

#### 4.2.1. Патология животных, морфология, физиология, фармакология и токсикология (ветеринарные науки)

doi:10.18286/1816-4501-2026-1-77-83

УДК: 619:615.322: 57.085.23: 615.31

##### Изучение фармакотерапевтических свойств препарата на основе берберина, конъюгированного с наночастицами селена при индуцированном тетрахлорметаном экспериментальном гепатите у мышей

С. В. Козлов✉, доцент, доктор ветеринарных наук, доцент, профессор кафедры «Болезни животных и ВСЭ»

А. А. Шелковая, аспирант

Н. И. Денисова, кандидат ветеринарных наук, ассистент кафедры «Болезни животных и ВСЭ»

Е. С. Козлов, ассистент кафедры «Болезни животных и ВСЭ»

ФГБОУ ВО Саратовский государственный университет генетики, биотехнологии и инженерии имени Н.И. Вавилова

410012, г. Саратов, пр-кт им. Петра Столыпина зд. 4, стр. 3.

✉kozlovsv12@yandex.ru

**Резюме.** Исследование было проведено для оценки фармакотерапевтической активности препарата на основе берберина, конъюгированного с наночастицами селена (BRB-nSe) при остром токсическом повреждении печени мышей, индуцированным тетрахлорметаном (CCl<sub>4</sub>). В ходе эксперимента по изучению терапевтической активности препарата BRB-nSe на модели острого токсического гепатита в первой группе мышей, которым на фоне тетрахлорметановой интоксикации терапия не проводилась, гибель составила 50 %, во второй группе, мышам которой на следующие сутки после введения четыреххлористого углерода назначили испытуемый препарат BRB-nSe парентерально в дозе 100 мг/кг по лекарственной форме 1 раз в день ежедневно на протяжении всего опыта – 10 % и в третьей (интактной) группе признаков интоксикации и летальных исходов не зарегистрировано. Через сутки после интоксикации тетрахлорметаном у животных отмечали гиподинамию, отказ от корма, нарушение груминга, достоверное повышение лейкоцитов в 2,6 раза, что составило  $22,56 \times 10^9/L$ , за счет гранулоцитов  $10,84 \times 10^9/L$ , количество которых увеличилось в 5,5 раза относительно интактной группы мышей. В сыворотке крови отмечали увеличение активности индикаторных ферментов печени аланинаминотрансферазы (АЛТ) в 9 раз, что составило  $645 \pm 107$  Е/л, аспартатаминотрансферазы (АСТ) – в 3 раза, что составило  $752 \pm 114$  Е/л, а также достоверное снижение концентрации сывороточной глюкозы в 2 раза, что составило  $3,04 \pm 0,81$  ммоль/л относительно контрольной группы животных. Вместе с этим введение испытуемого препарата на основе берберина, конъюгированного с наночастицами селена в течение 7 дней, способствовало купированию клинических симптомов интоксикации, привело к восстановлению показателей лейкоцитов  $4,88 \times 10^9/L$  и гранулоцитов  $1,42 \times 10^9/L$  до физиологической нормы и снижению активности ферментов печени АЛТ до  $48,7 \pm 7,3$  Е/л, АСТ до  $172 \pm 31$  Е/л.

**Ключевые слова:** селен, Берберин, наночастицы, гепатоциты, нанотехнологии, биодоступность.

**Для цитирования:** Изучение фармакотерапевтических свойств препарата на основе берберина, конъюгированного с наночастицами селена при индуцированном тетрахлорметаном экспериментальном гепатите у мышей // Вестник Ульяновской государственной сельскохозяйственной академии. 2026. № 1 (73). С. 77-83. doi:10.18286/1816-4501-2026-1-77-83

##### Study of the pharmacotherapeutic properties of a berberine-based preparation conjugated with selenium nanoparticles in experimental tetrachloromethane-induced hepatitis in mice

S. V. Kozlov✉, A. A. Shelkovaya, N. I. Denisova, E. S. Kozlov

410012, Saratov, Petra Stolypina Avenue, Building 4

✉kozlovsv12@yandex.ru

**Abstract.** The study aimed to assess the pharmacotherapeutic activity of a berberine-based drug conjugated with selenium nanoparticles (BRB-nSe) in cases of acute liver damage caused by carbon tetrachloride (CCl<sub>4</sub>) in mice. In the experiment examining the therapeutic activity of BRB-nSe, a model of acute toxic hepatitis was used. In the first group of mice, which did not receive treatment for tetrachloromethane intoxication, mortality reached 50%. In the second group, where the test drug BRB-nSe was administered parenterally at a dose of 100 mg/kg once a day starting the day after carbon tetrachloride administration, mortality was 10%. The third (intact) group showed no signs of intoxication or fatalities. A day after the carbon tetrachloride intoxication, the animals exhibited reduced physical activity, refusal to eat, grooming disturbances, and a statistically significant 2.6-fold increase in white blood cell count ( $22.56 \times 10^9/L$ ), primarily due to a 5.5-fold increase in granulocytes ( $10.84 \times 10^9/L$ ) compared to the intact group. Blood serum analysis revealed a 9-fold increase in alanine aminotransferase (ALT) activity ( $645 \pm 107$  U/L) and a 3-fold increase in aspartate aminotransferase (AST) activity

(752 ± 114 U/L). Additionally, serum glucose concentration decreased by half (3.04 ± 0.81 mmol/L) compared to the control group. Administration of the test drug (berberine conjugated with selenium nanoparticles) for 7 days helped alleviate the clinical symptoms of intoxication, restored leukocyte and granulocyte counts to physiological norms (4.88×10<sup>9</sup>/L and 1.42 × 10<sup>9</sup>/L, respectively), and reduced ALT activity to 48,7±7,3 U/L and AST activity to 172±31 U/L.

