng.). <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-3-38-46>
14. Okovityi S.V., Raikhelson K.L., Prikhodko V.A. Combined Hepatoprotective Pharmacotherapy for Liver Disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;(7):5–20. (In Russ., abstract in Eng.). <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-203-7-5-20>
15. Nagarjuna D., Karthikeyan E. Alcohol-associated Liver Disease: A Review. *Gastroenterology and Endoscopy*. 2025;3(2):65–85. <https://doi.org/10.1016/j.gande.2025.01.003>
16. Zhang X., Linden S., Levesley C.R., He X., Yang Z., Barnet S.D., et al. Projected Trends in Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease Mortality through 2040. *JAMA Network Open*. 2025;8(6):e2516367. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2025.16367>
17. Berumen J., Baglieri J., Kisileva T., Mekeel K. Liver fibrosis: Pathophysiology and Clinical Implications. *WIREs Mechanisms of Disease*. 2021;13(1):e1499. <https://doi.org/10.1002/wsbm.1499>
18. Sharma A., Nagalli S. Chronic Liver Disease. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL). StatPearls Publishing, 2023. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554597/> (accessed: 07.11.2025).
19. Askgaard G., Jepsen P., Jensen M.D., Kann A.E., Morling J., Kraglund F., et al. Population-Based Study of Alcohol-Related Liver Disease in England in 2001–2018: Influence of Socioeconomic Position. *The American Journal of Gastroenterology*. 2024;119(7):1337–1345. <https://doi.org/10.14309/aig.00000000000002677>
20. Manns M.P., Maasoumy B. Breakthroughs in Hepatitis C Research: From Discovery to Cure. *Nature Reviews. Gastroenterology and Hepatology*. 2022;19(8):533–550. <https://doi.org/10.1038/s41575-022-00608-8>
21. Zhang L., Wang T., Zhou S., Li S., Mo T., Wu S. Update on the Global Burden of Acute Viral Hepatitis in 2021: Addressing Health Inequalities. *Frontiers in Public Health*. 2025;13:1580863. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2025.1580863>
22. Tsukanov V.V., Vasyutin A.V., Tonkikh Yu.L. The Burden of Hepatic Cirrhosis in the Modern World. *Doctor.Ru*. 2021;20(4):21–25. (In Rus., abstract in Eng.). <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-4-21-25>
23. Cao G., Jing W., Liu J., Liu M. The Global Trends and Regional Differences in Incidence and Mortality of Hepatitis A from 1990 to 2019 and Implications for its Prevention. *Hepatology International*. 2021;15(5):1068–1082. <https://doi.org/10.1007/s12072-021-10232-4>
24. Zhou H., Yan M., Che D., Wu B. Trends in Mortality Related to Hepatitis B and C from 1990 to 2019 in the Western Pacific Region. *Gut and Liver*. 2024;18(3):539–549. <https://doi.org/10.5009/gnl230023>
25. Liu Z., Shi O., Zhang T., Jin L., Chen X. Disease Burden of Viral Hepatitis A, B, C and E: A Systematic Analysis. *Journal of Viral Hepatitis*. 2020;27(12):1284–1296. <https://doi.org/10.1111/jvh.13371>
26. Zhang, Y., Luo M., Ming Y. Global Burden of Cirrhosis and Other Chronic Liver Diseases Caused by Specific Etiologies from 1990 to 2021. *BMC Gastroenterology*. 2025;25(641):1–14. <https://doi.org/10.1186/s12876-025-04264-5>
27. Lin Z., Zhang R., Ren S., He T., Mi H., Jiang W., et al. Global Burden of Metabolic Dysfunction-associated Steatotic Liver Disease from 1990 to 2021 and the Prediction for the Next 10 Years. *Preventive Medicine Reports*. 2025;59:103248. <https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2025.103248>
28. Duo H., You J., Du S., Yu M., Wu S., Yue P., et al. Liver Cirrhosis in 2021: Global Burden of Disease Study. *PloS One*. 2025;20(7):e0328493. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0328493>
29. Guo Q., Zhu X., Beeraka N.M., Zhao R., Li S., Li F., et al. Projected Epidemiological Trends and Burden of Liver Cancer by 2040 Based on GBD, CI5plus, and WHO Data. *Scientific Reports*. 2024;14(1):28131. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-77658-2>
30. Galchenko O.E., Morozova V.A., Babaeva A.R. Modern Possibilities of Using Hepatoprotectors in the Treatment of Chronic Diffuse Liver Diseases. *Lekarstvennyi Vestnik*. 2015;9(2):7–17. (In Russ.). URL: <https://www.volgmed.ru/uploads/journals/articles/1436352129-drugs-bulletin-2015-2-2431.pdf> (accessed: 07.11.2025).



