

ISSN 2225-6016

# ВЕСТНИК

*Смоленской государственной  
медицинской академии*

*Том 18, №3*

2019



УДК 615.322:615.451.232+616.36-002.1+577.15

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ СОВМЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ  
БЕРБЕРИНА И СИЛИМАРИНА В СОСТАВЕ САМОЭМУЛЬГИРУЮЩЕЙСЯ СИСТЕМЫ  
ДОСТАВКИ С ЦЕЛЬЮ ПОВЫШЕНИЯ ИХ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТИ  
ПРИ ТОКСИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ**

© **Сутько И.П., Шляхтун А.Г., Титко О.В., Янкевич Н.В., Колодко А.В., Телегин П.Г.,  
Зверинский И.В.**

*Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси, Беларусь,  
230030, Гродно, бульвар Ленинского комсомола, 50*

*Резюме*

**Цель.** Разработка самоэмульгирующейся системы доставки с бербериним и силимариним с целью повышения их биодоступности при пероральном применении и оценка ее гепатопротекторной активности *in vivo* при токсическом гепатите, вызванном у крыс введением четыреххлористого углерода.

**Методика.** Исследовали растворимость берберина и силимарина в потенциальных компонентах самоэмульгирующейся системы, учитывая их токсичность, растворяющую способность, смешиваемость, самодиспергируемость. Выбирали комбинации компонентов системы с наименьшим количеством ПАВ, при котором происходило самоэмульгирование. Фармакокинетические параметры берберина и силимарина оценивали после их внутрижелудочного введения крысам в 0,5% крахмальном клейстере и в составе разработанной самоэмульгирующейся композиции. Сравнительный анализ гепатопротекторного действия силимарина и берберина в составе разработанной самоэмульгирующейся системы доставки и в свободном виде проводили на модели токсического гепатита у крыс, вызываемого введением внутривентриально 2 мл/кг массы тела 20%-го (по объему) раствора четыреххлористого углерода на растительном масле дважды в неделю в течение 4 недель.

**Результаты.** Внутривентриальное введение берберина в комбинации с силимариним увеличивало максимальную концентрацию берберина в сыворотке крови и значение площади под фармакокинетической кривой. Введение берберина и силимарина в составе разработанной самоэмульгирующейся композиции способствовало увеличению площади под фармакокинетической кривой и среднего времени удерживания как для силимарина, так и берберина. Установлена большая эффективность препаратов в составе самоэмульгирующейся композиции в стабилизации и уменьшении проницаемости клеточных мембран гепатоцитов, нормализации активности ферментов антиоксидантной системы, в том числе компонентов ее глутатионового звена.

**Заключение.** Анализ полученных результатов позволяет сделать вывод о повышении биодоступности берберина и силимарина при пероральном применении в составе разработанной самоэмульгирующейся композиции, представляющей собою смесь олеиновой кислоты, твин-80, полиэтиленгликоль-400.

*Ключевые слова:* берберин, силимарин, самоэмульгирующаяся система, токсический гепатит, крысы

**EXPERIMENTAL EVALUATION OF BERBERINE AND SILYMARIN EFFICIENCIES  
IN THE SELF-EMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM FOR ENHANCING THEIR  
HEPATOPROTECTIVE ACTIVITIES UNDER TOXIC HEPATITIS**

**Sut'ko I.P., Shlyahtun A.G., Titko O.V., Yankevich N.V., Kolodko A.V., Telegin P.G.,  
Zverinsky I.V.**

*Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus, 50,  
Lenin Komsomol Blvd., 230030, Grodno, Belarus*

### Abstract

**Objective.** Development of a self-emulsifying delivery system with berberine and silymarin in order to increase their bioavailability after oral administration and to evaluate its hepatoprotective activity in vivo under toxic hepatitis induced by carbon tetrachloride in rats.

**Methods.** The solubility of berberine and silymarin in potential components of the self-emulsifying system was investigated, taking into consideration their toxicity, dissolving ability, miscibility and self-dispersibility. The combinations of the components of the system with the smallest content of surfactant exhibiting the ability to self-emulsify were chosen. The pharmacokinetic parameters of berberine and silymarin were evaluated after their intragastric administration to rats in 0.5% starch and in the self-emulsifying composition. A comparative analysis of the hepatoprotective effect of silymarin and berberine in the self-emulsifying delivery system and in the free form was performed on rats with toxic hepatitis induced by i. p. infections of 2 ml/kg 20% (v/v) carbon tetrachloride suspended in vegetable oil twice a week for 4 weeks.

