

УДК 616.36.-08:652

<https://doi.org/10.33619/2414-2948/123/45>

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ИЗУЧЕНИЮ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНЫХ СРЕДСТВ И ИХ РОЛИ В ПАТОФИЗИОЛОГИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ: ОБЗОР АКТУАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

©**Богатырева М. М.**, ORCID: 0000-0002-5313-9917, SPIN-код: 6855-9949,

Азиатский международный университет им. С. Тентишиева,

г. Кант, Кыргызстан, marina_09_2016@mail.ru

©**Харсанова А. С.**, ORCID: 0009-0006-4971-6722, Азиатский международный университет им. С. Тентишиева, г. Кант, Кыргызстан, amina.harsanova@gmail.com

©**Калугина О. П.**, ORCID: 0009-0001-4669-3223, SPIN-код: 9086-7680,

канд. мед. наук, Кыргызско-Российский славянский университет,

г. Бишкек, Кыргызстан, o.p.kalugina@krsu.kg

©**Ажиматова М. Р.**, ORCID: 0000-0001-9968-9028, SPIN-код: 2274-7210,

канд. мед. наук, Кыргызско-Российский славянский университет,

г. Бишкек, Кыргызстан, merimazhimatova@mail.ru

MODERN APPROACHES TO THE STUDY OF HEPATOPROTECTIVE AGENTS AND THEIR ROLE IN THE PATHOPHYSIOLOGY OF LIVER DISEASES: A REVIEW OF CURRENT RESEARCH

©**Bogatyreva M.**, ORCID: 0000-0002-5313-9917, Asian International University named after S. Tentishev, Kant, Kyrgyzstan, marina_09_2016@mail.ru

©**Kharsanova A.**, ORCID: 0009-0006-4971-6722, Asian International University named after S. Tentishev, Kant, Kyrgyzstan, amina.harsanova@gmail.com

©**Kalugina O.**, ORCID: 0009-0001-4669-3223, SPIN-код: 9086-7680, Ph.D., Kyrgyz-Russian Slavic University, Bishkek, Kyrgyzstan, o.p.kalugina@krsu.kg

©**Azhimatova M.**, ORCID: 0000-0001-9968-9028, SPIN-код: 2274-7210, Ph.D., Kyrgyz-Russian Slavic University, Bishkek, Kyrgyzstan, merimazhimatova@mail.ru

Аннотация. Печень – один из важнейших органов организма, играющий основополагающую роль в регуляции различных процессов, среди которых важнейшую роль играют метаболизм, секреция, депонирование и детоксикация эндогенных и экзогенных веществ. В связи с этими функциями заболевания печени продолжают оставаться одной из основных угроз общественному здоровью и представляют собой серьёзную проблему во всём мире. Несмотря на огромные достижения современной медицины, не существует абсолютно эффективных препаратов, стимулирующих функцию печени, обеспечивающих полную защиту органа или способствующих регенерации печёночных клеток. В связи с этим активно изучаются гепатопротекторные препараты, имеющие потенциал для восстановления работы печени и защиты гепатоцитов. Обзор включает широкий спектр современных гепатопротекторов и антихолестатических средств, таких как N-ацетилцистеин, глицирризиновая кислота, полиенфосфатидилхолин, бициклол, силимарин, урсодезоксихолевая кислота, S-аденозилметионин и холестирамин. Также рассмотрены перспективные природные соединения — флавоноиды, полисахарида, алкалоиды, сапонины и лигнаны, показывающие антиоксидантную, противовоспалительную и гепатозащитную активность. Представлены итоги клинических и экспериментальных исследований, подчеркивающие результативность ряда веществ и потребность дальнейших качественных исследований для внедрения их в клиническую практику.

Abstract. The liver is one of the most vital organs of the human body, playing a fundamental role in regulating numerous physiological processes, including metabolism, secretion, storage, and detoxification of endogenous and exogenous substances. Due to these essential functions, liver diseases remain a major public health concern and a significant global medical problem. Despite substantial advances in modern medicine, no fully effective pharmacological agents currently exist that can reliably stimulate liver function, provide complete organ protection, or promote full regeneration of hepatocytes. Consequently, hepatoprotective agents with the potential to restore liver function and protect hepatocytes are being actively studied. This review encompasses a wide range of modern hepatoprotective and anticholestatic agents, including N-acetylcysteine, glycyrrhizic acid, polyene phosphatidylcholine, bicyclol, silymarin, ursodeoxycholic acid, S-adenosylmethionine, and cholestyramine. Promising natural compounds — flavonoids, polysaccharides, alkaloids, saponins, and lignans — which demonstrate antioxidant, anti-inflammatory, and hepatoprotective activity, are also discussed. The review summarizes findings from clinical and experimental studies, highlighting the efficacy of several substances and emphasizing the need for further high-quality research before their widespread implementation in clinical practice.

Ключевые слова: гепатоциты, печень, гепатопротекторы, метаболизм, рецепторы.

Keywords: hepatocytes, liver, hepatoprotectors, metabolism, receptors.

Печень – один из важнейших органов организма. Она играет основополагающую роль в регуляции различных физиологических процессов, а её деятельность связана с различными жизненно важными функциями, такими как обмен веществ, секреция и накопление. Её способность обезвреживать эндогенные и экзогенные вещества организмов, а также синтезировать полезные вещества, изучается многими исследователями с 1970-х годов [1-4].

Печень также участвует в биохимических процессах роста, обеспечения организма питательными веществами, выработки энергии, метаболизме и синтезе различных веществ. Кроме того, она участвует в метаболизме углеводов и жиров, секреции желчи и хранении витаминов [5].

Из-за всех этих функций заболевания печени продолжают оставаться одной из основных угроз общественному здоровью и представляют собой проблему во всем мире [6].

Заболевание печени — это термин, который обозначает повреждение клеток, тканей, структуры или функции печени, и это повреждение может быть вызвано биологическими факторами (бактерии, вирусы и паразиты) и аутоиммунными заболеваниями (иммунный гепатит, первичный билиарный цирроз), а также действием различных химических веществ, таких как некоторые лекарства (высокие дозы парацетамола (PCM) и противотуберкулезные препараты), токсичные соединения (четыреххлористый углерод (CCl₄), тиоацетамид, диметилнитрозамин (DMN), D-галактозамин/липополисахарид (GaN/LPS), и, несомненно, чрезмерным употреблением алкоголя [7-9].

Несмотря на огромные достижения современной медицины, не существует абсолютно эффективных препаратов, стимулирующих функцию печени, обеспечивающих полную защиту органа или способствующих регенерации печеночных клеток [10].

Цель исследования: проанализировать современные данные научной литературы о механизмах действия, клинической эффективности и безопасности гепатопротекторов и сопутствующих препаратов для эффективной стимуляции печеночной регенерации.

Настоящее исследование выполнено в формате обзора научной литературы. Поиск и анализ публикаций проводился в период с января по август 2025 года.

Гепатопротекторные препараты – это препараты, способные улучшать функцию печени, способствовать регенерации клеток печени и/или усиливать детоксикацию печени. Единого понимания их классификации не существует. В зависимости от механизма действия их можно условно разделить на препараты для детоксикации, противовоспалительные препараты, средства для защиты мембран гепатоцитов, антиоксидантные и другие препараты.

N-ацетилцистеин и глутатион. N-ацетилцистеин (NAC) является N-ацетилированным производным L-цистеина (L-Cys) и предшественником глутатиона (GSH) и обладает фармакологическими эффектами антиоксидантного, противовоспалительного, расширяющего микрососуды и защищающего молекулы ДНК [11].

В наблюдательном исследовании из Эдинбурга было заявлено, что внутривенный N-ацетилцистеин столь же эффективен, как цистеамин и метионин, и не имеет побочных эффектов. С тех пор N-ацетилцистеин был принят в качестве антидота при передозировке ацетаминофена (АПАР) как внутривенно, так и перорально. Кроме того, N-ацетилцистеин также может применяться при повреждении печени, вызванном другими препаратами. В исследовании Chiew A. L., Gluud C., Brok J., Buckley N. A. «Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdose», N-ацетилцистеин вместе с преднизолоном при использовании в случаях тяжелого идиосинкритического лекарственного поражения печени (ЛПП), вызванного фупиртином (центральнодействующим неопиоидным анальгетиком), показал значительное улучшение АЛТ, АСТ и МНО в течение двух недель по сравнению с теми, кто не лечился N-ацетилцистеином [12].

Кроме того, сообщается, что N-ацетилцистеин полезен для ингибиторов тирозинкиназы и острого повреждения печени, вызванного норфлоксацином. Как показано в проспективном контролируемом исследовании американской исследовательской группы острой печеночной недостаточности (ОПН), которое проводилось в 24 медицинских центрах в течение 8 лет у 173 пациентов с ОПН, вызванной не-N-ацетил-пара-аминофенолом, N-ацетилцистеин может улучшить выживаемость пациентов, которые находились на ранней стадии ОПН, связанной с ЛПП, и не подвергались трансплантации печени [13].