31. Hu Q., Zhang S., Liu J., Liu Y., Chen X., Wang J., et al. A Review: Hepatoprotective Compounds and its Mechanism of Medicine-Food Homology Resources. *Agricultural Products Processing and Storage.* 2025;1(5):1-20. <https://doi.org/10.1007/s44462-025-00009-5>
32. Bordin D., Indeikina L.Kh., Vinnitskaya E.V., Danilov M., Sabelnikova E. Lactulose: The Advantages and Place of the Drug in Clinical Recommendations. *Effective Pharmacotherapy.* 2023;19(35):42-49. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2023-19-35-42-49>
33. Polukhina A.V., Vinnitskaya E.V., Sandler Y.G., Khaimanova T.Y. Ademethionine in Therapy of Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Medical Council.* 2017;15:104-111. (In Russ., abstract in Eng.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-15-104-111>
34. Noureddin M., Sander-Struckmeier S., Mato J.M. Early Treatment Efficacy of S-adenosylmethionine in Patients with Intrahepatic Cholestasis: A Systematic Review. *World Journal of Hepatology.* 2020;12(2):46-63. <https://doi.org/10.4254/wjh.v12.i2.46>
35. Qiao J., Zhao C. Therapeutic Effect of Adenosylmethionine on Viral Hepatitis and Related Factors Inducing Disease. *American Journal of Translational Research.* 2021;13(8):9485-9494. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34540070/> (accessed: 10.11.2025).
36. Bessone F., Hillotte G.L., Ahumada N., Jaureguizahar F., Medeot A.C., Roma M.G. UDCA for Drug-Induced Liver Disease: Clinical and Pathophysiological Basis. *Seminars in Liver Disease.* 2024;44(1):1-22. <https://doi.org/10.1055/s-0044-1779520>
37. Patel J., Roy H., Chintamaneni P.K., Patel R., Bohara R. Advanced Strategies in Enhancing the Hepatoprotective Efficacy of Natural Products: Integrating Nanotechnology, Genomics, and Mechanistic Insights. *ACS Biomaterials Science and Engineering.* 2025;11(5):2528-2549. <https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.5c00004>
38. Patel J., Roy H., Khobragade D.S., Agrawal S., Das N.R., Patel R., et al. Natural Lipid-based Nanoformulations for Enhancing Hepatoprotective Activity: Mechanisms, Efficacy, and Clinical Translation. *Health Nanotechnology.* 2025;1(11):1-19. <https://doi.org/10.1186/s44301-025-00010-8>
39. Kruglova L.S., Lvov A.N., Aravinskaya E.R., Bakulev A.L., Kokhan M.M., Kravchenya S.S. et al. Hepatoprotectors in Dermatology (A Resolution of the Expert Board). *Kremlin Medicine Journal.* 2024;4:6-14. <https://doi.org/10.48612/cgma/e4p2-vt28-akv1>

Поступила 13.11.2025 г.; одобрена после рецензирования 05.12.2025 г.; принята к публикации 08.12.2025 г.