**Keywords:** selenium, berberine, nanoparticles, hepatocytes, nanotechnology, bioavailability.

**For citation:** Study of the pharmacotherapeutic properties of a berberine-based preparation conjugated with selenium nanoparticles in experimental tetrachloromethane-induced hepatitis in mice / S. V. Kozlov, A. A. Shelkovaya, N. I. Denisova, E. S. Kozlov // Vestnik of Ulyanovsk state agricultural academy. 2026;1(73): 77-83 doi:10.18286/1816-4501-2026-1-77-83

**Исследования выполнены при финансовой поддержке РФФ в рамках гранта №25-26-00115**

**Введение**

Печень характеризуется сложным иммунорегуляторным микроокружением, которое постоянно подвергается воздействию пищевых антигенов, микробных метаболитов, экзогенных токсинов и бактериальных эндотоксинов (в частности, липополисахаридов), поступающих из кишечника через систему воротной вены. Выполняя функцию ключевого иммунного барьера, печень должна с высокой точностью распознавать, захватывать и выводить патогенные агенты, сохраняя при этом толерантность к безвредным антигенам [1].

Берберин — это изохинолиновый алкалоид, который получают из таких растений, как *Berberis aristata* и *Coptis chinensis*. Его широкое использование в традиционной медицине, например в Китае и Аюрведе обусловлено мощной антиоксидантной активностью, реализуемой через несколько механизмов. Во-первых, он усиливает действие природных защитных ферментов, включая супероксиддисмутазу (СОД), глутатионпероксидазу (ГПО) и каталазу (КАТ), которые нейтрализуют активные формы кислорода (АФК). Во-вторых, берберин активирует АМФ-активируемую протеинкиназу (АМПК), способствуя тем самым снижению выработки АФК в митохондриях и защищая клетки от окислительного повреждения [2]. В-третьих, он способен напрямую нейтрализовать свободные радикалы [3]. Отдавая электрон или атом водорода, берберин стабилизирует реактивные частицы, превращая их в менее реактивные или нереактивные формы [3]. Это действие предотвращает запуск цепных реакций активными формами, которые могут привести к обширному повреждению клеток, включая перекисное окисление липидов, окисление белков и разрыв цепей ДНК [4], тем самым обеспечивая комплексный подход к снижению окислительного стресса при заболеваниях различной этиологии, сопровождаемых окислительным стрессом [5, 6].

Селен — незаменимый микроэлемент, играющий ключевую роль в поддержании окислительно-восстановительного гомеостаза благодаря включению в активный центр селено содержащих ферментов, таких как глутатионпероксидаза, тиоредоксинредуктаза и йодтиронин-дейодиназа. В последнее время особый интерес вызывают наночастицы селена (SeNPs), которые по сравнению с неорганическими и органическими формами селена обладают повышенной биодоступностью, сниженной токсичностью и выраженной антиоксидантной,

противовоспалительной и иммуномодулирующей активностью [7, 8].

Совместное применение берберина и наночастиц селена открывает перспективы для синергетического усиления их фармакологических эффектов. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что комбинированное воздействие этих веществ приводит к более выраженному подавлению воспалительных цитокинов (TNF-α, IL-6), усилению экспрессии антиоксидантных ферментов и улучшению функционального состояния митохондрий. Кроме того, использование берберина в качестве стабилизатора при синтезе наночастиц селена позволяет получать биосовместимые наноконпозиты с улучшенными фармакокинетическими характеристиками и целенаправленным действием на поражённые ткани [9].

**Материалы и методы**

Работа была проведена на базе кафедры «Болезни животных и ВСЭ» и ЦКП «Молекулярная биология» ФГБОУ ВО Вавиловского университета.

Эксперимент по изучению фармакотерапевтической активности исследуемого препарата BRB-nSe проводили на белых нелинейных мышах, из которых было сформировано 3 экспериментальные группы.

Для решения поставленной цели был разработан дизайн эксперимента, представленный в таблице 1.

Морфологические исследования крови проводили на гематологическом анализаторе MiсгоСС20vet, биохимический анализ крови проводили на биохимическом анализаторе StatFax3300. При биохимическом анализе крови определяли следующие показатели: АЛТ, АСТ, глюкоза, белок общий, альбумин. При оценке общего анализа крови особое внимание обращали на количество эритроцитов и лейкоцитов периферической крови, концентрацию гемоглобина и гематокритную величину.