Хотя анализ логистической регрессии в их исследовании не показал значимых результатов, использование N-ацетилцистеина, по-видимому, было связано с улучшением выживаемости без трансплантации [14].

Однако рандомизированное контролируемое исследование лечения детей с ОПН, вызванной не-N-ацетил-пара-аминофенолом, не подтвердило терапевтическую роль N-ацетил-пара-аминофенолом, поэтому N-ацетил-пара-аминофенолом не рекомендуется для лечения детей с ОПН, вызванной не-АПАР-препаратами, особенно детей младше 2 лет [15].

Другими словами, N-ацетил-пара-аминофенолом был推薦ован для применения у пациентов с ранней ОПН, но не был推薦ован детям [16].

Глицирризиновой кислоты. Глицирризиновая кислота, извлекаемая из корней растения Glycyrrhiza glabra, представляет собой тритерпеноидное соединение, также известное как глицирризин из-за своего сладкого вкуса. Она гидролизуется in vivo глюкуронидазой до глюкуроновой и глицирризиновой кислот. В настоящее время препараты глицирризиновой кислоты широко используются для лечения ЛПП в клинических условиях по всему миру, в основном в виде таблеток сложного глицирризина, изоглицирризинат магния (MgIG) и других препаратов. Она играет антиоксидантную, противовоспалительную и гормоноподобную роль в лечении ЛПП и защищает печень от воспалительного повреждения. В Китае провели многоцентровое, рандомизированное исследование, о положительном влиянии изоглицирризинат магния при лечении хронического заболевания печени (ХЗП) с повышенным уровнем АЛТ среди 412 пациентов, включая ЛПП [17].

Результаты показали, что изоглицирризинат магния может значительно снизить уровни АЛТ и АСТ у пациентов, а общий эффективный уровень был высоким (72,22%, 73,53%). Между тем, не было явного рецидива после отмены, а частота побочных реакций была низкой (1,85%, 1,18%). В 2015 году изоглицирризинат магния был одобрен Управлением по контролю за продуктами и лекарствами Китая (CFDA) для лечения острого ЛПП, включая модели острого гепатоцеллюлярного повреждения и смешанного повреждения печени со значительно повышенным уровнем сывороточной АЛТ. Затем провели рандомизированное, двойное слепое, многодозовое, контролируемое активным препаратом, многоцентровое исследование II фазы с участием 174 пациентов для оценки безопасности и эффективности изоглицирризината магния по сравнению с тиопронином, стандартной терапией для ЛПП в Китае, действие которого было аналогично N-ацетилцистеина [17].

Было показано, что как низкая, так и высокая доза изоглицирризината магния снижали уровень АЛТ даже на ранней стадии введения исследуемого препарата. По сравнению с тиопронином (61,02%), доли нормализации АЛТ на 4-й неделе были значительно больше при низкой дозе изоглицирризината магния (84,75%) и высокой дозе изоглицирризината магния (85,71%) соответственно [18].

При III фазе клинического исследования изоглицирризината магния при лечении острого лекарственного поражения печени, вызванного противоопухолевыми препаратами [19].

В общей сложности 55 пациентов с противоопухолевым ЛПП получали лечение изоглицирризинатом магния или тиопронином в течение 2 недель соответственно. Результаты показали, что после 1 недели лечения общий показатель эффективности в группе изоглицирризината магния был значительно выше, чем в группе положительного контроля. После 2 недель лечения показатель нормализации АЛТ и АСТ в группе изоглицирризината магния был значительно выше, чем в группе тиопронина, однако уровень билирубина не отмечался. Статистически значимой разницы в частоте побочных реакций между двумя группами не наблюдалось.

Полиенфосфатидилхолин. Полиенфосфатидилхолин очищается из фосфолипидов, которые извлекаются из соевых бобов. Составляя около 52%, диацилфосфолипидхолин (DLPC) является основным активным ингредиентом [20].

Он может обеспечить эндогенные фосфолипиды для восстановления поврежденных мембран клеток и органелл печени, чтобы восстановить функцию мембранны и повысить текучесть и стабильность клеточной мембранны, что защищает от заболеваний печени, вызванных различными факторами [21].

Частота рецидивов АЛТ при лечении полиенфосфатидилхолином при ЛПП была такой же, как и изоглицирризинатом магния (34,97%), посредством повторного анализа одноцентрового ретроспективного когортного исследования. Одноцентровое клиническое исследование с участием 78 пациентов с противотуберкулезным ЛПП показало, что полиенфосфатидилхолин значительно повышает уровни гем-оксигеназы-1 (ГО-1) и супероксиддисмутазы (СОД) в сыворотке крови и, таким образом, снижает реакции окислительного стресса [21].

Более того, полиенфосфатидилхолин часто использовался в качестве контрольного или комбинированного препарата во многих клинических исследованиях ЛПП, демонстрируя надежную эффективность в лечении ЛПП. Хотя до сих пор полиенфосфатидилхолин широко применяется в некоторых странах, он имеет потенциальную клиническую ценность и, как ожидается, будет изучаться в более качественных клинических исследованиях в будущем.

Бициклол. Бициклол (4, 40-диметокси-5, 6, 50, 60-диметилендиокси-2, 20-дикарбоксилат бифенил) является первым новым химическим препаратом, независимо разработанным и используемым для лечения воспалительного поражения печени [22].

Он был рекомендован клиническими рекомендациями российских врачей для лечения ЛПП. Его фармакологическая активность в основном заключается в ингибиции экспрессии и активности NF-κB, IL-1 β , IL-18, TNF- α , TGF- β 1 и других воспалительных регуляторных факторов, вызванных повреждением печени, а также продукции активных форм кислорода (ROS) и оксида азота (NO), что снижает потребление антиоксидантов. Многие клинические исследования показали, что бициклол продемонстрировал хороший защитный эффект на печень во время острых и хронических поражений печени, вызванных различными химическими ядами, спиртами и другими агентами [23, 25].

Найционг В. и др. провели многоцентровое и рандомизированное контролируемое исследование 168 пациентов, чтобы изучить эффективность и безопасность перорального бициклола в сравнении с полиенфосфатидилхолином при лечении поражения печени, вызванного статинами. После 2 и 4 недель лечения снижение АЛТ в группе бициклола (25 мг три раза в день) было значительно выше, чем в группе полиенфосфатидилхолина (456 мг три раза в день), и не было значительной разницы в частоте побочных реакций между двумя группами [24].

Так исследование, проведённое Li F., подтверждает, что бициклол эффективен при противонейропатическом ЛПП и противопсориатическом ЛПП [26].

Для предоставления достаточных доказательств его эффективности необходимы дополнительные клинические исследования.

Силимарин. Силимарин — это флавоноид, впервые выделенный в 1968 году из экстракта семян расторопши пятнистой, который в основном представляет собой смесь флавонолов, полученных из лигнина, включая силибин, силидианин, силихристин и изосилибин, причем силибин является наиболее активным компонентом [27].

Такие препараты могут поддерживать текучесть мембранны клеток печени посредством противодействия перекисному окислению липидов и повышать устойчивость мембранны клеток печени к различным факторам повреждения, защищая тем самым от лекарственно-индукционного поражения печени. Клинические данные 2000 пациентов с поражением печени, вызванным поганкой за 20 лет, и обнаружили, что силимарин может значительно снизить уровень смертности пациентов с отравлением поганкой (5,8%), в то время как у тех, кто не использовал силимарин, он достигал 14,1% [28].

Кроме того, данное исследование подтверждает, что раннее назначение силимарина может улучшить клинический исход у детей с отравлением поганкой [28].

Помимо лечения поражения печени, вызванного токсическими веществами, что более важно, существуют также клинические исследования указывающие на его потенциал для лечения ЛПП. Так Маржами М. и др. изучали эффективность и переносимость силимарина и урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) при гипертрансаминаземии, вызванной 46 противосудорожными препаратами [29].

Результаты показали, что после 1 месяца лечения силимарином изменения АЛТ были значительно лучше, чем в группе УДХК, без очевидных побочных эффектов и что силибин сам по себе улучшает функцию печени у пациентов с ЛПП. Однако в то же время некоторые исследования ставят под сомнение его терапевтическую эффективность. Так в Иране было проведено рандомизированное двойное слепое клиническое исследование, в котором участвовало 55 случаев поражения печени, вызванного противотуберкулезными препаратами [29].

Исследование касалось тяжести поражения печени, продолжительности, необходимой для нормализации функции печени, пребывание в больнице и побочные эффекты. По его итогам статистически значимой разницы между группами силимарина и плацебо получено не было. Силимарин является безопасным растительным лекарственным средством, однако он не эффективен при лечении гепатотоксичности противотуберкулезных препаратов.

