

<https://doi.org/10.33647/2074-5982-17-3-95-99>



ВЛИЯНИЕ 4,4'-(ПРОПАНДИАМИДО)ДИБЕНЗОАТА НАТРИЯ НА ПРОЯВЛЕНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТА

М.А. Белых

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный
химико-фармацевтический университет» Минздрава России
197376, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14, лит. А

Проведена оценка влияния производного пропандиовой кислоты — 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия (малобена) — при 24-недельном моделировании стеатогепатита на физиологические и гистологические характеристики у мышей линии C57BL/6. Выявлено, что соединение обладает гепатопротекторными и регенераторными свойствами и может быть перспективно для дальнейшего изучения в качестве антистеатозного средства.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, стеатогепатит, малобен

Конфликт интересов: автор заявил об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности: Выражаем глубокую благодарность руководителю отдела тканевых и патоморфологических методов исследования ФГБУ НИИДИ ФМБА России д.м.н. Кареву В.Е. за помощь в проведении исследования.

Для цитирования: Белых М.А. Влияние 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия на проявления экспериментального неалкогольного стеатогепатита. *Биомедицина*. 2021;17(3):95–99. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-17-3-95-99>

Поступила 01.05.2021

Принята после доработки 07.06.2021

Опубликована 10.09.2021

IMPACT OF 4,4'-(PROPANEDIAMIDE)DIBENZOATE SODIUM ON MANIFESTATIONS OF EXPERIMENTAL NON-ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS

Maria A. Belykh

Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia
197376, Russian Federation, Saint Petersburg, Professora Popova Str., 14, lit. A

The impact of a propanedioic acid derivative, 4,4'-(propanediamide)dibenzoate sodium (maloben), on the physiological and histological characteristics of mice line C57BL/6 was studied under 24-week modeled steatohepatitis. It was found that the compound in question exhibits hepatoprotective and regenerative properties, thus being promising for further study as an anti-steatosis agent.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, steatohepatitis, maloben

Conflict of interests: the author declares no conflicts of interest.

Acknowledgements: the author expresses gratitude to the Head of the Department of Tissue and Pathomorphological Research Methods FSBI SRICI of FMBA of Russia Dr. Sci. (Med.) Karev V.E. for his assistance in investigation.

For citation: Belykh M.A. Impact of 4,4'-(propanediamide)Dibenzoate Sodium on Manifestations of Experimental Non-Alcoholic Steatohepatitis. *Journal biomed.* 2021;17(3):95–99. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-17-3-95-99>

Submitted 01.05.2021

Revised 07.06.2021

Published 10.09.2021

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является наиболее часто встречающимся заболеванием гепато-билиарной системы, достигая 24% в популяции [7]. Существует выраженная необходимость проведения фармакотерапии, направленной на уменьшение проявлений стеатоза печени и стеатогепатита с целью предупреждения фиброза органа. Недостаточная эффективность гепатотропных препаратов при НАЖБП диктует высокую потребность в изыскании новых эффективных лекарственных средств, которые позволили бы расширить арсенал препаратов с данным видом терапевтического действия [4, 6]. Одним из перспективных фармакологических агентов может считаться 4,4'-(пропандиамидо)добензоат натрия (малобен), синтезированный в ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России, для которого ранее была показана способность уменьшать апоптоз гепатоцитов при экспериментальной НАЖБП [1].

Материалы и методы

Эксперименты проведены на 90-а лабораторных мышках-самцах линии C57BL/6 массой 22–30 г, разделенных на три равные группы по 30 особей. Мыши интактной группы содержались на обычном пищевом рационе. Животные контрольной и опытной групп имели в свободном доступе комбинированный корм, состоящий из 63% стандартного корма, 19% топленого свиного жира, 10% сахарозы и 8% изолированного соевого белка [8]. На фоне такой диеты опытная группа получала ежедневно малобен (10 мг/кг), а контроль-

ная и интактная — эквивалентное количество физ. р-ра.

Ежемесячно мышам измеряли длину тела, окружность грудной клетки (ОГ), окружность живота (ОЖ) [5], рассчитывали соотношение ОЖ/ОГ, индекс массы тела согласно формуле: $ИМТ = \frac{\text{масса (г)}}{\text{длина тела (см)}^2}$. По окончании эксперимента осуществлялось суммарное взвешивание всех жировых депо и определение соотношения массы жира к массе тела мыши. Животных наркотизировали хлоралгидратом (350 мг/кг, «Merck KGaA», Германия) и забирали ткань печени для гистологического исследования. Образцы фиксировали 10% нормальным (рН=7,4) р-ром формальдегида в течение 24-х ч. Фиксированные образцы ткани подвергали гистологической обработке посредством последовательной инкубации образцов в изопропанол и последующей имбибиции парафином по общепринятой методике. Из приготовленных парафиновых блоков изготавливали срезы толщиной 4 мкм с использованием полуавтоматического ротационного микротомы HM340E («Thermo», Германия) и окрашивали их гематоксилином и эозином. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программ Microsoft Excel 2013 и Statistica 10.0.