Эвтаназию мышей осуществляли методом транслекции шейных позвонков, с использованием средств для наркоза (Изофлурана (PIRAMAL ENTERPRISES, Limited (Индия))).

Статистическую обработку полученных показателей проводили с использованием программы Microsoft Excel, достоверность различий между выборками оценивали по Стьюденту (ТТЕСТ).

**Результаты**

В ходе проведения эксперимента по изучению фармакотерапевтических свойств препарата BRB-nSe при рассмотрении на модели острого токсического

повреждения печени, вызванного сублетальными дозами  $CCl_4$ , в первой группе мышей, которым терапия не проводилась, гибель за 7 суток эксперимента составила 50 %, во второй группе, мышам которой на следующие сутки после введения четыреххлористого углерода назначили испытуемый препарат BRB-nSe парентерально, в дозе 100 мг/кг по лекарственной форме 1 раз в день ежедневно на протяжении всего

опыта – 10 % и в третьей (интактной) группе признаков интоксикации и летальных исходов не зарегистрировано (табл. 2).

Через сутки после интоксикации тетрахлорметаном у животных отмечали гиподинамию, отказ от корма, нарушение груминга. У некоторых животных отмечали судороги, после которых они впадали в кому и далее наступала смерть.

**Таблица 1. Дизайн эксперимента**

1 группа контрольная (n=20)	2 группа опытная (n=20)	3 группа интактная (n=20)
День 0		
Введение трихлорметана на оливковом масле в соотношении 50:50, в объеме 1,22 мл/кг (LD50)	Введение трихлорметана на оливковом масле в соотношении 50:50, в объеме 1,22 мл/кг (LD50)	
День 1		
Клиническое исследование. Эвтаназия 10 голов для оценки лабораторных исследований крови. Определения концентрации восстановленного глутатиона в печени.	Клиническое исследование. Парентеральное ведение препарата BRB-nSe в дозе 100 мг/кг по лекарственной форме, 1 раз в день	Клиническое исследование. Эвтаназия 10 голов для оценки лабораторных исследований крови. Определения концентрации восстановленного глутатиона в печени.
День 2-6		
Клиническое исследование.	Клиническое исследование. Парентеральное ведение препарата BRB-nSe в дозе 100 мг/кг по лекарственной форме, 1 раз в день, ежедневно	Клиническое исследование.
День 7		
Клиническое исследование. Эвтаназия для оценки лабораторных исследований крови. Определения концентрации восстановленного глутатиона в печени.	Клиническое исследование. Эвтаназия для оценки лабораторных исследований крови. Определения концентрации восстановленного глутатиона в печени.	Клиническое исследование. Эвтаназия для оценки лабораторных исследований крови. Определения концентрации восстановленного глутатиона в печени.

**Таблица 2. Показатели смертности и выживаемости белых нелинейных мышей при терапии экспериментального гепатита**

№ Группы	Число мышей в опыте	Число погибших мышей, через (сутки)						Итоговый результат
		1	2	3	4	5	6	
1 (контрольные)	10	0	0	1	2	1	1	5/10
2 (опытные)	10	0	1	0	0	0	0	1/10
3 (интактные)	10	0	0	0	0	0	0	0/10

**Таблица 3. Динамика биохимических показателей крови животных через 24 часа после введения 50 % раствора тетрахлорметана на оливковом масле в объеме 1,22 мл/кг**

Показатель		АЛТ	АСТ	Глюкоза	Белок общий	Альбумин	Глобулин
Ед. изм		Е/л	Е/л	Ммоль/л	г/л	г/л	г/л
Группа 1 (n=10)	M±m	645±107*	752±114*	3,04±0,81*	56,2±7,8	31,8±3,9	24,3±6,12
Группа 3 (интактная) (n=10)	M±m	66±19	195,7±39	7,01±1,91	63,8±4,0	35,1±2,8	28,7±3,11

Примечание: \* Различие по данному показателю статистически достоверно между опытной и интактной группами ( $P \leq 0,05$ )

Спустя сутки после начала эксперимента была проведена аспирация крови для гематологического анализа, по результатам которого было установлено достоверное повышение общего количества лейкоцитов у мышей с индуцированной тетрахлорметаном интоксикацией в 2,6 раза, по сравнению с контрольными животными (рис.1), что происходило из-за гранулоцитарных клеток, количество которых возросло более чем в 5,5 раза. Именно это подтвердило наличие развития воспалительных процессов в организме подопытных животных, в частности в печени, которая была поражена действием тетрахлорметана.

$CCl_4$  гепатотоксичное соединение, которое в результате окислительно-восстановительной реакции удаляет атомы галогена из микросом печени, образуя трихлорметильный радикал и его производное — трихлорметилпероксирадикал.