**Results.** The berberine peak plasma concentration and the total area under the plasma concentration-time curve were higher when berberine was administered with silymarin. The berberine and silymarin administration in the composition of the self-emulsifying system contributed to an increase in the area under the pharmacokinetic curve and the mean residence time for both silymarin and berberine. It was established that the administration of silymarin and berberine in the self-emulsifying system to a greater extent stabilized hepatocyte cellular membranes and reduced their permeability, normalized antioxidant enzyme activities, including the components of the glutathione antioxidant system.

**Conclusions.** Analysis of the obtained results allows to conclude that the berberine and silymarin oral bioavailability is increased after the use of self-emulsifying delivery composition, which is a mixture of oleic acid, tween-80, polyethylene glycol-400.

**Keywords:** berberine, silymarin, self-emulsifying system, toxic hepatitis, rats

### Введение

Среди препаратов с гепатопротекторным действием заметную долю составляют препараты на основе растительного сырья, что в значительной степени связано с широким спектром действия биологически активных веществ растений, доступностью их в ценовом отношении.

В настоящее время определенные гепатозащитные свойства установлены у берберина, изохинолинового алкалоида растений сем. *Berberidaceae*, *Papaveraceae*, *Ranunculaceae* и др., хорошо известного своей желчегонной, гиполипидемической и гипогликемической активностью [8, 12]. Показано гепатопротекторное действие берберина при ишемическом и реперфузионном повреждении печени [11], острой гепатотоксичности, вызванной доксорубицином [13] и ацетаминофеном [10]. Экспериментально установлена способность берберина восстанавливать проницаемость цитоплазматической мембраны гепатоцитов и восстанавливать каталитическую активность микросомальных флавин-содержащих монооксигеназ печени при холестазах [1], а также восстанавливать активности как цитохром Р450-зависимых монооксигеназ, так и флавин-содержащих монооксигеназ печени крыс после 70% гепатэктомии [2].

Однако, несмотря на широкий спектр биологической активности и низкую токсичность, применение берберина ограничивается его относительно низкой биодоступностью при пероральном применении [9, 12] из-за плохой растворимости в воде и, как следствие, неполной абсорбции в кишечнике. Кроме того, берберин является субстратом эффлюкс-насоса гликопротеина-Р, что также лимитирует всасывание берберина в желудочно-кишечном тракте [9]. На данный момент известные ингибиторы гликопротеина-Р, применение которых могло бы повысить биодоступность лекарственных веществ (ЛВ), не применяются в клинической практике из-за развития нежелательных побочных реакций. Ингибирующее действие на гликопротеин-Р установлено для силимарина [14], экстракта плодов и семян расторопши пятнистой (*Silybum marianum* L. Gaernt.). Поэтому совместное применение силимарина и берберина должно способствовать повышению биологической доступности последнего.

Кроме того, силимарин, хорошо известен своими гепатопротекторными свойствами, которые обусловлены его антиоксидантной активностью, способностью стимулировать синтез белка и фосфолипидов в поврежденных клетках, влиять на детоксикационные процессы в печени путем ингибирования цитохромов Р450 [7]. Однако недостатком препаратов на основе силимарина, как и

других препаратов растительного происхождения, является низкая эффективность, обусловленная низкой биодоступностью.

В настоящее время разработаны и используются различные пути повышения биологической доступности ЛВ. Среди них особое место занимают так называемые самоэмульгирующиеся системы доставки (СЭС). СЭС определяют как изотропные смеси липидной фазы (масло), одного или нескольких поверхностно активных веществ (ПАВ) и дополнительного растворителя, которые спонтанно эмульгируются в водной среде, в том числе и в среде желудочно-кишечного тракта, с образованием эмульсии или микроэмульсии типа «масло-в-воде» при слабом перемешивании.

Целью работы стала разработка СЭС доставки с берберинном и силимарином с целью повышения их биодоступности при пероральном применении и оценка ее гепатопротекторной активности *in vivo* при токсическом гепатите, вызванном у крыс введением четыреххлористого углерода.

## Методика

Силимарин получали спиртовой экстракцией из семян расторопши пятнистой. Для разработки СЭС с берберинном и силимарином проводили скрининг ее потенциальных компонентов, учитывая их токсичность, опыт использования, растворяющую способность, смешиваемость, самодиспергируемость. Исследовали растворимость берберина и силимарина в различных потенциальных компонентах СЭС. На основании фазовых диаграмм выбрали комбинации компонентов СЭС с наименьшим количеством ПАВ, при котором происходило самоэмульгирование. Полученная в результате СЭС представляла собой смесь олеиновой кислоты, твин-80, полиэтиленгликоль-400 и берберина и силимарина.