Результаты и их обсуждение

Установлено, что малобен практически не оказывал значимого влияния на зоометрические показатели животных. Однако отношение массы жира к массе тела, свидетельствующее о накоплении висцерального жира, продемонстрировало статистически значимое ($p < 0,05$) снижение в 1,26 раза

в группе мышей, получавших малобен, по сравнению с контрольными животными. Важно отметить, что именно с увеличением висцерального жира в организме ассоциировано развитие метаболического синдрома и стеатоза печени [2].

Гистологическое исследование печени является «золотым стандартом» диагностики стеатоза, воспаления и оценки стадии фиброза при НАЖБП [3]. У животных интактной группы показано сохранение структуры печеночной ткани (рис. 1). У животных контрольной группы в отдельных портальных трактах выявлена разной степени выраженности лимфоцитарная или лимфомакрофагальная инфильтрация стромы. В перипортальных отделах печеночных долек обнаруживалась преимущественно мелкоочаговая лимфо-гистиоцитарная инфильтрация, расположенная среди групп гепатоцитов с некробиотическими изменениями. В некоторых образцах имелись крупные очаги некроза, обильно инфильтрированные лимфоцитами, нейтрофи-

лами и эозинофильными гранулоцитами, расположенными в паренхиме печени, преимущественно в непосредственной близости от стенок центральных (печеночных) вен (рис. 2). Помимо некротически-воспалительных изменений, в цитоплазме гепатоцитов определялись множественные мелкие капли жира.

В группе животных, получавших на фоне высококалорийного корма малобен, преобладали проявления текущей организации (с макрофагальной продуктивной реакцией), а также регенераторные изменения гепатоцитов при явно менее выраженных явлениях повреждения паренхимы печени (рис. 3, 4). Кроме того, следует отметить уменьшение жировой инфильтрации гепатоцитов при использовании фармакологического агента. По всей видимости, малобен обладает протективными и регенераторными свойствами, обуславливающими существенно более выраженное и раннее репаративное и регенераторное воздействие на печень.

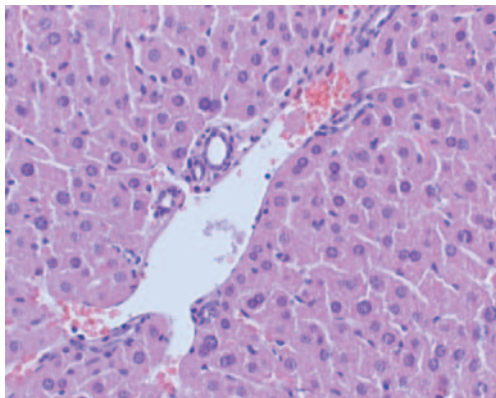


Рис. 1. Отсутствие фиброза и патологической клеточной инфильтрации стромы портального тракта в группе интактных животных. Окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 400$.

Fig. 1. Absence of fibrosis and pathological cellular infiltration of the portal tract stroma in the group of intact animals. Hematoxylin and eosin staining, $\times 400$.

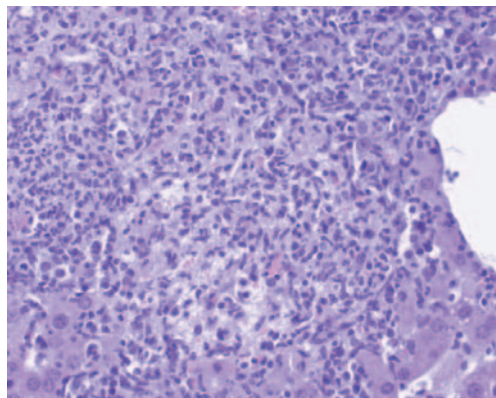


Рис. 2. Крупный очаг некроза с обильной полиморфноклеточной инфильтрацией в центролобулярном отделе печеночной дольки в группе животных с экспериментальным стеатогепатитом. Окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 400$.

Fig. 2. A large focus of necrosis with abundant polymorphic cell infiltration in the centrilobular section of the hepatic lobule in the group of animals with experimental steatohepatitis. Hematoxylin and eosin staining, $\times 400$.

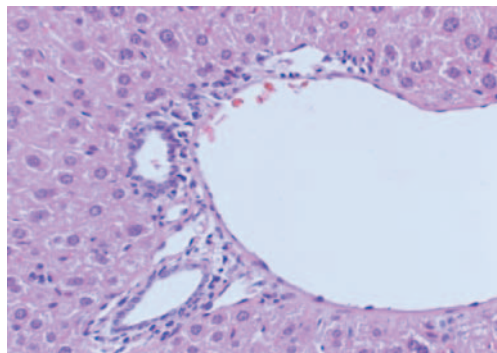


Рис. 3. Сохраненная структура печеночной ткани, отсутствие фиброза портальных трактов, неравномерная скудная лимфо-макрофагальная инфильтрация стромы в группе животных опытной группы. Окраска гематоксилином и эозином, ув. x400.