Антихолестатические препараты. Сообщалось о том, что многие лекарственные препараты вызывают повреждение желчных протоков, которое в основном затрагивает желчный эпителий междольковых протоков, вызывая воспалительную реакцию, направленную на холангиоциты. Холестатическое и смешанное холестатическое и гепатоцеллюлярное повреждение являются двумя наиболее тяжелыми проявлениями лекарственно-индукционного заболевания печени (ЛИЗП). Появляется все больше доказательств того, что лекарственные препараты, выделяемые печенью в желчь, являются основными кандидатами на развитие холестатического заболевания печени у предрасположенных пациентов. Многие препараты нацелены на билиарный эпителий и приводят к «лекарственной холангиопатии» и «синдрому исчезающих желчных протоков» (VBDS), характеризующемуся потерей желчных протоков >50% из-за воспалительной реакции и некроза эпителия внутридольковых желчных протоков [30].

В большинстве случаев лекарственного холестаза разрешается с отменой вызывающего его лекарства и не развивается хроническое заболевание печени. Однако персистирующий холестаз и гипербилирубинемия приводят к хроническому холестазу или циррозу, что часто указывает на плохой прогноз. В связи с этим биопсия печени особенно важна для дифференциальной диагностики и лечения лекарственного холестаза. Таким образом, лечение холестаза или повреждения желчных протоков особенно важно при лечении ЛПП [31].

Урсодезоксихолевая кислота. УДХК, природная гидрофильная желчная кислота, основным механизмом действия которой является снижение индекса насыщения желчи холестерином и подавление всасывания холестерина в кишечнике, обладает различными гепатопротекторными свойствами, такими как защитное – на клетки, антиапоптозное, иммуномодулирующее и желчегонное действие. Это единственный препарат, одобренный FDA для лечения первичного билиарного холангита (ПБХ), и он также успешно применялся при различных холестатических заболеваниях печени. В руководствах Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) и Азиатско-Тихоокеанской ассоциации по изучению печени (APASL) указано, что он широко используется при ЛПП с холестазом, хотя клинических доказательств пока недостаточно, а терапевтический эффект требует дальнейшего изучения [32, 33].

Изучалась гепатопротекторная эффективность УДХК у пациентов с ЛПП, инфицированных туберкулезом или нетуберкулезными микобактериями [34]. Результаты показали, что у всех пациентов, получавших УДХК, наблюдалось рентгенологическое и клиническое улучшение без побочных эффектов. Ретроспективно показало, что УДХК может ускорить восстановление общий билирубин, прямой билирубин, желчной кислоты и ГГТ у пациентов со средней и тяжелой ЛПП, при этом требуется непрерывное лечение в течение более 2 недель. Также изучили влияние УДХК у нескольких пациентов с ЛПП и обнаружили, что УДХК не улучшила время нормализации или частоту разрешения по сравнению с терапией без УДХК. Кроме того, время восстановления в группе лечения УДХК было еще больше. [34, 35] В нем отмечается, что УДХК, по-видимому, обладает некоторыми полезными свойствами при лечении ЛПП. Однако дизайн опубликованных исследований не позволяет сделать однозначный вывод об эффективности УДХК при ЛПП.

S-аденозилметионин. S-аденозилметионин является активной формой метионина в организме. Он образуется из субстрата L-метионина и АТФ, катализируемого S-аденозилметионинсингтетазой. Благодаря трансформации метильных, серных и аминопропильных групп, S-аденозилметионин участвует в детоксикации метаболизма желчных кислот и образовании глутатиона, улучшает текучесть клеточных мембран, способствует синтезу и секреции желчных кислот во многих аспектах и предотвращает повреждение клеток печени и некроз. Еще в 1990 году S-аденозилметионин считался эффективным средством для лечения внутрипеченочного холестаза, вызванного лекарственными средствами, включая эстроген, тауролитохолат, хлорпромазин и т. д. Он может облегчить симптом зуда и восстановить общий билирубин сыворотки и сывороточную ЩФ до нормы. Проведенное Perlmutrov Y. и соавт. исследование, в котором приняли участие 105 пациентов с ЛПП и холестазом (вызванным иммунодепрессантами), получающие S-аденозилметионин в качестве гепатопротектора против ЛПП, вызванного иммунодепрессантами в результате показали, что уровни АЛТ, АСТ, общего билирубина, ЩФ и ГГТ значительно снизились после лечения S-аденозилметионин, а симптомы внутрипеченочного холестаза, такие как зуд, усталость и желтуха, улучшились [36].

Наблюдательная программа Noureddin M., Sander-Struckmeier S. И др. показала, что S-аденозилметионин значительно снизил АЛТ и АСТ у пациентов с поражением печени, вызванным химиотерапией, после 2 недель лечения [37].

В частности, наблюдение за 50 онкологическими пациентами, у которых развилась гепатотоксичность, вызванная противораковой химиотерапией, продемонстрировало, что уровни АСТ, АЛТ и ЛДГ снижаются через одну или две недели лечения S-аденозилметионином [37]. Эти результаты наглядно продемонстрировали защитный эффект S-аденозилметионин при гепатотоксичности, вызванной противораковой химиотерапией [38].

Холестирамин. Холестирамин, также известный как калленамин, представляет собой неабсорбируемую стирольную анионообменную смолу. После приема внутрь он связывается с кишечной холевой кислотой, препятствуя реабсорбции холевой кислоты и увеличивая выведение холевой кислоты в 3–15 раз по сравнению с нормой [39]. В клинической практике холестирамин часто использовался для облегчения симптомов зуда кожи у пациентов с холестазом. В качестве специфической терапии руководства EASL и APASL рекомендовали использовать введение холестирамина для уменьшения течения гепатотоксичности, вызванной очень избранными препаратами, такими как лефлуномид и тербинафин [40]. В печени лефлуномид является субстратом печеночных микросомальных ферментов CYP2C9, CYP3A4 и CYP2A1. Препараты, которые оказывают индуцирующее или ингибирующее действие на эти микросомальные ферменты печени, несут риск неблагоприятного лекарственного взаимодействия с лефлуномидом. Поскольку активный метаболит лефлуномида обнаруживается в плазме в течение двух лет после отмены препарата, необходимо назначить холестирамин для улучшения выведения из организма до тех пор, пока уровни лефлуномида в плазме не станут неопределяемыми. Холестирамин, принимаемый перорально в дозе 8 г 3 раза в день в течение 24 часов, снижает концентрацию лефлуномида в плазме примерно на 40% через 24 часа и на 65% через 48 часов [41]. В систематическом обзоре обобщен предлагаемый алгоритм вымывания желчных кислот с помощью холестирамина при токсичности лефлуномида, который может послужить справочным материалом для клинической практики.

Помимо гепатопротекторов и антихолестатиков существуют некоторые специфические препараты, играющие важную роль в лечении ЛПП. Например, L-карнитин применялся при поражении печени, вызванном 3-кето-вальпроевой кислотой (ВПК) [42].

Антикоагулянты, такие как низкомолекулярные гепарины и дефибротид, применялись при синдроме синусоидальной обструкции (СОС)/печеночной веноокклюзионной болезни (ПВБ). L-карнитин является витаминоподобным производным аминокислоты, в основном получаемым из ежедневного рациона, особенно из красного мяса и молочных продуктов. Он играет ключевую роль в физиологическом метаболизме, включая содействие транспорту длинноцепочечных жирных кислот, предотвращение накопления ацетил-КоА в митохондриях и, таким образом, содействие β -окислению жирных кислот, которые в дальнейшем широко используются в продуктах для снижения веса. В своём исследовании Bohan T. R. и соавт., проведённом, на 92 пациента с фатальной гепатотоксичностью, вызванной синдромом синусоидальной обструкции было обнаружено, что характерным было снижение содержания L-карнитина в плазме у пациентов с фатальным поражением печени [43]. При этом 42 пациента, лечившихся L-карнитином, выжили 48%, а из 50 пациентов, получавших только поддерживающую терапию, выжили 10%. Несмотря на низкое качество доказательств, руководства EASL и APASL рекомендуют L-карнитин при поражении печени, вызванном синдромом синусоидальной обструкции.

Флавоноиды широко распространены в природных лекарственных средствах и обладают высокой активностью. В основном это флавоны, флавонолы, дигидрофлавоноиды и другие родственные им соединения. Большинство флавоноидов оказывают противовоспалительное, антиоксидантное и гепатопротекторное действие. Из группы природных флавоноидов распространённым является хризин, который защищает от гепатотоксичности, вызванной метотрексатом (МТХ), восстанавливая клеточную антиоксидантную защиту и снижая экспрессию p53 и каспазы 3. Флавоноиды также предотвращают фрагментацию ДНК и изменения в системе митохондриальных ультрамикросом. Кроме того, общие флавоноиды из акации и прополиса также оказывают защитное действие при поражениях печени [44].

Следующим представителем является гесперидин, который снижает инфильтрацию воспалительных клеток и продукцию провоспалительных цитокинов, блокирует активацию сигнализации Toll-подобного рецептора (TLR)-4 и снижает окислительный стресс и воспалительную реакцию, вызванную парацетамолом у мышей. Гесперидин ингибирует опосредованную цитотоксичность, апоптоз и вызванную активными формами кислорода (ROS) регуляцию мРНК и белка гем-оксигеназы-1 (НО-1) в гепатоцитах мышей [45].