При анализе биохимических показателей сыворотки крови подопытных животных было установлено достоверное повышение аланинаминотрансферазы в 9 раз, аспартатаминотрансферазы более чем в 3 раза спустя 24 часа после введения 50 % раствора тетрахлорметана на оливковом масле относительно интактных мышей (табл. 3), в результате чего и

#### 4.2.1. Патология животных, морфология, физиология, фармакология и токсикология (ветеринарные науки)

происходит выход цитоплазматических ферментов (к которым относятся и трансаминазы) в межклеточное пространство, откуда далее они эвакуируются в кровь, где происходит повышение их активности. Помимо этого отмечали резкое снижение концентрации глюкозы в сыворотке крови подопытных животных 2 раза до  $3,04 \pm 0,8$  ммоль/л, относительно интактной группы мышей концентрация глюкозы в сыворотке которых составляла  $7,01 \pm 1,91$  ммоль/л, что происходило вследствие повышения затрат энергии на компенсацию деструктивно-дегенеративных процессов в организме белых нелинейных мышей. При этом изменений белкового обмена через сутки после интоксикации выявлено не было.

Анализ концентрации восстановленного глутатиона в печени исследуемых животных через сутки после введения токсиканта показал достоверное его увеличение до  $168,7 \pm 27,5$  мг/мл, что на 55 % выше, чем у интактной группы животных ( $108,9 \pm 21,9$  мг/мл) (рис. 2). Повышение уровня глутатиона в печени на следующие сутки после введения тетрахлорметана в сублетальной дозе можно объяснить кратковременной повышенной экспрессией его в цитозоль гепатоцита как защитный механизм на действие патогенного фактора.

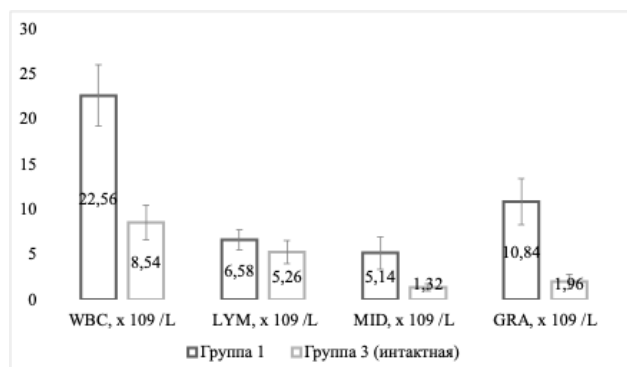


Рис. 1. Количество лейкоцитов в периферической крови мышей через 24 часа после введения тетрахлорметана

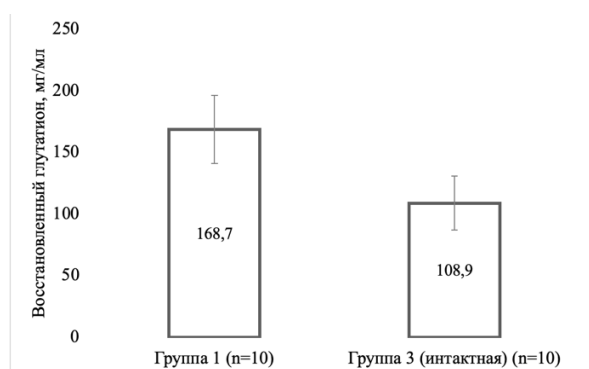


Рис. 2. Концентрация восстановленного глутатиона в печени мышей через 1 сутки после введения тетрахлорида метана

На момент окончания эксперимента был проведен анализ гематологических показателей, в

результате которого было выявлено достоверное снижение общего количества лейкоцитов у подопытных мышей первой опытной группы до  $4,88 \pm 0,90 \times 10^9$ /L в сравнении с показателями интактной группы, в которой данный показатель составил  $9,21 \pm 2,16 \times 10^9$ /L.

Анализ показателей второй опытной группы мышей, которым наряду с введением  $CCl_4$  в сублетальной дозе применяли парентерально исследуемый препарат BRB-nSe, количество лейкоцитов на 7 сутки составило  $10,76 \pm 2,34 \times 10^9$ /L и не имело достоверных отличий от интактной группы животных (рис. 3). Поэтому введение препарата BRB-nSe мышам способствовало купированию воспалительной реакции в печени, о чем свидетельствует восстановление количества лейкоцитов периферической крови до уровня интактных мышей.

При анализе биохимических показателей крови установлено достоверное снижение активности трансаминаз в сыворотке крови животных. Так, в первой опытной группе АЛТ снизилась до  $93,6 \pm 6,8$  Е/л относительно первоначальных значений  $645 \pm 107$  Е/л, но оставалась достоверно выше, чем в интактном контроле ( $62,2 \pm 6,7$  Е/л). Вместе с этим во второй опытной группе мышей, которым назначали исследуемый препарат, активность фермента составила  $48,7 \pm 7,3$  Е/л и не имеет достоверных отличий от контрольной группы. Также отмечается достоверное снижение АСТ как в первой, так и во второй группах животных относительно первоначальных значений. В первой группе до  $264 \pm 45$  Е/л, во второй –  $172 \pm 31$  Е/л, тогда как через сутки после интоксикации тетрахлорметаном активность данного фермента составляла  $752 \pm 114$  Е/л. Вместе с этим в первой группе АСТ достоверно выше, чем в интактной, в то время, как во второй активность данной трансаминазы не отличается от интактной группы мышей.