Fig. 3. The preserved structure of the hepatic tissue, the absence of fibrosis of the portal tracts, uneven scanty lymph-macrophage infiltration of the stroma in the group of experimental animals. Hematoxylin and eosin staining, x400.

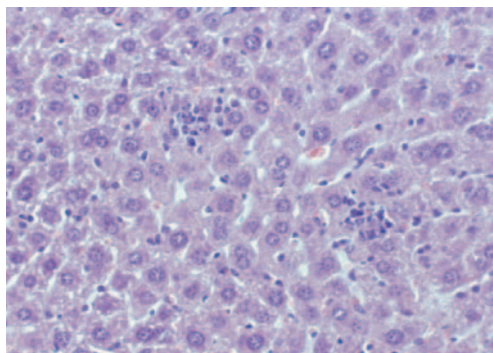


Рис. 4. Мелкие фокусы пролиферации гепатоцитов в зонах повреждения паренхимы в группе животных опытной группы. Окраска гематоксилином и эозином, ув. x400.

Fig. 4. Small foci of hepatocyte proliferation in the zones of parenchymal injuries in the group of experimental animals. Hematoxylin and eosin staining, x400.

Выводы

1. 4,4'-(пропандиамидо)-добензоат натрия (малобен) позволяет снижать выраженность висцерального ожирения у экспериментальных животных на фоне гиперкалорийной диеты.

2. Выявлено преобладание альтернативно-экссудативных изменений (отражающих повреждение) в группе с экспериментальным стеатогепатитом и продуктивных и пролиферативных (отражающих процессы репарации и регенерации) в группе, получавшей на фоне гиперкалорийной диеты малобен.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Бажанова Е.Д., Оковитый С.В., Бельх М.А. Влияние 4,4'-(пропандиамидо)добензоата натрия и метформина на динамику апоптоза и пролиферации гепатоцитов у мышей с сахарным диабетом и ожирением. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2018;81(5):17–20. [Bazhanova E.D., Okovityi S.V., Belykh M.A. Vliyaniye 4,4'-(propandiamido)dibenzonata natriya i metformina na dinamiku apoptoza i proliferatsii gepatocitov u myshei s saharnym diabetom i ojireniem [Effect of sodium 4,4'-(propanediamide)dibenzooate and metformin on the dynamics of apoptosis and proliferation of hepatocytes in mice with diabetes and obesity. *Exp. and Clin. Pharm.* 2018;81(5):17–20. (In Russian)].
2. Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Континуум неалкогольной жировой болезни печени: от стеатоза печени до сердечно-сосудистого риска. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016;12(4):424–429. [Drapkina O.M., Korneeva O.N. Kontinuum nealkogol'noy jirovoy bolezni pecheni: ot steatoza pecheni do serdечно-sosudistogo riska [Continuum of non-alcoholic fatty liver disease from hepatic steatosis to cardiovascular risk. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(4):424–429. (In Russian)].
3. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекоменд. для терапевтов, третья версия. *Эксперим. и клин. гастроэнтерол.* 2021;185(1):4–52. [Labeznik L.B. Golovanova E.V., Turkina S.V., et al. Nealkogol'nay jirovaya bolezny' pecheni u vzroslykh: klinika, diagnostika, lechenie. Rekomend. dlya terapevtov, tret'ya versiya [Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnostic, treatment. Guidelines for therapists, third version. *Clinical and Experimental Gastroenterology*. 2021;185(1):4–52. (In Russian)].
4. Оковитый С.В. Комбинированное применение гепатопротекторов. *Лечащий врач*. 2020;8:38–43. [Okovityi S.V. Kombinirovannoe primeneniye gepatoprotektorov [Combined use of hepatoprotective

- agents. *Lechashchiy vrach [Therapist]*. 2020;(8):38–43. (In Russian)].
5. Тиньков А.А., Попова Е.В., Никоноров А.А. Влияние сульфата железа на эндокринную дисфункцию жировой ткани крыс линии Wistar. *Казанский мед. журн.* 2013;5:760–763. [Tin'kov A.A., Popova E.V., Nikonov A.A. Vliyanie sul'fata jeleza na endokrinnuyu disfunkciyu jirovoi tkani krys linii Wistar [Influence of iron sulfate on adipose tissue endocrine dysfunction of Wistar rats. *Kazan Medical Journal*. 2013;5:760–763. (In Russian)].
 6. Dufour J.F., Caussy C., Loomba R. Combination therapy for non-alcoholic steatohepatitis: rationale, opportunities and challenges. *Gut*. 2020;69(10):1877–1884.
 7. Moon A.M., Singal A.G., Tapper E.B. Contemporary Epidemiology of Chronic Liver Disease and Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(12):2650–2666.
 8. Xu B.L., Wang R., Ma L.N., Dong W., Zhao Z.W., Zhang J.S., Wang Y.L., Zhang X. Effects of caloric intake on learning and memory function in juvenile C57BL/6J mice *BioMed research international*. 2015.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ | INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Белых Мария Александровна, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России;
e-mail: belych.mariya@pharminnotech.com

Maria A. Belykh, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia;
e-mail: belych.mariya@pharminnotech.com