Экспериментальные исследования проведены на взрослых крысах-самцах линии Wistar с массой тела на момент включения в исследование 200-220 г, содержащихся в стандартных условиях вивария Института биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси при свободном доступе к воде и пище. Все эксперименты выполнялись в соответствии с этическими нормами обращения с животными, согласно рекомендациям «Всемирного общества защиты животных» и «Европейской конвенции по защите экспериментальных животных».

Исследование фармакокинетики берберина и силимарина в свободном виде и в составе полученной СЭС было проведено на 40 крысах, разделенных на 4 равные группы. Животным внутрижелудочно (в/ж) вводили силимарин (50 мг/кг), берберин (40 мг/кг) в 0,5% крахмальном клейстере, комбинацию силимарина (50 мг/кг) и берберина (40 мг/кг) в 0,5% крахмальном клейстере, либо комбинацию силимарина (50 мг/кг) и берберина (40 мг/кг) в составе СЭС. Через 30, 60, 120, 180 и 240 мин. у животных отбирали образцы крови из надреза кончика хвоста. В крови определяли концентрации силимарина (по силибинину) и берберина.

Анализ количественного содержания берберина и силимарина проводили методами высокоэффективной жидкостной хроматографии. Определение концентраций берберина и силимарина проводили отдельно для каждого соединения, поскольку пока не решен вопрос их определения в одной пробе из-за необходимости использования в этих анализах различных методов пробоподготовки, принципов разделения и способов детектирования. В настоящей работе использованы следующие модификации методов: для определения силимарина – колонка Zorbax SB-C18 (3,6×150,5  $\mu\text{m}$ ), изократическое элюирование смесью ацетонитрил – 0,1% уксусная кислота 70:30, 1 мл/мин, УФ-детектированием на 280 нм, время выхода пика – 5,82 мин.; для определения берберина – колонка Zorbax SB-C18 (3,6x150, 5  $\mu\text{m}$ ), изократическое элюирование смесью ацетонитрил-метанол-20 mM фосфат натрия (pH 4,0) 45:45:10, 0,5 мл/мин, УФ-детектированием на 346 нм, время выхода пика – 7,58 мин.

Для определения берберина к образцу плазмы крови добавляли раствор внутреннего стандарта, канадина, до итоговой концентрации 250 нг/мл. Берберин экстрагировали из плазмы крови крыс диэтиловым эфиром (1:10). После центрифугирования в течение 15 мин. при 5000 g слой органической фазы высушивали досуха в токе азота, сухой остаток растворяли в 100 мкл мобильной фазы и использовали для анализа. Для определения силибинина к образцу плазмы крови добавляли раствор внутреннего стандарта апигенина до итоговой концентрации 250 нг/мл. Проводили депротеинизацию плазмы крови холодным метанолом (1:5). После центрифугирования в течение 15 мин. при 5000 g белковый осадок отбрасывали, супернатант использовали для анализа.

Полученные данные использовали для расчета интегральных параметров фармакокинетики: площадь под кривой «концентрация-время» (AUC), среднее время удерживания (MRT), общего

плазменного клиренса ( $CL/F$ ), максимальной концентрации ( $C_{max}$ ), времени достижения  $C_{max}$  ( $T_{max}$ ). Вычисления проводили с помощью программного комплекса WinSAAM.

Сравнительный анализ гепатопротекторного действия силимарина и берберина в составе разработанной СЭС доставки и в свободном виде при токсическом гепатите был проведен на 40 крысах, разделенных на 4 равные группы. Токсический гепатит у крыс вызывали введением внутрибрюшинно 2 мл/кг массы тела 20%-го (по объему) раствора четыреххлористого углерода ( $CCl_4$ ) на растительном масле дважды в неделю в течение 4 нед. Ежедневно на протяжении всего эксперимента животным вводили в/ж 0,5% крахмальный клейстер, либо комбинацию силимарина (50 мг/кг) и берберина (40 мг/кг) в форме суспензии на 0,5% крахмальном клейстере, либо комбинацию силимарина (50 мг/кг) и берберина (40 мг/кг) в составе разработанной СЭС. Контролем служили животные, получавшие в это же время в/ж эквивалентные количества 0,5% крахмального клейстера. Через сутки после последнего введения препаратов животных декапитировали, брали образцы печени, собирали кровь и получали сыворотку, готовили гомогенаты печени.

О характере и степени выраженности поражения печени судили по активности в сыворотке крови аланин- и аспаратаминотрансфераз (АлАТ и АсАТ),  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ), содержанию триглицеридов, определение которых проводили с использованием соответствующих сертифицированных наборов реагентов.