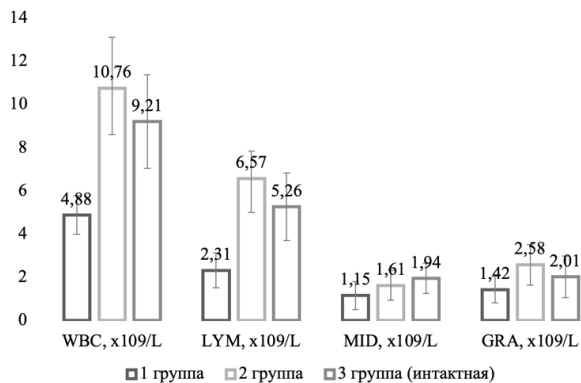
Наряду с этим применение BRB-nSe при индуцированном повреждении печени ксенобиотиком  $CCl_4$  способствует восстановлению ее функциональной активности. Это подтверждается нормализацией альбуминсинтезирующей функции гепатоцитов, во второй опытной группе концентрация альбумина в сыворотке крови мышей к концу эксперимента составляет  $42,3 \pm 2,7$  г/л, тогда как в первой группе  $20,8 \pm 3,9$  г/л, что достоверно ниже, чем у интактных животных ( $33,2 \pm 3,35$  г/л).

Концентрация глутатиона в печени животных первой опытной группы через 7 суток после начала эксперимента (рис. 4) составляет  $62,3 \pm 16,3$  мг/мл, что достоверно ниже на 37 %, чем во второй опытной группе ( $98,6 \pm 18,6$  мг/мл), мышам которой после интоксикации ксенобиотиком вводили испытуемый препарат ( $P \leq 0,05$ ), в третьей интактной группе, концентрация которого составляет  $107,6 \pm 21,4$  мг/мл ( $P \leq 0,05$ ). Достоверная разница концентрации глутатиона в печени первой и третьей групп мышей отсутствует.

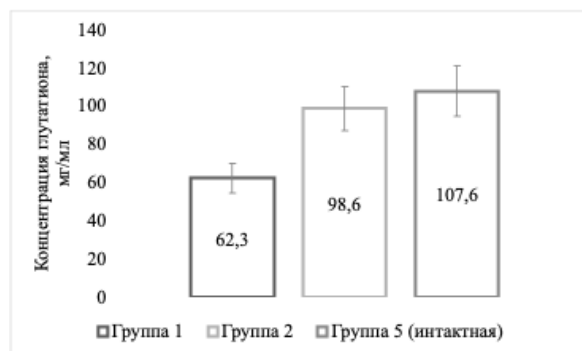
**Таблица 4. Биохимические показатели сыворотки крови мышей через 7 суток после введения 50 % раствора тетрахлорметана на оливковом масле в объеме 1,22 мл/кг**

Показатель	АЛТ, Е/л	АСТ, Е/л	Глюкоза, ммоль/л	Белок общий, г/л	Альбумин, г/л	Глобулин, г/л
Группа 1	93,6±6,8*	264±45*	5,2±1,6	68,2±6,1	20,8±3,9*	47,4±4,1*
Группа 2	48,7±7,3	172±31	6±3,78	86,2±9,2*	42,3±2,7*	43,9±3,7*
Группа 3 (интактная)	62,2±6,7	171±40	6,1±1,1	69,1±5,5	33,2±3,35	35,9±3,9

Примечание: \* Различие по данному показателю статистически достоверно между опытной и интактной группами ( $P \leq 0,05$  при  $t$  критическом 2,10)



**Рис. 3. Количество лейкоцитов периферической крови мышей через 7 суток после введения 50 % раствора тетрахлорида метана на оливковом масле в объеме 1,22 мл/кг**



**Рис. 4. Концентрация глутатиона в печени мышей через 7 суток после введения 50 % раствора тетрахлорметана на оливковом масле в объеме 1,22 мл/кг**

Рециркуляция глутатиона в печени животных, которым применяли препарат, содержащий берберин, конъюгированный с наночастицами селена на фоне тетрахлорметановой интоксикации, подтверждает синергическое воздействие на организм этих компонентов.

Результаты проведенных исследований наглядно показывают, что введение исследуемого препарата на основе берберина и наночастиц селена привело к восстановлению измененных параметров ферментов до контрольного уровня. Была показана защитная антиоксидантная роль исследуемого препарата против гепатотоксина.

