

УДК 616.36: 616-003.826

Ж.А. АЛДАШЕВА

Казахский медицинский университет непрерывного образования, г. Алматы

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ БИФЕНИЛДИМЕТИЛДИКАРБОКСИЛАТА ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ (обзор литературы)

Заболевания печени многочисленны и сопровождаются нередко выраженными нарушениями ткани печени. Лечение этих заболеваний, в первую очередь, направлено на устранение этиологического фактора. Однако, в большинстве случаев, необходимо назначать лекарственные препараты патогенетической направленности (гепатопротекторы), оказывающие подавляющий эффект на первичные и вторичные механизмы развития патологического процесса и защищающие печень от повреждающих эндо- и экзогенных факторов. В начале обзора дана краткая характеристика наиболее часто применяемых в клинической практике гепатопротекторов. Далее представлены результаты многочисленных исследований, в том числе многоцентровых, рандомизированных контролируемых по эффективному и безопасному применению гепатопротектора бифенилдиметилдикарбоксилата (БДД), который является синтетическим аналогом SchisandrinC – одного из компонентов, выделенных из плодов китайского лимонника (Fructus Schisandrae). Китайский лимонник – лекарственное растение, используемое в традиционной восточной медицине.

Ключевые слова: заболевания печени, гепатоциты, гепатопротекторы, бифенилдиметилдикарбоксилат (БДД), китайский лимонник, аланинаминотрансфераза.

Заболевания печени многочисленны, и любое повреждение печеночной ткани (обусловленное вирусами, токсинами, алкоголем и др.), представляет поражение печеночных клеток-гепатоцитов. Лечение этих заболеваний основано, прежде всего, на устранении этиологических факторов путем назначения различных схем противовирусной терапии; исключении приема алкоголя, лекарственных и других токсических веществ. Несмотря на то, что с каждым годом появляется все больше препаратов, воздействующих на причину заболевания печени, существуют множество лекарственных средств патогенетической направленности, оказывающих подавляющий эффект на первичные и вторичные механизмы развития патологического процесса. Эти препараты называются гепатопротекторами, т.е. защищающими печень от повреждающего воздействия экзо- и эндогенных факторов и/или ускоряющих ее нормальную регенерацию [1].

Группа гепатопротекторов весьма гетерогенна и представлена препаратами различных групп с разнонаправленным действием на метаболические процессы. Так, гепатопротекторы растительного происхождения включают в себя лекарственные средства на основе листьев артишока, расторопши, масла семян тыквы, корня солодки и др. Активные компоненты в растительных средствах представлены разными по механизму действия веществами. Наиболее популярный компонент растительных гепатопротекторов силимарин, источником которого является травянистое растение расторопша пятнистая. Механизм его действия связан с подавлением перекисного окисления липидов, в результате чего предотвращается повреждение мембран гепатоцитов. Силимарин способствует синтезу белков и

фосфолипидов (ФЛ) в поврежденных клетках. Это приводит к стабилизации мембран, уменьшению их проницаемости. В итоге предотвращается потеря важных компонентов клеток, проникновение гепатотоксических веществ, нормализуются биохимические показатели крови [2, 3].

На сегодняшний день накоплено достаточно сведений о биологической роли ФЛ, которые необходимы для роста, развития и нормального функционирования всех соматических клеток, в том числе гепатоцитов. ФЛ являются главными компонентами клеточных мембран и мембран органелл клеток человека [4, 5]. На основе ФЛ были созданы лекарственные препараты, получившие название эссенциальные ФЛ. Их физиологические функции заключаются: в поддержании нормальной текучести мембран клеток; в антиоксидантном действии; в защите митохондриальных и микросомальных ферментов от повреждений; в замедлении синтеза коллагена и повышении активности коллагеназы, т.е. в антифибротическом эффекте. Основная точка клинического приложения эссенциальных ФЛ – алкогольная, неалкогольная жировая болезнь печени на различных стадиях, лекарственные и токсические поражения печени [6, 7].

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) – вещество, относящееся к группе гидрофильных желчных кислот, обладающее выраженным антихолестатическим и гепатопротективным действием. Механизмы действия УДХК сложны и до конца не изучены. Наиболее вероятными являются цитопротективный и холеретический эффекты, обусловленные вытеснением пула токсических гидрофобных желчных кислот за счет конкурентного захвата рецепторами желчных кислот в подвздошной кишке. УДХК

Контакты: Алдашева Жанат Ахметовна, канд. мед. наук, доцент кафедры гастроэнтерологии КазМУНО, г. Алматы. Тел.: +7 701 732 01 05, e-mail: zhanna_ald@mail.ru

Contacts: Zhanat Akhmetovna Aldasheva, PhD, Department of Gastroenterology of the Kazakh Medical University of Continuing Education, Almaty c. Ph.: +7 701 732 01 05, e-mail: zhanna_ald@mail.ru

снижает насыщенность желчи холестерином за счет его абсорбции в кишечнике, подавления синтеза в печени и снижения секреции в желчь; повышает растворимость холестерина в желчи посредством образования с ним жидких кристаллов; снижает литогенный индекс желчи, увеличивая содержание в ней желчных кислот [8].

При первичном билиарном циррозе печени УДХК является препаратом первого выбора. Назначение УДХК патогенетически обосновано при заболеваниях, сопровождающихся внутрипеченочным холестазом [9].