Оценивали состояние антиоксидантной системы печени. Определяли содержание общих и свободных сульфгидрильных (SH-) групп [5], активность глутатионредуктазы (ГР) [6], глутатионпероксидазы (ГПО), глутатион-S-трансферазы (ГСТ) [5], каталазы [3] и супероксиддисмутазы (СОД) [4]. Величины показателей рассчитывали на 1 мг белка, определяемого по методу Лоури.

Для гистологических исследований образцы печени экспериментальных животных фиксировали по Бродскому и, после проводки в спиртах, заключали в парафин с последующим приготовлением гистологических препаратов.

Данные обработаны с помощью статистического пакета GraphPad Prism с использованием однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) и теста множественного сравнения Tukey. Полученные результаты проверяли на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро-Уилка. Количественные данные представлены в виде среднего арифметического ( $M$ ) и ошибки среднего арифметического ( $\pm m$ ). Различия между сравниваемыми величинами считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования и их обсуждение

Сравнительные фармакокинетические кривые для берберина и силибинина (основного компонента в составе силимарина) при их совместном введении в составе СЭС и в свободном виде представлены на рис. 1, 2.

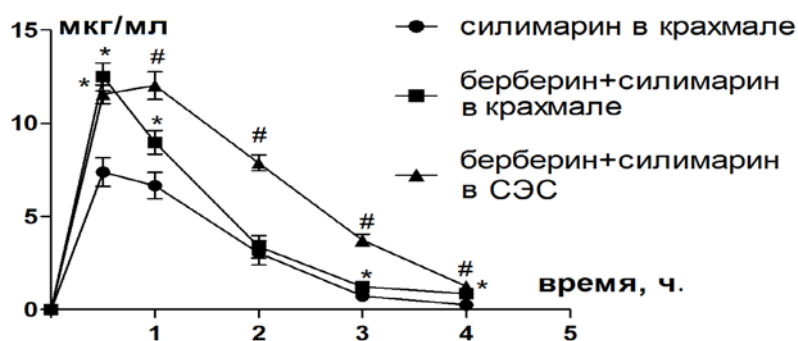


Рис. 1. Динамика концентрации берберина в крови крыс после однократного внутрижелудочного введения берберина в крахмальном клейстере, комбинации берберина и силимарина в крахмальном клейстере, комбинации берберина и силимарина в СЭС. \* – статистически значимые изменения в сравнении с животными, получавшими берберин (или силимарин) в крахмале; # – статистически значимые изменения в сравнении с животными, получавшими берберин и силимарин в крахмале

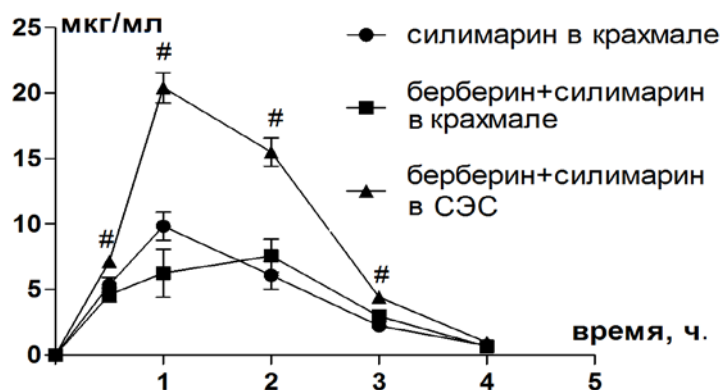


Рис. 2. Динамика концентрации силибинина в крови крыс после однократного внутрижелудочного введения силимарина в крахмальном клейстере, комбинации берберина и силимарина в крахмальном клейстере, комбинации берберина и силимарина в СЭС. \* – статистически значимые изменения в сравнении с животными, получавшими берберин (или силимарин) в крахмале; # – статистически значимые изменения в сравнении с животными, получавшими берберин и силимарин в крахмале

После введения берберина в комбинации с силимарином в крахмальном клейстере увеличивалась величина максимальной концентрации берберина, возрастало значение площади под фармакокинетической кривой, что, вероятно, является следствием ингибирующего эффекта флавоноидов расторопши пятнистой на Р-гликопротеин [19]. Данные результаты согласуются с результатами других исследований, демонстрирующих способность силимарина снижать функциональную активность Р-гликопротеина и возможность повышать биодоступность ЛВ-субстратов гликопротеина-Р при их совместном применении с силимарином [17, 19].