#### Обсуждение

Тетрахлорид углерода  $CCl_4$ , по результатам многочисленных исследований, является мощным гепатотоксином, вызывающим гистопатологические изменения, связанные с воспалительным или

окислительным стрессом и гибелью клеток [10, 11, 12, 13]. Вместе с этим достоверно доказано, что берберин обладает ярко выраженным противовоспалительным действием, которое основано на его способности подавлять сигнальный путь NF-κB – ключевой фактор транскрипции, регулирующий выработку и высвобождение различных воспалительных цитокинов [14, 15]

Используя классическую модель острого токсического повреждения печени тетрахлорметаном, многие авторы установили, как и в данном эксперименте, значительное повышение активности АСТ и АЛТ, что свидетельствует о развитии нарушения целостности мембран гепатоцитов и их органелл и выходе ферментов в межклеточную среду. Как утверждают в своих исследованиях Унсал В. и др. (2020), молекулярные механизмы повреждающего действия  $CCl_4$  *in vivo* следует рассматривать с точки зрения следующих факторов: это во-первых связывание молекул ксенобиотиков с гидрофобными участками биомембран и во-вторых способностью метаболизировать ксенобиотики с участием специфической ферментной системы монооксигеназ эндоплазматического ретикулума с образованием высокореактивных метаболитов, которые взаимодействуют с биологическими структурами клеток [10].

Вместе с этим, как относительно недавно установлено исследователями, берберин оказывает прямое воздействие на клеточные мембраны и способен модулировать их проницаемость и функции ионного обмена. Прямое взаимодействие берберина с клеточными мембранами осуществляется посредством ингибирования активности  $Na^+/K^+-ATP$ азы в клеточной мембране. Это приводит к снижению ионной селективности и повышению проницаемости мембраны [14, 15]. Оказывает специфическое биоэлектрическое воздействие, которое влияет на потенциал клеточной мембраны и, как следствие, на распределение ионов внутри и вне клетки [16], напрямую связывается с фосфолипидами в клеточной мембране, изменяя их конформацию, что приводит к повышению ее стабильности [17]. Это объясняет снижение активности цитолитических ферментов печени при применении испытуемого препарата, содержащего берберин.

Данный факт указывает на то, что берберин, входящий в состав препарата, стимулирует сигнальный путь АМРК (5'-аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа), который является ключевым регулятором клеточного энергетического гомеостаза и окислительного стресса [10]. АМРК функционирует

как датчик энергии, поддерживая баланс клеточной энергии за счёт катаболических путей, генерирующих АТФ, и подавляя анаболические пути, потребляющие АТФ [18]. Активация АМРК берберином приводит к ингибированию НАДФН-оксидазы — ферментного комплекса, участвующего в выработке активных форм кислорода (АФК) [18].

Кроме того, активация АМРК усиливает экспрессию митохондриального белка, который снижает выработку АФК в митохондриях за счёт рассеивания протонного градиента через митохондриальную мембрану [18]. Такое снижение выработки АФК в митохондриях дополнительно способствует общему снижению окислительного стресса в клетке [18].

#### Заключение

Экспериментальные данные подтвердили наличие выраженного гепатопротекторного эффекта у разрабатываемого фармакологического средства в условиях острого токсического поражения печени, вызванного воздействием тетрахлорметана.

Достоверно установлено, что берберин, конъюгированный с наночастицами селена при парентеральном введении в дозе 100 мг/кг 1 раз в день в течение 7 дней, способствует купированию воспалительного процесса в печени, вызванного воздействием четыреххлористого углерода, стабилизации клеточных мембран гепатоцитов, на что указывает снижение активности трансаминаз в сыворотке крови животных, а также восстановлению функциональной активности печени, о чем свидетельствует повышение белка и его фракций в сыворотке крови.

#### Литература

1. Anti-inflammatory, antioxidant, and immunomodulatory effects of *Berberis vulgaris* and its constituent berberine, experimental and clinical, a review / F. Shakeri, S. Kiani, G. Rahimi, et al // *Phytother Res*. 2024 Vol. 38 No. 4. P. 1882-1902. doi: 10.1002/ptr.8077
2. Efficacy Evaluation of *Berberis Aristata* and *Silybum Marianum* Fixed Dose Combination on Glycaemic and Insulin Resistance Parameters in Adult Population: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / V. Dubey, J. Kansagra, V. Sureja, et al. // *Future J. Pharm. Sci*. 2024 Vol. 10 No. 28 P. 1-14. doi:10.1186/s43094-024-00603-7
3. Oxidative Stress, Free Radicals and Antioxidants: Potential Crosstalk in the Pathophysiology of Human Diseases / P. Chaudhary, P. Janmeda, A.O. Docea, et al. // *Front. Chem*. 2023 Vol. 10 P. 1158198. doi: 10.3389/fchem.2023.1158198
4. The Chemistry of Reactive Oxygen Species (ROS) Revisited: Outlining Their Role in Biological Macromolecules (DNA, Lipids and Proteins) and Induced Pathologies / C. A. Juan, J. M. P. de la Lastra, F.J. Plou, et al // *Int. J. Mol. Sci*. 2021 Vol. 22 No. 9 P. 4642. doi: 10.3390/ijms22094642.
5. Tian E., Sharma G., Dai C. Neuroprotective Properties of Berberine: Molecular Mechanisms and Clinical

Implications // *Antioxidants*. 2023 Vol. 12 No. 10 P. 1883. doi: 10.3390/antiox12101883.