Об авторах:

Семиков Дмитрий Олегович, младший научный сотрудник учебно-научной лаборатории до-клинических и клинических испытаний таргетных форм фармпрепаратов Федерального центра развития биотехнологий и медицины Национального исследовательского Мордовского государственного университета (430005, Российская Федерация, г. Саранск, ул. Большевистская, 68), ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-7001-6954>, SPIN-код: 3150-2198, dimaj.semikov@yandex.ru

Маев Игорь Вениаминович, доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Российского университета медицины (127006, Российская Федерация, г. Москва, ул. Долгоруковская, 4), ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>, Scopus ID: 7006155179, Researcher ID: N-9320-2014, SPIN-код: 1994-0933, maev_iv@rosunimed.ru

Заборовский Андрей Владимирович, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии Российского университета медицины (127006, Российская Федерация, г. Москва, ул. Долгоруковская, 4), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7923-9916>, Researcher ID: Y-3653-2018, SPIN-код: 9592-2405, azabor@mail.ru

Пашковская Анна Эразмовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии Российского университета медицины (127006, Российская Федерация, г. Москва, ул. Долгоруковская, 4), ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-3815-253X>, apashkovskay@mail.ru

Куликов Андрей Валентинович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры биохимии имени академика Т. Т. Берёзова Медицинского института Российской университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы (117198, Российская Федерация, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 8), ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1784-2285>, Scopus ID: 16429463300, avkulikov@inbox.ru

Царегородцев Сергей Вадимович, преподаватель кафедры фармакологии Российского университета медицины (127006, Российская Федерация, г. Москва, ул. Долгоруковская, 4), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0254-0516>, Researcher ID: V-9806-2017, Scopus ID: 58141453700, SPIN-код: 2358-6673, sergiotsar@yandex.ru

**Вклад авторов:**

Д. О. Семиков – критический анализ литературы, написание обзора.
И. В. Маев – идея для написания обзора; критический анализ литературы; написание и редактирование обзора.
А. В. Заборовский – идея для написания обзора; критический анализ литературы; написание и редактирование обзора.
А. Э. Пашковская – критический анализ литературы, написание обзора.
А. В. Куликов – критический анализ литературы, написание обзора.
С. В. Царегородцев – критический анализ литературы, написание обзора.
Все авторы прочитали и одобрили окончательный вариант рукописи.

Submitted 13.11.2025; revised 05.12.2025; accepted 08.12.2025.

About the authors:

Dmitry O. Semikov, Junior Research Assistant, Laboratory of Preclinical and Clinical Trials of Targeted Forms of Pharmaceuticals, Federal Center for Biotechnology and Medicine Advancement, National Research Mordovia State University (68 Bolshevistskaya St., Saransk 430005, Russian Federation), ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-7001-6954>, SPIN-code: 3150-2198, dimaj.semikov@yandex.ru

Igor V. Maev, Dr.Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Propaediatrics of Internal Diseases and Gastroenterology, Russian University of Medicine (4 Dolgorukovskaya St., Moscow 127006, Russian Federation), ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>, Scopus ID: 7006155179, Researcher ID: N-9320-2014, SPIN-code: 1994-0933, maev_iv@rosunimed.ru

Andrey V. Zaborovskiy, Dr.Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Pharmacology, Russian University of Medicine (4 Dolgorukovskaya St., Moscow 127006, Russian Federation), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7923-9916>, Researcher ID: Y-3653-2018, SPIN-code: 9592-2405, azabor@mail.ru

Anna E. Pashkovskaya, Cand.Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Pharmacology, Russian University of Medicine (4 Dolgorukovskaya St., Moscow 127006, Russian Federation), ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-3815-253X>, apashkovskay@mail.ru

Andrey V. Kulikov, Cand.Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Biochemistry named after Academician T.T. Berezov, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (8 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russian Federation), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1784-2285>, Scopus ID: 16429463300, avkulikov@inbox.ru

Sergey V. Tsaregorodtsev, Lecturer, Department of Pharmacology, Russian University of Medicine (4 Dolgorukovskaya St., Moscow 127006, Russian Federation), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0254-0516>, Researcher ID: V-9806-2017, Scopus ID: 58141453700, SPIN-code: 2358-6673, sergiotsar@yandex.ru

Authors' contribution:

Д. О. Семиков – critical literature analysis, writing the review.
И. В. Маев – idea for the review; critical literature analysis; writing and editing the review.
А. В. Заборовский – idea for the review; critical literature analysis; writing and editing the review.
А. Е. Пашковская – critical literature analysis, writing and editing the review.
А. В. Куликов – critical literature analysis, writing and editing the review.
С. В. Царегородцев – critical literature analysis, writing and editing the review.

All authors have read and approved the final manuscript.