Силимарин представляет собой смесь флавоноидов с антиоксидантной, противовоспалительной, иммунорегуляторной, антипролиферативной, противовирусной и антифиброзной активностью. Он оказывает хорошее защитное действие при повреждении печени, вызванном противотуберкулезными препаратами и ацетаминофеном [46].

Полисахариды присутствуют в организме многих животных и растений и представляют собой полимеры, состоящие из моносахаридов, соединённых гликозидными связями. Они участвуют в различных процессах жизнедеятельности организмов, главным образом, ингибируя повреждения, вызываемые свободными радикалами. Они также регулируют функцию митохондрий и цитокинов, подавляют продукцию медиаторов воспаления и предотвращают апоптоз гепатоцитов [47, 48].

В последние годы также сообщалось о способности полисахаридов улучшать ткани печени у людей с ЛПП, включая тех, кто получал противотуберкулезные препараты (изониазид и рифампицин), гормональные препараты (гидрокортизон) и противоопухолевые препараты (циклофосфамид, метотрексат, паклитаксел и цисплатин) [49-53].

Модели на животных показали хорошие результаты для препаратов-кандидатов в профилактике и лечении ЛПП; новые исследования и разработки лекарственных средств продолжают обеспечивать надежную и осуществимую основу для лечения ЛПП [54].

Фукоидан ингибирует сверхэкспрессию CYP2E1 и снижает апоптоз, вызванный Bax, Bcl-2 и каспазой-3. Он снижает уровни воспалительных медиаторов TNF- α и IL-1 β , он также оказывает хорошее гепатопротекторное действие.

Алкалоиды – это азотсодержащие щелочные соединения, которые существуют в биосфере (в основном в растениях) и обладают значительной биологической активностью. Согласно недавним исследованиям, многие алкалоиды оказывают защитное действие на печень. Берберин значительно снижает уровни МДА (малоновый диальдегид) и МПО (миелопероксидаза) в печени, ингибирует фосфорилирование и повышает экспрессию Nrf-2 в ядре и его нижестоящего гена Mn-SOD. Кроме того, значительно снижает экспрессию провоспалительных цитокинов и расщепление каспазы-1 и ингибирует инфильтрацию макрофагов и нейтрофилов, оказывая значительный профилактический эффект на ЛПП [55].

Сапонины – это гликозиды со сложной структурой, встречающиеся в растительном мире. Сапонины присутствуют в женьшене, диосгенине, солодке, нотожененшене, офиопогоне японском, платикодоне крупноцветковом, володушке и других природных лекарственных растениях. Сапонины обладают противоопухолевой, гипогликемической, холестеринснижающей, гепатопротекторной, иммунорегулирующей, противовоспалительной и другими биологическими свойствами [56-61].

Лигнаны — это природные соединения, синтезируемые путем полимеризации фенилпропаноидов (мономеров C3–C6), которые широко распространены в различных растениях и имеют разнообразную структуру и обширную биологическую активность. Лигнаны в лимоннике защищают печень и снижают уровень АЛТ в сыворотке. Например, метиловый эфир схизандрина и его аналоги используются для лечения гепатита в Китае [62].

Лигнаны индуцируют печеночную экспрессию целевых генов PXR Сур3a11 и Ugt1a1, ускоряют метаболизм желчной кислоты и увеличивают количество желчной кислоты, поступающей из печени в кишечник или фекалии [63].

Терпеноиды – это природные соединения, образующиеся из изопрена или изопрена различными путями. Они являются основными компонентами эфирных масел и широко распространены в природе. В зависимости от количества изопреновых звеньев в их структуре их подразделяют на монотерпены, сесквитерпены, дитерпены и тритерпены [64].

Эфирное масло цитронеллы снижает уровни АЛТ, АСТ, ЩФ и выработку NO, ингибирует миграцию нейтрофилов у мышей с поражением печени и проявляет антиоксидантную активность, тем самым смягчая токсичность для печени [65].

Астаксантин ингибирует сигнальный путь JNK, опосредованный TNF- α , и фосфорилирование ERK и P38, предотвращает образование свободных радикалов, ингибирует окислительный стресс, уменьшает некроз гепатоцитов, защищает печень [66, 67].

Камебакаурин может значительно снижать уровни АЛТ и АСТ, ингибируя воспаление и окислительный стресс [68].

Гепатопротекторы и сопутствующие препараты занимают важное место в лечении лекарственно-индуцированного повреждения печени. Среди них выделяются NAC, глицирризиновая кислота, полиенфосфатидилхолин, бициклол, силимарин, УДХК и S-аденозилметионин, обладающие наиболее обоснованной доказательной базой. Природные соединения (флавоноиды, полисахариды, алкалоиды, сапонины, лигнаны, терпеноиды) представляют перспективное направление, но требуют дальнейших исследований.

Для формирования клинических рекомендаций необходимо проведение масштабных, хорошо спланированных РКИ с унифицированными критериями оценки эффективности и безопасности.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Вклад авторов: Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE. Все авторы внесли существенный вклад в проведении научного исследования, подготовки и составлении статьи, ознакомились и одобрили финальную версию перед публикацией.

Список литературы

1. Lin J. H., Lu A. Y. H. Role of pharmacokinetics and metabolism in drug discovery and development // Pharmacological reviews. 1997. V. 49. №4. P. 403-449.
2. Achliya G. S., Wadodkar S. G., Dorle A. K. Evaluation of hepatoprotective effect of Amalkadi Ghrita against carbon tetrachloride-induced hepatic damage in rats // Journal of Ethnopharmacology. 2004. V. 90. №2-3. P. 229-232. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2003.09.037>
3. Subramoniam A., Pushpangadan P. Development of phytomedicines for liver diseases // Indian journal of Pharmacology. 1999. V. 31. №3. P. 166-175.
4. Adewusi E. A., Afolayan A. J. A review of natural products with hepatoprotective activity // J Med Plants Res. 2010. V. 4. №13. P. 1318-1334.
5. Ahsan R., Islam K. M., Musaddik A., Haque E. Hepatoprotective activity of methanol extract of some medicinal plants against carbon tetrachloride induced hepatotoxicity in albino rats // Global Journal of pharmacology. 2009. V. 3. №3. P. 116-122.
6. Asha V. V., Pushpangadan P. Preliminary evaluation of the antihepatotoxic activity of Phyllanthus kozhikodianus, P. maderaspatensis and Solanum indicum. 1998.
7. Morencos F. C., Puente A., Romero F. P. Infecciones bacterianas y parasitarias del hígado // Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado. 2008. V. 10. №9. P. 563-569. [https://doi.org/10.1016/S0211-3449\(08\)73115-1](https://doi.org/10.1016/S0211-3449(08)73115-1)
8. Amengual-Guedan M. J., Rodríguez Sánchez J. L. Autoinmunidad en las enfermedades del hígado (I) // Immunología. 2000. V. 19. P. 90-102.
9. Deshwal N., Sharma A. K., Sharma P. Review on hepatoprotective plants // Int J Pharm Sci Rev Res. 2011. V. 7. P. 15-26.
10. Chattopadhyay R. R. Possible mechanism of hepatoprotective activity of Azadirachta indica leaf extract: part II // Journal of ethnopharmacology. 2003. V. 89. №2-3. P. 217-219. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2003.08.006>
11. Dekhuijzen P. N. R. Antioxidant properties of N-acetylcysteine: their relevance in relation to chronic obstructive pulmonary disease // European Respiratory Journal. 2004. V. 23. №4. P. 629-636. <https://doi.org/10.1183/09031936.04.00016804>
12. Brok J., Buckley N., Gluud C. Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdoses. Protocol for a Cochrane Review // Cochrane Database of Systematic Reviews. 2001. №3.
13. Moosa M. S., Maartens G., Gunter H., Allie S., Chughlay M. F., Setshedi M., Cohen K. A Randomized controlled trial of intravenous N-acetylcysteine in the management of anti-tuberculosis drug-induced liver injury // Clinical Infectious Diseases. 2021. V. 73. №9. P. e3377-e3383. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1255>
14. Borlak J., van Bömmel F., Berg T. N-acetylcysteine and prednisolone treatment improved serum biochemistries in suspected flupirtine cases of severe idiosyncratic liver injury // Liver International. 2018. V. 38. №2. P. 365-376. <https://doi.org/10.1111/liv.13538>
15. Chalasani N. P., Maddur H., Russo M. W., Wong R. J., Reddy K. R., Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury // Official journal of the American College of

Gastroenterology| ACG. 2021. V. 116. №5. P. 878-898.
<https://doi.org/10.14309/ajg.00000000000001259>

16. Chalasani N. P., Hayashi P. H., Bonkovsky H. L., Navarro V. J., Lee W. M., Fontana R. J., Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury // Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG. 2014. V. 109. №7. P. 950-966. <https://doi.org/10.1038/ajg.2014.131>

17. Chiew A. L., Gluud C., Brok J., Buckley N. A. Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdose // Cochrane Database of Systematic Reviews. 2018. №2. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003328.pub3>

18. Wang Y., Wang Z., Gao M., Zhong H., Chen C., Yao Y., Mao Y. Efficacy and safety of magnesium isoglycyrrhizinate injection in patients with acute drug-induced liver injury: A phase II trial // Liver International. 2019. V. 39. №11. P. 2102-2111. <https://doi.org/10.1111/liv.14204>

19. Li-na T. A. N. G., Feng L. I. N., Zan S. H. E. N., Yuan-jue S. U. N., Yang Y. A. O. Magnesium isoglycyrrhizinate used in the treatment of chemotherapeutic drugs-induced acute liver dysfunction: A phase III clinical trial // Tumor. 2012. V. 32. №9. P. 738-743.