6. Оптимизация методов выделения и идентификации пептидов, выделенных из личинок *Hermetia illucens* / О. С. Ларионова, Я. Б. Древко, Н. Д. Тычинин, и др. // *Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Физика* 2024 Т. 24 № 2 С. 150-160 doi:10.18500/1817-3020-2024-24-2-150-160.

7. Varlamova E. G. Molecular Mechanisms of the Therapeutic Effect of Selenium Nanoparticles in Hepatocellular Carcinoma. *Cells*. 2024 Vol. 13. No. 13 P. 1102. doi: 10.3390/cells13131102.

8. Патент № 2794958 С2 Российская Федерация, МПК А61К 35/64, А61К 36/835, А61Р 17/02. Композиция ранозаживляющего действия: № 2021118049: заявл. 22.06.2021: опубл. 26.04.2023 / О. С. Ларионова, Я. Б. Древко, К. Ю. Смирнова и др.; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Саратовский государственный университет генетики, биотехнологии и инженерии имени Н.И. Вавилова".

9. Co-Encapsulation of Berberine and Piperine in Coaxial Electrospayed Chitosan Nanoparticles for Sustained Release and Improved Berberine Bioavailability / N. H. Cao-Luu, V. T. Luong-Huynh, B. T. Nguyen-Thi, et al. // *Chem. Pap*. 2024. Vol. 78. P.4211-4223 doi: 10.21203/rs.3.rs-3302803/v1

10. Unsal V, Cicek M, Sabancilar İ. Toxicity of carbon tetrachloride, free radicals and role of antioxidants // *Rev Environ Health*. 2020 Vol. 36 No. 2. P. 279-295. doi: 10.1515/reveh-2020-0048

11. Manibusan M.K., Odin M., Eastmond D.A. Postulated carbon tetrachloride mode of action: a review// *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev*. 2007 Vol. 25. No. 3. P. 185-209. doi: 10.1080/10590500701569398

12. Differential recruitment of monocyte-derived macrophages in control and stellate cell-depleted mice during recurrent carbon tetrachloride-induced acute liver injury / A. Sharma, R. Kudira, J. Wang, et al // *J Cell Physiol*. 2022 Vol. 237. No. 11. P. 4215-4225. doi: 10.1002/jcp.30877

13. Protective Effects of Naringenin from *Citrus sinensis* (var. Valencia) Peels against CCl<sub>4</sub>-Induced Hepatic and Renal Injuries in Rats Assessed by Metabolomics, Histological and Biochemical Analyses / N. M. Ammar, H. A. Hassan, H. M. I. Abdallah, et al. // *Nutrients*. 2022. Vol. 14 No. 4 P. 841. doi: 10.3390/nu14040841

14. Berberine may provide redox homeostasis during aging in rats / A.K. Yadawa, P. Srivastava, A. Singh, et al. // *Z Naturforsch C J. Biosci*. 2023 Vol. 78. No. 7-8. P. 307-315. doi: 10.1515/znc-2022-0213

15. Investigation of dose-dependent effects of berberine against renal ischemia/reperfusion injury in experimental diabetic rats / M. Kumas, M. Esrefoglu, E. Karatas, et al // *Nefrologia (Engl Ed)*. 2019. Vol. 39. No. 4. P. 411-423. doi: 10.1016/j.nefro.2018.10.006

16. Tang Berberine regulates mesangial cell proliferation and cell cycle to attenuate diabetic nephropathy

through the PI3K/Akt/AS160/GLUT1 signaling pathway / W.J. Ni, X.M. Guan, J. Zeng, et al // J. Cell. Mol. Med. 2022 Vol. 26.No. 4. P. 1144-1155 doi: 10.1111/jcmm.17167

17. The pharmacological activity of berberine, a review for liver protection / Z. Mengting, D. Ying, L. Meichen, et al. // European Journal of Pharmacology. 2021. Vol. 890. P. 173655. doi: 10.3390/molecules26051327

18. Berberine alleviates acute lung injury in septic mice by modulating Treg/Th17 homeostasis and down-regulating NF-KB signaling Drug / L.W. Chen, X.Y. Liu, X.T. Wang, et al. // Des. Devel. Ther. 2023. Vol. 13. No. 17. P. 1139-1151. doi: 10.2147/DDDT.S401293

#### References

1. Anti-inflammatory, antioxidant, and immunomodulatory effects of *Berberis vulgaris* and its constituent berberine, experimental and clinical, a review / F. Shakeri, S. Kiani, G. Rahimi, et al // Phytoter Res. 2024 Vol. 38. No. 4. P. 1882-1902. doi: 10.1002/ptr.8077

2. Efficacy Evaluation of *Berberis Aristata* and *Silybum Marianum* Fixed Dose Combination on Glycaemic and Insulin Resistance Parameters in Adult Population: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / V. Dubey, J. Kansagra, V. Sureja, et al. // Future J. Pharm. Sci. 2024 Vol. 10. No. 28. P. 1-14 doi:10.1186/s43094-024-00603-7

3. Oxidative Stress, Free Radicals and Antioxidants: Potential Crosstalk in the Pathophysiology of Human Diseases / P. Chaudhary, P. Janmeda, A.O. Docea, et al. // Front. Chem. 2023. Vol. 10. P. 1158198. doi: 10.3389/fchem.2023.1158198

4. The Chemistry of Reactive Oxygen Species (ROS) Revisited: Outlining Their Role in Biological Macromolecules (DNA, Lipids and Proteins) and Induced Pathologies / C. A. Juan, J. M. P. de la Lastra, F.J. Plou, et al // Int. J. Mol. Sci. 2021 Vol. 22. No. 9. P. 4642. doi: 10.3390/ijms22094642.