Кроме того, введение берберина и силимарина в составе разработанной СЭС способствовало увеличению площади под фармакокинетической кривой и среднего времени удерживания как для силимарина, так и берберина (табл. 1 и 2).

Таблица 1. Параметры фармакокинетики берберина после его введения в комбинации с силимарином и отдельно

Препараты	$T_{max}$ , мин.	$C_{max}$ , мкг/мл	AUC, мкг/мл·мин	MRT, мин.	CL/F, мг/кг/мкг/мл/мин
Берберин в крахмале	38,51±4,15	7,56±1,51	797,61±56,11	77,85±7,50	0,050±0,003
Берберин + силимарин в крахмале	42,91±5,15	12,54±3,21*	1183,57±109,8*	74,85±6,16	0,034±0,006
Берберин + силимарин в СЭС	49,66±3,31	12,62±2,17*	1775,29±106,4 <sup>#</sup>	104,91±5,11 <sup>#</sup>	0,023±0,003 <sup>#</sup>

Примечание. \* – статистически значимые изменения в сравнении с животными, получавшими берберин (или силимарин) в крахмале; # – статистически значимые изменения в сравнении с животными, получавшими берберин и силимарин в крахмале

Таким образом, полученные данные подтверждают увеличение биодоступности берберина при его применении в комбинации с силимарином, а также указывают на увеличение биодоступности берберина и силимарина в составе разработанной СЭС.

Проведен сравнительный анализ гепатопротекторного действия берберина и силимарина в свободном виде и в составе разработанной СЭС при токсическом гепатите. В качестве гепатотоксиканта использовали  $CCl_4$ , один из наиболее изученных и широко применяемых в экспериментальной токсикологии гепатотропных ядов с хорошо известными механизмами действия [16]. В печени крыс, подвергшихся интоксикации  $CCl_4$  в течение 4 нед., развивались признаки токсического гепатита, которые проявлялись очаговыми некрозами гепатоцитов со значительной диффузной и фокальной лимфоцитарной инфильтрацией. Отмечено наличие крупных вакуолей в гепатоцитах, приводящих к смещению ядра к периферии (рис. 3).

Таблица 2. Параметры фармакокинетики силибинина после его введения в комбинации с берберинином и отдельно

Препараты	T <sub>max</sub> , мин.	C <sub>max</sub> , мкг/мл	AUC, мкг/мл·мин	MRT, мин.	CL/F, мг/кг/мкг/мл/мин
Силимарин в крахмале	56,97±5,15	8,28±2,64	1282,6±112,1	114,02±6,6	0,039±0,003
Берберин + силимарин в крахмале	69,52±3,89*	13,76±2,61*	1284,0±116,8	139,72±8,6*	0,038±0,005
Берберин + силимарин в СЭС	63,52±2,21*	16,13±3,20*	2788,98±145,9 <sup>#</sup>	127,26±7,6*	0,018±0,003 <sup>#</sup>

Примечание. \* – статистически значимые изменения в сравнении с животными, получавшими берберин (или силимарин) в крахмале; # – статистически значимые изменения в сравнении с животными, получавшими берберин и силимарин в крахмале