20. Shan D., Dai S., Chen Q., Xie Y., Hu Y. Hepatoprotective agents in the management of intrahepatic cholestasis of pregnancy: current knowledge and prospects // Frontiers in Pharmacology. 2023. V. 14. P. 1218432. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1218432>

21. Lei X., Zhang J., Xu Q., Li J., Qian Y., Zhang J., Mao Y. Exploring the efficacy and safety of polyene phosphatidylcholine for treatment of drug-induced liver injury using the Roussel Uclaf causality assessment method: a propensity score matching comparison // Journal of International Medical Research. 2021. V. 49. №8. P. 03000605211039810.

22. Li M., Luo Q., Tao Y., Sun X., Liu C. Pharmacotherapies for drug-induced liver injury: a current literature review // Frontiers in Pharmacology. 2022. V. 12. P. 806249. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.806249>

23. Liu X., Zhao M., Mi J., Chen H., Sheng L., Li Y. (2017). Protective Effect of Bicyclol on Anti-tuberculosis Drug Induced Liver Injury in Rats // Molecules. V. 22 №4. P. 524. <https://doi.org/10.3390/molecules22040524>

24. Naqiong W., Liansheng W., Zhanying H., Yuanlin G., Chenggang Z., Ying G., Jianjun L. A multicenter and randomized controlled trial of bicyclol in the treatment of statin-induced liver injury // Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research. 2017. V. 23. P. 5760. <https://doi.org/10.12659/msm.904090>

25. ha oh 愛播, Wang 安華, Zhao S 含量, Wang Q IU 真, MA AI 過. 双环醇治疗抗结核药致肝损害疗效的 Meta 分析 // 中华疾病控制杂志. 2018. V. 22. №4. P. 390-395.

26. Li F., Zhao Y., Li D., Hu R. Inhibition effect of bicyclol on lipid peroxidation in liver injury induced by neuropathic drugs // Med. J. West. China. 2018. V. 30. №03. P. 446-448.

27. Hashem A., Shastri Y., Al Otaibi M., Buchel E., Saleh H., Ahmad R., Gillessen A. Expert opinion on the management of Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in the Middle east with a focus on the use of silymarin // Gastroenterology Insights. 2021. V. 12. №2. P. 155-165. <https://doi.org/10.3390/gastroent12020014>

28. Benić M. S., Nežić L., Vujić-Aleksić V., Mititelu-Tartau L. Novel therapies for the treatment of drug-induced liver injury: a systematic review // Frontiers in Pharmacology. 2022. V. 12. P. 785790. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.785790>

29. Marjani M., Fahim F., Sadr M., Dizaji M. K., Moniri A., Khabiri S., Velayati A. A. Evaluation of Silymarin for management of anti-tuberculosis drug induced liver injury: a randomized clinical trial // Gastroenterology and hepatology from bed to bench. 2019. V. 12. №2. P. 138.

30. Bessone F., Hernández N., Tanno M., Roma M. G. Drug-induced vanishing bile duct syndrome: from pathogenesis to diagnosis and therapeutics // Seminars in Liver Disease. Thieme Medical Publishers, Inc., 2021. V. 41. №03. P. 331-348. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1729972>
31. Bessone F., Robles-Díaz M., Hernandez N., Medina-Caliz I., Lucena M. I., Andrade R. J. Assessment of serious acute and chronic idiosyncratic drug-induced liver injury in clinical practice // Seminars in liver disease. Thieme Medical Publishers, 2019. V. 39. №03. P. 381-394. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1685519>
32. European Association for the Study of the Liver EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-Induced Liver Injury // J. Hepatol. 2019. V. 70. №6. P. 1222–1261. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.02.014>
33. Devarbhavi H., Aithal G., Treeprasertsuk S., Takikawa H., Mao Y., Shasthry S. M., Asia Pacific Association of Study of Liver. Drug-induced liver injury: Asia Pacific Association of Study of Liver consensus guidelines // Hepatology international. 2021. V. 15. №2. P. 258-282. <https://doi.org/10.1007/s12072-021-10144-3>
34. Salas-Silva S., Simoni-Nieves A., Lopez-Ramirez J., Bucio L., Gómez-Quiroz L. E., Gutiérrez-Ruiz M. C., Roma M. G. Cholangiocyte death in ductopenic cholestatic cholangiopathies: Mechanistic basis and emerging therapeutic strategies // Life Sciences. 2019. V. 218. P. 324-339. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.12.044>
35. Robles-Díaz M., Nezic L., Vujic-Aleksic V., Björnsson E. S. Role of ursodeoxycholic acid in treating and preventing idiosyncratic drug-induced liver injury. A systematic review // Frontiers in Pharmacology. 2021. V. 12. P. 744488. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.744488>
36. Perlmutrov Y., Bakulev A., Korsunskaya I., Orlov E., Bolotnikova N. Ademetionine in treatment of drug induced liver injury: an observational study in Russian patients, receiving immunosuppressive therapy for psoriasis // International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research. 2014. V. 5. №12. P. 5163.
37. 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. V. 12. №2. P. 46. <https://doi.org/10.4254/wjh.v12.i2.46>
38. Vincenzi B., Santini D., Frezza A. M., Berti P., Vespasiani U., Picardi A., Tonini G. The role of S-adenosyl methionine in preventing FOLFOX-induced liver toxicity: a retrospective analysis in patients affected by resected colorectal cancer treated with adjuvant FOLFOX regimen // Expert opinion on drug safety. 2011. V. 10. №3. P. 345-349. <https://doi.org/10.1517/14740338.2011.562888>
39. Andrade R. J., Aithal G. P., Björnsson E. S., Kaplowitz N., Kullak-Ublick G. A., Larrey D., Karlsen T. H. EASL clinical practice guidelines: drug-induced liver injury // Journal of hepatology. 2019. V. 70. №6. P. 1222-1261. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.02.014>
40. Alamri R. D., Elmeligy M. A., Albalawi G. A., Alquayr S. M., Alsuhbi S. S., El-Ghaiesh S. H. Leflunomide an immunomodulator with antineoplastic and antiviral potentials but drug-induced liver injury: A comprehensive review // International immunopharmacology. 2021. V. 93. P. 107398. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107398>
41. Stine J. G., Lewis J. H. Current and future directions in the treatment and prevention of drug-induced liver injury: a systematic review // Expert review of gastroenterology & hepatology. 2016. V. 10. №4. P. 517-536. <https://doi.org/10.1586/17474124.2016.1127756>
42. Lheureux P. E., Penalosa A., Zahir S., Gris M. Science review: carnitine in the treatment of valproic acid-induced toxicity—what is the evidence? // Critical Care. 2005. V. 9. №5. P. 431. <https://doi.org/10.1186/cc3742>