5. Tian E., Sharma G., Dai C. Neuroprotective Properties of Berberine: Molecular Mechanisms and Clinical Implications // Antioxidants. 2023 Vol. 12 No. 10 P. 1883. doi: 10.3390/antiox12101883

6. Optimization of methods for the extraction and identification of peptides isolated from *Hermetia illucens* larvae / O. S. Larionova, Ya. B. Drevko, N. D. Tychinin, et al. // Bulletin of the Saratov University. New series. Series: Physics 2024. Vol. 24 No. 2. P. 150-160 doi:10.18500/1817-3020-2024-24-2-150-160

7. Varlamova E. G. Molecular Mechanisms of the Therapeutic Effect of Selenium Nanoparticles in Hepatocellular Carcinoma. Cells. 2024 Vol. 13. No. 13 P. 1102. doi: 10.3390/cells13131102

8. Patent No. 2794958 C2 Russian Federation, IPC A61K 35/64, A61K 36/835, A61P 17/02. Wound-healing composition: No. 2021118049: declared 06/22/2021: published 04/26/2023 / O. S. Larionova, Ya. B. Drevko, K.

Yu. Smirnova et al.; applicant Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Saratov State University of Genetics, Biotechnology and Engineering named after N.I. Vavilov".

9. Co-Encapsulation of Berberine and Piperine in Coaxial Electrospayed Chitosan Nanoparticles for Sustained Release and Improved Berberine Bioavailability / N. H. Cao-Luu, V. T. Luong-Huynh, B. T. Nguyen-Thi, et al. // Chem. Pap. 2024 Vol. 78 P.4211-4223. doi: 10.21203/rs.3.rs-3302803/v1

10. Unsal V, Cicek M, Sabancilar İ. Toxicity of carbon tetrachloride, free radicals and role of antioxidants // Rev Environ Health. 2020 Vol. 36 No. 2 P. 279-295. doi: 10.1515/revh-2020-0048

11. Manibusan M.K., Odin M., Eastmond D.A. Postulated carbon tetrachloride mode of action: a review// J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev. 2007 Vol. 25. No. 3. P. 185-209. doi: 10.1080/10590500701569398

12. Differential recruitment of monocyte-derived macrophages in control and stellate cell-depleted mice during recurrent carbon tetrachloride-induced acute liver injury / A. Sharma, R. Kudira, J. Wang, et al // J Cell Physiol. 2022 Vol. 237. No. 11. P. 4215-4225. doi: 10.1002/jcp.30877

13. Protective Effects of Naringenin from *Citrus sinensis* (var. Valencia) Peels against CCl<sub>4</sub>-Induced Hepatic and Renal Injuries in Rats Assessed by Metabolomics, Histological and Biochemical Analyses / N. M. Ammar, H. A. Hassan, H. M. I. Abdallah, et al. // Nutrients. 2022. Vol. 14 No. 4 P. 841. doi: 10.3390/nu14040841

14. Berberine may provide redox homeostasis during aging in rats / A.K. Yadawa, P. Srivastava, A. Singh, et al. // Z Naturforsch C J. Biosci. 2023 Vol. 78 No. 7-8. P. 307-315 doi: 10.1515/znc-2022-0213

15. Investigation of dose-dependent effects of berberine against renal ischemia/reperfusion injury in experimental diabetic rats / M. Kumas, M. Esrefoglu, E. Karatas, et al // Nefrologia (Engl Ed). 2019. Vol. 39. No. 4. P. 411-423 doi: 10.1016/j.nefro.2018.10.006

16. Tang Berberine regulates mesangial cell proliferation and cell cycle to attenuate diabetic nephropathy through the PI3K/Akt/AS160/GLUT1 signaling pathway / W.J. Ni, X.M. Guan, J. Zeng, et al // J. Cell. Mol. Med. 2022 Vol. 26.No. 4 P. 1144-1155 doi: 10.1111/jcmm.17167

17. The pharmacological activity of berberine, a review for liver protection / Z. Mengting, D. Ying, L. Meichen, et al // European Journal of Pharmacology. 2021. Vol. 890. P. 173655. doi: 10.3390/molecules26051327

18. Berberine alleviates acute lung injury in septic mice by modulating Treg/Th17 homeostasis and down-regulating NF-KB signaling Drug / L.W. Chen, X.Y. Liu, X.T. Wang, et al. // Des. Devel. Ther. 2023. Vol. 13. No. 17. P. 1139-1151. doi: 10.2147/DDDT.S401293