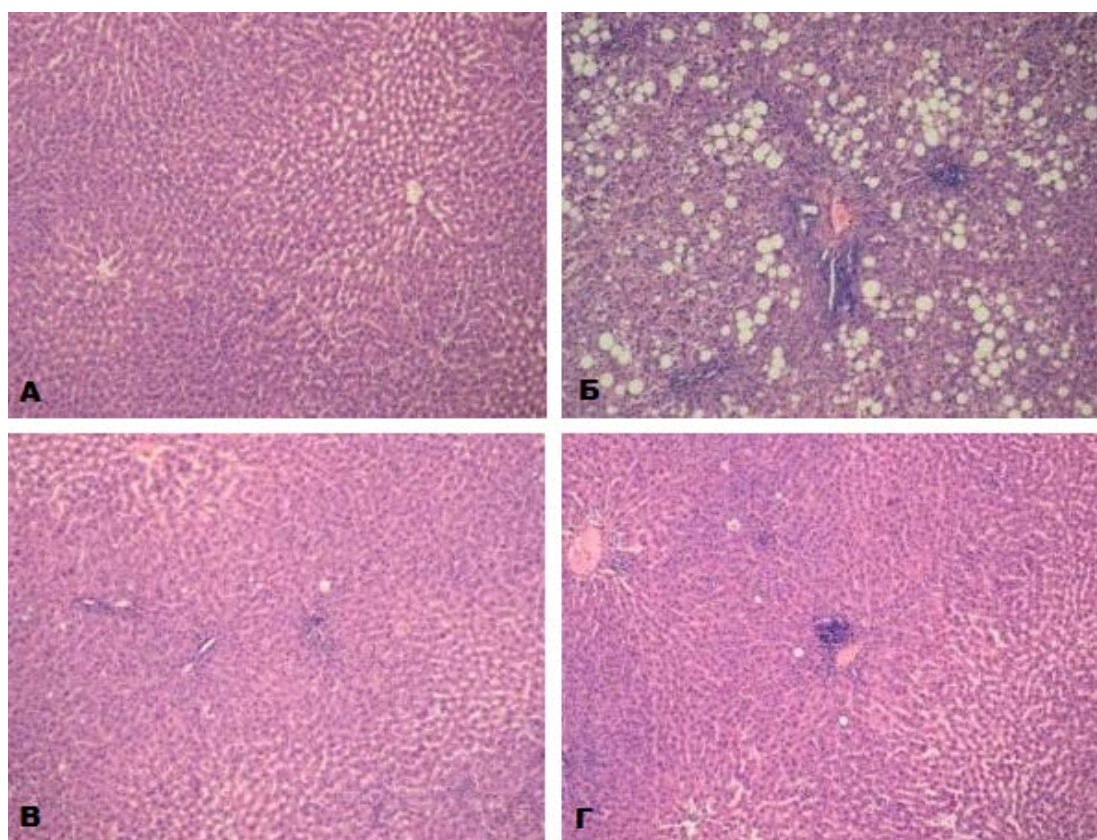


Рис. 3. Гистологическая картина печени у крыс с токсическим гепатитом на фоне введения силимарина и берберина в свободном виде и в составе СЭС (×100). А – Контроль, Б – ССl<sub>4</sub>, В – силимарин+берберин в крахмале + ССl<sub>4</sub>, Г – силимарин+берберин в СЭС + ССl<sub>4</sub>

Структурные изменения печени сопровождались значительными изменениями биохимических показателей крови: развивался цитолитический синдром, в результате чего в крови повышались активности АлАТ и АсАТ соответственно в 4,2 и 3,1 раза; увеличивалась активность ГГТП на 61%; содержание триглицеридов – на 26% относительно контрольных значений (табл. 3). В печени крыс наблюдали дефицит общих SH-групп (их содержание снижалось на 20% относительно контроля) с тенденцией к уменьшению свободной фракции SH-групп, которые, как известно, представлены в основном восстановленным глутатионом. Отмечен дисбаланс в работе ферментативного звена антиоксидантной системы печени: активность каталазы повышалась на 51%, активности СОД и ГР снижались соответственно на 35% и 41% по сравнению с контрольными значениями (табл. 4).

Таблица 3. Влияние силимарина и берберина в свободном виде и в составе СЭС на биохимические показатели в сыворотке крови крыс с токсическим гепатитом

Показатели	Экспериментальные группы			
	Контроль	CCl <sub>4</sub>	силимарин + берберин в крахмале + CCl <sub>4</sub>	силимарин + берберин в СЭС + CCl <sub>4</sub>
АлАТ, Ед/л	58,21±3,60	246,70±41,18*	217,80±31,89*	121,50±16,41 <sup>#</sup>
АсАТ, Ед/л	188,30±14,50	585,20±97,87*	367,50±66,43	270,80±40,71 <sup>#</sup>
ГГТП, Ед/л	9,92±0,89	15,95±1,83*	13,32±1,27	12,02±1,01
ЩФ, Ед/л	466,40±21,69	520,80±45,79	536,30±19,77	537,30±18,29
Триглицериды, ммоль/л	1,89±0,15	2,38±0,09*	1,92±0,08	1,70±0,10 <sup>#</sup>

Примечание. \* – статистически значимые изменения в сравнении с контрольной группой; # – статистически значимые изменения в сравнении с группой «CCl<sub>4</sub>»; & – статистически значимые изменения в сравнении с группой «силимарин + берберин в крахмале + CCl<sub>4</sub>»

Совместное введение берберина и силимарина в крахмальном клейстере способствовало снижению на 37% сывороточной активности АсАТ и на 30% активности каталазы в печени относительно экспериментальных животных без лечения.