43. Bohan T. P., Helton E., McDonald I., Konig S., Gazitt S., Sugimoto T., Koch G. Effect of L-carnitine treatment for valproate-induced hepatotoxicity // Neurology. 2001. V. 56. №10. P. 1405-1409. <https://doi.org/10.1212/wnl.56.10.1405>
44. Wan J., Kuang G., Zhang L., Jiang R., Chen Y., He Z., Ye D. Hesperetin attenuated acetaminophen-induced hepatotoxicity by inhibiting hepatocyte necrosis and apoptosis, oxidative stress and inflammatory response via upregulation of heme oxygenase-1 expression // International immunopharmacology. 2020. V. 83. P. 106435. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106435>
45. Jiménez-Arellanes M. A., Gutiérrez-Rebolledo G. A., Meckes-Fischer M., León-Díaz R. Medical plant extracts and natural compounds with a hepatoprotective effect against damage caused by antitubercular drugs: A review // Asian Pacific Journal of Tropical Medicine. 2016. V. 9. №12. P. 1141-1149. <https://doi.org/10.1016/j.apjtm.2016.10.010>
46. He J. L., Zhou Z. W., Yin J. J., He C. Q., Zhou S. F., Yu Y. Schisandra chinensis regulates drug metabolizing enzymes and drug transporters via activation of Nrf2-mediated signaling pathway // Drug design, development and therapy. 2014. P. 127-146. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S68501>
47. Feng S., Qiu B., Zou L., Liu K., Xu X., Zhu H. Schisandrin B elicits the Keap1-Nrf2 defense system via carbene reactive metabolite which is less harmful to mice liver // Drug Design, Development and Therapy. 2018. P. 4033-4046. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S176561>
48. Gao Y. Q., Zhou Z. H., Shan J. J. The effect of natural polysaccharides on drug-induced liver injury: research advances // J Int Pharm Res. 2019. V. 46. P. 163-70.
49. Wang J., Luo W., Li B., Lv J., Ke X., Ge D., Liao Y. Sagittaria sagittifolia polysaccharide protects against isoniazid-and rifampicin-induced hepatic injury via activation of nuclear factor E2-related factor 2 signaling in mice // Journal of ethnopharmacology. 2018. V. 227. P. 237-245. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.09.002>
50. Xu Y. F. Effect of polysaccharide from *Cordyceps militaris* (Ascomycetes) on physical fatigue induced by forced swimming // International journal of medicinal mushrooms. 2016. V. 18. №12. <https://doi.org/10.1615/IntJMedMushrooms.v18.i12.30>
51. Fahmy S. R., Amien A. I., Abd-Elgleel F. M., Elaskalany S. M. Antihepatotoxic efficacy of *Mangifera indica* L. polysaccharides against cyclophosphamide in rats // Chemico-biological interactions. 2016. V. 244. P. 113-120. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2015.11.009>
52. Şener G., Ekşioğlu-Demiralp E., Çetiner M., Ercan F., Yeğen B. Ç. β -glucan ameliorates methotrexate-induced oxidative organ injury via its antioxidant and immunomodulatory effects // European journal of pharmacology. 2006. V. 542. №1-3. P. 170-178. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2006.02.056>
53. Şener G., Toklu H., Ercan F., Erkanlı G. Protective effect of β -glucan against oxidative organ injury in a rat model of sepsis // International immunopharmacology. 2005. V. 5. №9. P. 1387-1396. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2005.03.007>
54. Karaduman D., Eren B., Keles O. N. The protective effect of beta-1, 3-D-glucan on taxol-induced hepatotoxicity: a histopathological and stereological study // Drug and chemical toxicology. 2010. V. 33. №1. P. 8-16. <https://doi.org/10.3109/01480540903380472>
55. Hong S. W., Lee H. S., Jung K. H., Lee H., Hong S. S. Protective effect of fucoidan against acetaminophen-induced liver injury // Archives of pharmacal research. 2012. V. 35. №6. P. 1099-1105. <https://doi.org/10.1007/s12272-012-0618-5>
56. Han L., Yao S., Cao S., Mo G., Li J., Cao Y., Huang F. Triterpenoid saponins from anemone flaccida suppress tumor cell proliferation by regulating MAPK, PD1/PDL1, and STAT3 signaling pathways and altering cancer metabolism // OncoTargets and therapy. 2019. P. 10917-10930. <https://doi.org/10.2147/OTT.S212666>

57. Xu J., Wang S., Feng T., Chen Y., Yang G. Hypoglycemic and hypolipidemic effects of total saponins from Stauntonia chinensis in diabetic db/db mice // Journal of cellular and molecular medicine. 2018. V. 22. №12. P. 6026-6038. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13876>
58. Vinarova L., Vinarov Z., Atanasov V., Pantcheva I., Tcholakova S., Denkov N., Stoyanov S. Lowering of cholesterol bioaccessibility and serum concentrations by saponins: in vitro and in vivo studies // Food & function. 2015. V. 6. №2. P. 501-512. <https://doi.org/10.1039/c4fo00785a>
59. Qu X., Gao H., Tao L., Zhang Y., Zhai J., Sun J., Zhang S. Astragaloside IV protects against cisplatin-induced liver and kidney injury via autophagy-mediated inhibition of NLRP3 in rats // The Journal of toxicological sciences. 2019. V. 44. №3. P. 167-175. <https://doi.org/10.2131/jts.44.167>
60. Ma X., Chi X., Yuan L., Wang Y., Li Z., Xu W., Hu S. Immunomodulatory effect of ginseng stem-leaf saponins and selenium on Harderian gland in immunization of chickens to Newcastle disease vaccine // Veterinary Immunology and Immunopathology. 2020. V. 225. P. 110061. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2020.110061>
61. Kang S. H., Kim T. H., Shin K. C., Ko Y. J., Oh D. K. Biotransformation of food-derived saponins, platycosides, into deglucosylated saponins including deglucosylated platycodin D and their anti-inflammatory activities // Journal of agricultural and food chemistry. 2019. V. 67. №5. P. 1470-1477. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.8b06399>
62. Hu J. N., Xu X. Y., Li W., Wang Y. M., Liu Y., Wang Z., Wang Y. P. Ginsenoside Rk1 ameliorates paracetamol-induced hepatotoxicity in mice through inhibition of inflammation, oxidative stress, nitratative stress and apoptosis // Journal of ginseng research. 2019. V. 43. №1. P. 10-19. <https://doi.org/10.1016/j.jgr.2017.07.003>
63. Zhang Y., Zhong X., Xi Z., Li Y., Xu H. Antiviral Potential of the Genus Panax: An updated review on their effects and underlying mechanism of action // Journal of Ginseng Research. 2023. V. 47. №2. P. 183-192. <https://doi.org/10.1016/j.jgr.2022.11.003>
64. Fan S., Liu C., Jiang Y., Gao Y., Chen Y., Fu K., Bi H. Lignans from Schisandra sphenanthera protect against lithocholic acid-induced cholestasis by pregnane X receptor activation in mice // Journal of ethnopharmacology. 2019. V. 245. P. 112103.
65. 梁丽. 具有保肝作用的天然药物开发进展 // 生物资源. 2018. V. 40. №2. P. 148-158. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.112103>
66. Uchida N. S., Silva-Filho S. E., Aguiar R. P., Wirzler L. A. M., Cardia G. F. E., Cavalcante H. A. O., Cuman R. K. N. Protective effect of Cymbopogon citratus essential oil in experimental model of acetaminophen-induced liver injury // The American journal of Chinese medicine. 2017. V. 45. №03. P. 515-532. <https://doi.org/10.1142/s0192415x17500318>
67. Zhang J., Zhang S., Bi J., Gu J., Deng Y., Liu C. Astaxanthin pretreatment attenuates acetaminophen-induced liver injury in mice // International Immunopharmacology. 2017. V. 45. P. 26-33. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2017.01.028>
68. Yoshioka H., Aoyagi Y., Fukuishi N., Gui M. Y., Jin Y. R., Li X. W., Nonogaki T. Suppressive effect of kamebakaurin on acetaminophen-induced hepatotoxicity by inhibiting lipid peroxidation and inflammatory response in mice // Pharmacological Reports. 2017. V. 69. №5. P. 903-907. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2017.04.004>

References:

1. Lin, J. H., & Lu, A. Y. (1997). Role of pharmacokinetics and metabolism in drug discovery and development. *Pharmacological reviews*, 49(4), 403-449.
2. Achliya, G. S., Wadodkar, S. G., & Dorle, A. K. (2004). Evaluation of hepatoprotective effect of Amalkadi Ghrita against carbon tetrachloride-induced hepatic damage in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 90(2-3), 229-232. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2003.09.037>

3. Subramoniam, A., & Pushpangadan, P. (1999). Development of phytomedicines for liver diseases. *Indian journal of Pharmacology*, 31(3), 166-175.
4. Adewusi, E. A., & Afolayan, A. J. (2010). A review of natural products with hepatoprotective activity. *J Med Plants Res*, 4(13), 1318-1334.
5. Ahsan, R., Islam, K. M., Musaddik, A., & Haque, E. (2009). Hepatoprotective activity of methanol extract of some medicinal plants against carbon tetrachloride induced hepatotoxicity in albino rats. *Global Journal of pharmacology*, 3(3), 116-122.
6. Asha, V. V., & Pushpangadan, P. (1998). Preliminary evaluation of the antihepatotoxic activity of Phyllanthus kozhikodianus, P. maderaspatensis and Solanum indicum.
7. Morencos, F. C., Puente, A., & Romero, F. P. (2008). Infecciones bacterianas y parasitarias del hígado. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 10(9), 563-569. [https://doi.org/10.1016/S0211-3449\(08\)73115-1](https://doi.org/10.1016/S0211-3449(08)73115-1)
8. Amengual-Guedan, M. J., & Rodríguez Sánchez, J. L. (2000). Autoinmunidad en las enfermedades del hígado (I). *Immunología*, 19, 90-102.
9. Deshwal, N., Sharma, A. K., & Sharma, P. (2011). Review on hepatoprotective plants. *Int J Pharm Sci Rev Res*, 7, 15-26.
10. Chattopadhyay, R. (2003). Possible mechanism of hepatoprotective activity of Azadirachta indica leaf extract: part II. *Journal of ethnopharmacology*, 89(2-3), 217-219. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2003.08.006>
11. Dekhuijzen, P. N. R. (2004). Antioxidant properties of N-acetylcysteine: their relevance in relation to chronic obstructive pulmonary disease. *European Respiratory Journal*, 23(4), 629-636. <https://doi.org/10.1183/09031936.04.00016804>
12. Brok, J., Buckley, N., & Gluud, C. (2001). Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdoses. Protocol for a Cochrane Review. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (3).
13. Moosa, M. S., Maartens, G., Gunter, H., Allie, S., Chughlay, M. F., Setshedi, M., ... & Cohen, K. (2021). A Randomized controlled trial of intravenous N-acetylcysteine in the management of anti-tuberculosis drug-induced liver injury. *Clinical Infectious Diseases*, 73(9), e3377-e3383. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1255>
14. Borlak, J., van Bömmel, F., & Berg, T. (2018). N-acetylcysteine and prednisolone treatment improved serum biochemistries in suspected flupirtine cases of severe idiosyncratic liver injury. *Liver International*, 38(2), 365-376. <https://doi.org/10.1111/liv.13538>
15. Chalasani, N. P., Maddur, H., Russo, M. W., Wong, R. J., Reddy, K. R., & Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. (2021). ACG clinical guideline: diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*, 116(5), 878-898. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001259>
16. Chalasani, N. P., Hayashi, P. H., Bonkovsky, H. L., Navarro, V. J., Lee, W. M., Fontana, R. J., & Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. (2014). ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*, 109(7), 950-966. <https://doi.org/10.1038/ajg.2014.131>
17. Chiew, A. L., Gluud, C., Brok, J., & Buckley, N. A. (2018). Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdose. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003328.pub3>
18. Wang, Y., Wang, Z., Gao, M., Zhong, H., Chen, C., Yao, Y., ... & Mao, Y. (2019). Efficacy and safety of magnesium isoglycyrrhizinate injection in patients with acute drug-induced liver injury: A phase II trial. *Liver International*, 39(11), 2102-2111. <https://doi.org/10.1111/liv.14204>