Таблица 4. Влияние силимарина и берберина в свободном виде и в составе СЭС на содержание сульфгидрильных групп и активность некоторых ферментов антиоксидантной системы печени крыс с токсическим гепатитом

Показатели	Экспериментальные группы			
	Контроль	CCl <sub>4</sub>	силимарин + берберин в крахмале + CCl <sub>4</sub>	силимарин + берберин в СЭС + CCl <sub>4</sub>
SH-группы общие, нмоль/мг белка	23,82±0,90	19,08±0,59*	24,66±0,69 <sup>#</sup>	28,82±0,65 <sup>&amp;</sup>
SH-группы свободные, нмоль/мг белка	13,67±0,93	11,38±0,95	13,72±0,90	14,85±1,19
ГР, нмоль НАДФН /мин/мг белка	51,02±2,51	30,23±1,17*	33,09±1,32 <sup>*</sup>	44,41±2,45 <sup>#</sup>
ГСТ, нмоль ХДНБ/мин/мг белка	288,9±7,48	241,6±16,28	267,6±7,75	268,3±6,14
ГПО, мкмоль GSH/мин/мг белка	49,28±5,32	48,41±4,09	52,50±5,16	54,97±7,10
Каталаза, мкмоль H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> / мг белка	188,90±6,18	285,80±15,48*	200,50±7,53 <sup>#</sup>	182,30±10,10 <sup>#</sup>
СОД, Ед/мг белка	15,24±0,94	9,94±0,74*	10,09±0,85 <sup>*</sup>	12,37±1,07

Примечание. \* – статистически значимые изменения в сравнении с контрольной группой; # – статистически значимые изменения в сравнении с группой «CCl<sub>4</sub>»; & – статистически значимые изменения в сравнении с группой «силимарин + берберин в крахмале + CCl<sub>4</sub>»

Гепатопротекторное действие силимарина и берберина в составе разработанной СЭС доставки было более эффективным: активности АлАТ и АсАТ в сыворотке крови снижались соответственно на 51% и 54% относительно их значений в экспериментальной группе животных, не получавших препараты, и статистически достоверно не отличались от уровня контроля (табл. 3); в печени повышалось содержание сульфгидрильных групп по сравнению с величиной показателя у животных, получавших берберин и силимарин в крахмальном клейстере; нормализовывалась активность СОД (повышалась на 24% относительно животных, не получавших лечения) и ГР (увеличивалась на 47% по сравнению с ее уровнем у крыс без лечения) (табл. 4).

Выявленные изменения биохимических показателей, характеризующие функциональное состояние печени при субхронической интоксикации CCl<sub>4</sub>, были подтверждены данными гистологического исследования ткани печени крыс (рис.). Введение силимарина и берберина в свободном виде на фоне интоксикации крыс CCl<sub>4</sub> способствовало уменьшению количества некрозов в ткани печени, однако диффузная и фокальная лимфоцитарная инфильтрация также



отмечалась у 100% животных группы. Введение силимарина и берберина в составе разработанной СЭС приводило к более выраженной нормализации гистологической картины печени по сравнению с группой животных, получавших комбинацию силимарина и берберина в свободном виде. Так, отмечено снижение степени вакуолизации цитоплазмы гепатоцитов и уменьшение числа очагов некроза и лимфоцитарной инфильтрации.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о большей гепатопротекторной активности берберина и силимарина в составе разработанной СЭС в сравнении с их действием в свободном виде, что связано с повышением биологической доступности препаратов в составе СЭС за счет повышения их растворимости и улучшения абсорбции в кишечнике [9, 13]. Кроме того, включение силимарина в капли масла в СЭС уменьшает степень его прямого контакта со слизистой ЖКТ и тем самым позволяет снизить риск побочных эффектов со стороны ЖКТ, которые встречаются с частотой 2-10% [8].

## Выводы

1. Самозмульгирующая система, представляющая собою смесь олеиновой кислоты, твин-80, полиэтиленгликоль-400, повышает биодоступность берберина и силимарина при пероральном применении.
2. Применение самозмульгирующей системы с бербериним и силимарином на фоне токсического поражения печени тетрахлорметаном сопровождается более выраженной, чем под влиянием берберина и силимарина в свободном виде, стабилизацией и уменьшением проницаемости клеточных мембран гепатоцитов, нормализацией активности ферментов антиоксидантной системы, в том числе компонентов ее глутатионового звена.