19. Li-na, T. A. N. G., Feng, L. I. N., Zan, S. H. E. N., Yuan-jue, S. U. N., & Yang, Y. A. O. (2012). Magnesium isoglycyrrhizinate used in the treatment of chemotherapeutic drugs-induced acute liver dysfunction: A phase III clinical trial. *Tumor*, 32(9), 738-743.
20. Shan, D., Dai, S., Chen, Q., Xie, Y., & Hu, Y. (2023). Hepatoprotective agents in the management of intrahepatic cholestasis of pregnancy: current knowledge and prospects. *Frontiers in Pharmacology*, 14, 1218432. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1218432>
21. Lei, X., Zhang, J., Xu, Q., Li, J., Qian, Y., Zhang, J., ... & Mao, Y. (2021). Exploring the efficacy and safety of polyene phosphatidylcholine for treatment of drug-induced liver injury using the Roussel Uclaf causality assessment method: a propensity score matching comparison. *Journal of International Medical Research*, 49(8), 03000605211039810.
22. Li, M., Luo, Q., Tao, Y., Sun, X., & Liu, C. (2022). Pharmacotherapies for drug-induced liver injury: a current literature review. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 806249. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.806249>
23. Liu, X., Zhao, M., Mi, J., Chen, H., Sheng, L., & Li, Y. (2017). Protective Effect of Bicyclol on Anti-tuberculosis Drug Induced Liver Injury in Rats. *Molecules*, 22(4), 524. <https://doi.org/10.3390/molecules22040524>
24. Naqiong, W., Liansheng, W., Zhanying, H., Yuanlin, G., Chenggang, Z., Ying, G., ... & Jianjun, L. (2017). A multicenter and randomized controlled trial of bicyclol in the treatment of statin-induced liver injury. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 23, 5760. <https://doi.org/10.12659/msm.904090>
25. Hao Haibo, Wang Xianhua, Zhao Shanliang, Wang Qiuzhen, & Ma Aiguo. (2018). Meta-analysis of the efficacy of bicyclol in treating anti-tuberculosis drug-induced liver damage. *Chinese Journal of Disease Control*, 22(4), 390-395.
26. Li, F., Zhao, Y., Li, D., & Hu, R. (2018). Inhibition effect of bicyclol on lipid peroxidation in liver injury induced by neuropathic drugs. *Med. J. West. China*, 30(03), 446-448.
27. Hashem, A., Shastri, Y., Al Otaibi, M., Buchel, E., Saleh, H., Ahmad, R., ... & Gillessen, A. (2021). Expert opinion on the management of Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in the Middle east with a focus on the use of silymarin. *Gastroenterology Insights*, 12(2), 155-165. <https://doi.org/10.3390/gastroent12020014>
28. Benić, M. S., Nežić, L., Vujić-Aleksić, V., & Mititelu-Tartau, L. (2022). Novel therapies for the treatment of drug-induced liver injury: a systematic review. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 785790. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.785790>
29. Marjani, M., Fahim, F., Sadr, M., Dizaji, M. K., Moniri, A., Khabiri, S., ... & Velayati, A. A. (2019). Evaluation of Silymarin for management of anti-tuberculosis drug induced liver injury: a randomized clinical trial. *Gastroenterology and hepatology from bed to bench*, 12(2), 138.
30. Bessone, F., Hernández, N., Tanno, M., & Roma, M. G. (2021, August). Drug-induced vanishing bile duct syndrome: from pathogenesis to diagnosis and therapeutics. In *Seminars in Liver Disease* (Vol. 41, No. 03, pp. 331-348). Thieme Medical Publishers, Inc.. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1729972>
31. Bessone, F., Robles-Diaz, M., Hernandez, N., Medina-Caliz, I., Lucena, M. I., & Andrade, R. J. (2019, July). Assessment of serious acute and chronic idiosyncratic drug-induced liver injury in clinical practice. In *Seminars in liver disease* (Vol. 39, No. 03, pp. 381-394). Thieme Medical Publishers. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1685519>
32. European Association for the Study of the Liver (2019). EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-Induced Liver Injury. *J. Hepatol.* 70 (6), 1222–1261. [10.1016/j.jhep.2019.02.014](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.02.014)
33. Devarbhavi, H., Aithal, G., Treeprasertsuk, S., Takikawa, H., Mao, Y., Shasthy, S. M., ... & Asia Pacific Association of Study of Liver. (2021). Drug-induced liver injury: Asia Pacific

Association of Study of Liver consensus guidelines. *Hepatology international*, 15(2), 258-282.
<https://doi.org/10.1007/s12072-021-10144-3>

34. Salas-Silva, S., Simoni-Nieves, A., Lopez-Ramirez, J., Bucio, L., Gómez-Quiroz, L. E., Gutiérrez-Ruiz, M. C., & Roma, M. G. (2019). Cholangiocyte death in ductopenic cholestatic cholangiopathies: Mechanistic basis and emerging therapeutic strategies. *Life Sciences*, 218, 324-339. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.12.044>

35. Robles-Díaz, M., Nezic, L., Vujic-Aleksic, V., & Björnsson, E. S. (2021). Role of ursodeoxycholic acid in treating and preventing idiosyncratic drug-induced liver injury. A systematic review. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 744488. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.744488>

36. Perlmutrov, Y., Bakulev, A., Korsunskaya, I., Orlov, E., & Bolotnikova, N. (2014). Ademetionine in treatment of drug induced liver injury: an observational study in Russian patients, receiving immunosuppressive therapy for psoriasis. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 5(12), 5163.

37. Noureddin, M., Sander-Struckmeier, S., & Mato, J. M. (2020). Early treatment efficacy of S-adenosylmethionine in patients with intrahepatic cholestasis: A systematic review. *World journal of hepatology*, 12(2), 46. <https://doi.org/10.4254/wjh.v12.i2.46>

38. Vincenzi, B., Santini, D., Frezza, A. M., Berti, P., Vespaiani, U., Picardi, A., & Tonini, G. (2011). The role of S-adenosyl methionine in preventing FOLFOX-induced liver toxicity: a retrospective analysis in patients affected by resected colorectal cancer treated with adjuvant FOLFOX regimen. *Expert opinion on drug safety*, 10(3), 345-349. <https://doi.org/10.1517/14740338.2011.562888>

39. Andrade, R. J., Aithal, G. P., Björnsson, E. S., Kaplowitz, N., Kullak-Ublick, G. A., Larrey, D., & Karlsen, T. H. (2019). EASL clinical practice guidelines: drug-induced liver injury. *Journal of hepatology*, 70(6), 1222-1261. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.02.014>

40. Alamri, R. D., Elmeligy, M. A., Albalawi, G. A., Alquayr, S. M., Alsubhi, S. S., & El-Ghaiesh, S. H. (2021). Leflunomide an immunomodulator with antineoplastic and antiviral potentials but drug-induced liver injury: A comprehensive review. *International immunopharmacology*, 93, 107398. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107398>

41. Stine, J. G., & Lewis, J. H. (2016). Current and future directions in the treatment and prevention of drug-induced liver injury: a systematic review. *Expert review of gastroenterology & hepatology*, 10(4), 517-536. <https://doi.org/10.1586/17474124.2016.1127756>

42. Lheureux, P. E., Penalosa, A., Zahir, S., & Gris, M. (2005). Science review: carnitine in the treatment of valproic acid-induced toxicity—what is the evidence?. *Critical Care*, 9(5), 431. <https://doi.org/10.1186/cc3742>

43. Bohan, T. P., Helton, E., McDonald, I., Konig, S., Gazitt, S., Sugimoto, T., ... & Koch, G. (2001). Effect of L-carnitine treatment for valproate-induced hepatotoxicity. *Neurology*, 56(10), 1405-1409. <https://doi.org/10.1212/wnl.56.10.1405>

44. Wan, J., Kuang, G., Zhang, L., Jiang, R., Chen, Y., He, Z., & Ye, D. (2020). Hesperetin attenuated acetaminophen-induced hepatotoxicity by inhibiting hepatocyte necrosis and apoptosis, oxidative stress and inflammatory response via upregulation of heme oxygenase-1 expression. *International immunopharmacology*, 83, 106435. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106435>

45. Jiménez-Arellanes, M. A., Gutiérrez-Rebolledo, G. A., Meckes-Fischer, M., & León-Díaz, R. (2016). Medical plant extracts and natural compounds with a hepatoprotective effect against damage caused by antitubercular drugs: A review. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 9(12), 1141-1149. <https://doi.org/10.1016/j.apjtm.2016.10.010>

46. He, J. L., Zhou, Z. W., Yin, J. J., He, C. Q., Zhou, S. F., & Yu, Y. (2014). Schisandra chinensis regulates drug metabolizing enzymes and drug transporters via activation of Nrf2-mediated signaling pathway. *Drug design, development and therapy*, 127-146. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S68501>
47. Feng, S., Qiu, B., Zou, L., Liu, K., Xu, X., & Zhu, H. (2018). Schisandrin B elicits the Keap1-Nrf2 defense system via carbene reactive metabolite which is less harmful to mice liver. *Drug Design, Development and Therapy*, 4033-4046. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S176561>
48. Gao, Y. Q., Zhou, Z. H., & Shan, J. J. (2019). The effect of natural polysaccharides on drug-induced liver injury: research advances. *J Int Pharm Res*, 46, 163-70.
49. Wang, J., Luo, W., Li, B., Lv, J., Ke, X., Ge, D., ... & Liao, Y. (2018). Sagittaria sagittifolia polysaccharide protects against isoniazid-and rifampicin-induced hepatic injury via activation of nuclear factor E2-related factor 2 signaling in mice. *Journal of ethnopharmacology*, 227, 237-245. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.09.002>
50. Xu, Y. F. (2016). Effect of polysaccharide from Cordyceps militaris (Ascomycetes) on physical fatigue induced by forced swimming. *International journal of medicinal mushrooms*, 18(12). <https://doi.org/10.1615/IntJMedMushrooms.v18.i12.30>
51. Fahmy, S. R., Amien, A. I., Abd-Elgleel, F. M., & Elaskalany, S. M. (2016). Antihepatotoxic efficacy of Mangifera indica L. polysaccharides against cyclophosphamide in rats. *Chemico-biological interactions*, 244, 113-120. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2015.11.009>
52. Şener, G., Ekşioğlu-Demiralp, E., Çetiner, M., Ercan, F., & Yeğen, B. Ç. (2006). β -glucan ameliorates methotrexate-induced oxidative organ injury via its antioxidant and immunomodulatory effects. *European journal of pharmacology*, 542(1-3), 170-178. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2006.02.056>
53. Şener, G., Toklu, H., Ercan, F., & Erkanlı, G. (2005). Protective effect of β -glucan against oxidative organ injury in a rat model of sepsis. *International immunopharmacology*, 5(9), 1387-1396. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2005.03.007>
54. Karaduman, D., Eren, B., & Keles, O. N. (2010). The protective effect of beta-1, 3-D-glucan on taxol-induced hepatotoxicity: a histopathological and stereological study. *Drug and chemical toxicology*, 33(1), 8-16. <https://doi.org/10.3109/01480540903380472>
55. Hong, S. W., Lee, H. S., Jung, K. H., Lee, H., & Hong, S. S. (2012). Protective effect of fucoidan against acetaminophen-induced liver injury. *Archives of pharmacal research*, 35(6), 1099-1105. <https://doi.org/10.1007/s12272-012-0618-5>
56. Han, L., Yao, S., Cao, S., Mo, G., Li, J., Cao, Y., & Huang, F. (2019). Triterpenoid saponins from anemone flaccida suppress tumor cell proliferation by regulating MAPK, PD1/PDL1, and STAT3 signaling pathways and altering cancer metabolism. *OncoTargets and therapy*, 10917-10930. <https://doi.org/10.2147/OTT.S212666>
57. Xu, J., Wang, S., Feng, T., Chen, Y., & Yang, G. (2018). Hypoglycemic and hypolipidemic effects of total saponins from Stauntonia chinensis in diabetic db/db mice. *Journal of cellular and molecular medicine*, 22(12), 6026-6038. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13876>
58. Vinarova, L., Vinarov, Z., Atanasov, V., Pantcheva, I., Tcholakova, S., Denkov, N., & Stoyanov, S. (2015). Lowering of cholesterol bioaccessibility and serum concentrations by saponins: in vitro and in vivo studies. *Food & function*, 6(2), 501-512. <https://doi.org/10.1039/c4fo00785a>
59. Qu, X., Gao, H., Tao, L., Zhang, Y., Zhai, J., Sun, J., ... & Zhang, S. (2019). Astragaloside IV protects against cisplatin-induced liver and kidney injury via autophagy-mediated inhibition of NLRP3 in rats. *The Journal of toxicological sciences*, 44(3), 167-175. <https://doi.org/10.2131/jts.44.167>
60. Ma, X., Chi, X., Yuan, L., Wang, Y., Li, Z., Xu, W., ... & Hu, S. (2020). Immunomodulatory effect of ginseng stem-leaf saponins and selenium on Harderian gland in immunization of chickens

to Newcastle disease vaccine. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 225, 110061. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2020.110061>

61. Kang, S. H., Kim, T. H., Shin, K. C., Ko, Y. J., & Oh, D. K. (2019). Biotransformation of food-derived saponins, platycosides, into deglucosylated saponins including deglucosylated platycodin D and their anti-inflammatory activities. *Journal of agricultural and food chemistry*, 67(5), 1470-1477. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.8b06399>

62. Hu, J. N., Xu, X. Y., Li, W., Wang, Y. M., Liu, Y., Wang, Z., & Wang, Y. P. (2019). Ginsenoside Rk1 ameliorates paracetamol-induced hepatotoxicity in mice through inhibition of inflammation, oxidative stress, nitrative stress and apoptosis. *Journal of ginseng research*, 43(1), 10-19. <https://doi.org/10.1016/j.jgr.2017.07.003>

63. Zhang, Y., Zhong, X., Xi, Z., Li, Y., & Xu, H. (2023). Antiviral Potential of the Genus Panax: An updated review on their effects and underlying mechanism of action. *Journal of Ginseng Research*, 47(2), 183-192. <https://doi.org/10.1016/j.jgr.2022.11.003>

64. Fan, S., Liu, C., Jiang, Y., Gao, Y., Chen, Y., Fu, K., ... & Bi, H. (2019). Lignans from Schisandra sphenanthera protect against lithocholic acid-induced cholestasis by pregnane X receptor activation in mice. *Journal of ethnopharmacology*, 245, 112103.

65. Liang, Li; Bi, Qian; Dong, Jincai; Yang, Xingxin; & Yu, Jie. (2018). Advances in the development of natural drugs with hepatoprotective effects. *Bioresources*, 40(2), 148-158. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.112103>

66. Uchida, N. S., Silva-Filho, S. E., Aguiar, R. P., Wiirzler, L. A. M., Cardia, G. F. E., Cavalcante, H. A. O., ... & Cuman, R. K. N. (2017). Protective effect of Cymbopogon citratus essential oil in experimental model of acetaminophen-induced liver injury. *The American journal of Chinese medicine*, 45(03), 515-532. <https://doi.org/10.1142/s0192415x17500318>

67. Zhang, J., Zhang, S., Bi, J., Gu, J., Deng, Y., & Liu, C. (2017). Astaxanthin pretreatment attenuates acetaminophen-induced liver injury in mice. *International Immunopharmacology*, 45, 26-33. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2017.01.028>

68. Yoshioka, H., Aoyagi, Y., Fukuishi, N., Gui, M. Y., Jin, Y. R., Li, X. W., ... & Nonogaki, T. (2017). Suppressive effect of kamebakaurin on acetaminophen-induced hepatotoxicity by inhibiting lipid peroxidation and inflammatory response in mice. *Pharmacological Reports*, 69(5), 903-907. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2017.04.004>

Поступила в редакцию
16.12.2025 г.

Принята к публикации
27.12.2025 г.

Ссылка для цитирования:

Богатырева М. М., Харсанова А. С., Калугина О. П., Ажиматова М. Р. Современные подходы к изучению гепатопротекторных средств и их роли в патофизиологии заболеваний печени: обзор актуальных исследований // Бюллетень науки и практики. 2026. Т. 12. №2. С. 412-430. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/123/45>

Cite as (APA):

Bogatyreva, M., Kharsanova, A., Kalugina, O., & Azhimatova, M. (2026). Modern Approaches to the Study of Hepatoprotective Agents and Their Role in the Pathophysiology of Liver Diseases: A Review of Current Research. *Bulletin of Science and Practice*, 12(2), 412-430. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/123/45>