## Литература (references)

1. Зверинский И.В., Мельниченко Н.Г., Поплавский В.А. и др. Влияние берберина на функциональное состояние печени крыс после перевязки общего желчного протока // Биомедицинская химия. – 2013. – Т.59, №1. – С. 90-96. [Zverinskij I.V., Mel'nichenko N.G., Poplavskij V.A. i dr. *Biomedicinskaja Himija*. Biomedical Chemistry. – 2013. – V.59, N1. – P. 90-96. (in Russian)]
2. Зверинский И.В., Зверинская Н.Г., Сутько И.П. и др. Влияние берберина на восстановление активности ферментов биотрансформации ксенобиотиков печени крыс после частичной гепатэктомии // Биомедицинская химия. – 2015. – Т.61, №3. – С. 381-383. [Zverinskij I.V., Zverinskaja N.G., Sutsko I.P. i dr. *Biomedicinskaja Himija*. Biomedical Chemistry. – 2015. – V.61, N3. – P. 381-383. (in Russian)]
3. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы // Лабораторное дело. – 1988. – №1. – С. 16-19. [Koroljuk M.A., Ivanova L.I., Majorova I.G., Tokarev V.E. *Laboratornoe delo*. Laboratory work. – 1988. – N1. – P. 16-19 (in Russian)].
4. Сирота Т.В. Использование нитросинего тетразолия в реакции автоокисления адреналина для определения активности супероксиддисмутазы // Биомедицинская химия. – 2013. – Т.59, №4. – С. 399-410. [Sirota T.V. *Biomedicinskaja Himija*. Biomedical Chemistry. – 2013. – V.59, N4. – P. 399-410. (in Russian)]
5. Барковский Е.В., Бокуть С.Б., Бородинский А.Н. и др. Современные проблемы биохимии. Методы исследования / Под ред. А.А. Чиркина. – Минск: Вышэйшая школа, 2013. – 491 с. [Barkovskij E.V., Bokut' S.B., Borodinskij A.N. i dr. *Sovremennye problemy biohimii. Metody issledovaniya / Pod red. A.A. Chirkina*. Modern problems of biochemistry. Research methods. – Minsk: Higher School, 2013. – 491 p. (in Russian)]
6. Carlberg I., Mannervick B. Glutathione reductase // *Methods in Enzymology*. – 1985. – V.113. – P. 484-490.
7. Federico A., Dallio M., Loguercio C. Silymarin/silybin and chronic liver disease: a marriage of many years // *Molecules*. – 2017. – V.22, N2. – P. 191-217.
8. Imenshahidi M., Hosseinzadeh H. Berberine and barberry (*Berberis vulgaris*): A clinical review // *Phytotherapy Research*. – 2019. – V.33, N3. – P. 504-523.
9. Liu C.S., Zheng Y.R., Zhang Y.F., Long X.Y. Research progress on berberine with a special focus on its oral bioavailability // *Fitoterapia*. – 2016. – V.109. – P. 274-282.
10. Mehrzadi S., Fatemi I., Esmaeilzadeh M. et al. Hepatoprotective effect of berberine against methotrexate induced liver toxicity in rats // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. – 2018. – V.97. – P. 233-239.
11. Sheng M., Zhou Y., Yu W. et al. Protective effect of berberine pretreatment in hepatic ischemia/reperfusion injury of rat // *Transplantation Proceedings*. – 2015. – V.47, N2. – P. 275-282.

12. Wang K., Feng X., Chai L. et al. The metabolism of berberine and its contribution to the pharmacological effects // Drug Metabolism Reviews. – 2017. – V.49, N2. – P.139-157.
13. Zhao X., Zhang J., Tong N. et al. Protective effects of berberine on doxorubicin-induced hepatotoxicity in mice // Biological & Pharmaceutical Bulletin. – 2012. – V.35, N5. – P. 796-800.
14. Zhou S., Lim L.Y., Chowbay B. Herbal modulation of P-glycoprotein // Drug Metabolism Reviews. – 2004. – V.36, N1. – P. 57-104.

### **Информация об авторах**

*Сутько Ирина Петровна* – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отраслевой лаборатории биологически активных веществ ГП «Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси». E-mail: irina\_sutsko@list.ru

*Шляхтун Алексей Генрихович* – заведующий отраслевой лабораторией биологически активных веществ ГП «Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси». E-mail: a.shlyahntun@gmail.com

*Титко Оксана Викторовна* – младший научный сотрудник отдела витаминологии и нутрицевтики ГП «Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси». E-mail: o.titko@mail.ru

*Янкевич Надежда Викторовна* – научный сотрудник отраслевой лаборатории биологически активных веществ ГП «Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси». E-mail: aurgika83@tut.by

*Колодко Анастасия Васильевна* – младший научный сотрудник отдела проблем регуляции метаболизма ГП «Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси». E-mail: asKamatyulkoz@mail.ru

*Телегин Павел Геннадьевич* – младший научный сотрудник отраслевой лаборатории биологически активных веществ ГП «Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси». E-mail: telegin@tut.by

*Зверинский Игорь Владимирович* – кандидат биологических наук, заведующий отделом биотехнологии природных биологически активных соединений ГП «Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси». E-mail: zverinsky@tut.by