Кроме вышеперечисленных лекарственных средств для лечения болезней печени широко используются витамины, в частности, витамины Е и С, липоевая кислота; орнитин, аденозилметионин и ряд других веществ. Все они оказывают определенное действие (разное для каждого) на обмен веществ в печени.

Представленная характеристика наиболее часто применяемых в клинической практике гепатопротективных средств демонстрирует широкий спектр биологических эффектов, который может использоваться в качестве патогенетической терапии при заболеваниях печени. Однако, в последние годы на фармацевтическом рынке нашей страны стали появляться новые препараты, относящиеся к различным группам, обладающие гепатопротективными свойствами. В частности, большой интерес представляет препарат Альдивия. Активное вещество представлено Бифенилдиметилдикарбоксилатом (БДД), который является синтетическим аналогом Schisandrin С – одного из компонентов, выделенных из плодов китайского лимонника (*Fructus Schisandrae*). Китайский лимонник – лекарственное растение, используемое в традиционной восточной медицине [10].

Более чем за 30-летний период были проведены многочисленные исследования по изучению гепатопротективного действия БДД.

Wassfy А.А. и соавт. [11] было проведено экспериментальное исследование, направленное на проверку гепатопротективных свойств БДД у крыс с повреждением печени, вызванным воздействием четыреххлористым углеродом (CCl₄). Эти результаты показали эффективность применения БДД в качестве противовоспалительного средства для клеток печени при лечении индуцированных повреждений печени. Кроме того, препарат показал очень низкий уровень побочных эффектов. В группе 4 назначение БДД в чистом виде до приема CCl₄ оказывало защитное влияние на печеночные клетки, что проявлялось снижением уровня печеночных ферментов в крови. Было доказано, что предварительный прием БДД крысами позволяет снизить уровень гликогена печени и глюкозы в крови при химически индуцированном гепатите. Уровни АЛТ, АСТ, ЩФ в сыворотке крови были значительно снижены по сравнению с таковыми в группах крыс, интоксцированных CCl₄. Также авторами было установлено повышение уровня витамина С и Е в печени, что объясняется как неферментное антиоксидантное действие БДД. Гепатопротективное действие против CCl₄ связано со способностью БДД поддерживать в митохондриях клеток печени глютаиноновый окислительно-восстановительный статус в условиях окислительного стресса [13].

Гистологическое исследование печени в контрольной группе показало нормальную структуру портальных трактов и было оценено с помощью порядковой шкалы, модифицированной Plaa G.L и Charbonneau M. [14] как класс 0. Паренхима почек у крыс контрольной группы также имела нормальное строение.

CCl₄ является одним из наиболее часто используемых гепатотоксичных агентов в экспериментальных исследованиях заболеваний печени [15]. Известно, что CCl₄ биотрансформируется в печени с помощью цитохрома Р-450 и вырабатывает высокореактивные трихлорметильные свободные радикалы, которые в присутствии кислорода вызывают перекисное окисление липидов, что приводит к потере целостности клеточных мембран. Кроме того, нарушение целостности мембран, в том числе эндоплазматического ретикулума, приводит к снижению, или потере активности различных ферментов метаболизма, снижению синтеза белков [16]. В связи с этим в биоптатах печени крыс, которые подвергались воздействию CCl₄ были обнаружены некробиотические изменения гепатоцитов, дегенерация сосудов, ядерный пикноз, а также сужение печеночных синусоидов и гиперплазия клеток Купфера. В портальных трактах отмечалась пролиферация грубоволокнистой соединительной ткани и гиперплазия желчных протоков. Эти повреждения при помощи порядковой шкалы, модифицированной G.L и Charbonneau M. [14] были оценены как класс IV. В биоптатах почек животных, подвергшихся воздействию CCl₄, были установлены отек эпителия, коагуляционный некроз некоторых почечных канальцев.

В биоптатах печени крыс, принадлежавших к группе, получавшей БДД в чистом виде в течение 7 последовательных дней после обработки CCl₄, были установлены умеренный отек гепатоцитов и сужение печеночных синусоидов. Эти изменения были оценены по порядковой шкале, модифицированной Plaa G.L и Charbonneau M. [14] как класс I. В биоптатах печени крыс, подверженных воздействию CCl₄, затем обработанных коммерческим продуктом, содержащим БДД в течение 7 дней, были установлены такие же изменения, как и в предыдущей группе, и оценены по порядковой шкале как класс II.

В отделении медицины болезней внутренних органов и фармакологии Каирского университета (Египет) было проведено сравнительное исследование, направленное на оценку терапевтической активности БДД как в чистом виде, так и для продуктов коммерческого применения и силимарина у пациентов с хроническим гепатитом С [11]. В исследование было включено 50 человек, разделенных на 2 группы: 1-я группа (контроль) состояла из 20 человек (11 мужчин и 9 женщин в возрасте 21-45 лет); 2-я группа: из 30 пациентов с хроническим гепатитом С (17 мужчин и 13 женщин в возрасте от 30-55 лет), которая была подразделена на 2 подгруппы. Пациентам из подгруппы А, состоящей из 10 человек, назначался силимарин в дозе 140 мг дважды в день в течение 1 месяца и пациентам из подгруппы В – 20 человек назначался БДД в капсулах по 15 мг 2 р. в день 1 месяц. Всем пациентам было проведено лабораторное исследование функционального состояния печени (АЛТ, АСТ, ЩФ, БИ).

Как известно, вирус гепатита С вызывает поражение печени, которое приводит к острому воспалению с последующей хронизацией процесса и трансформацией в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному [18].

Результаты исследования показали, что применение силимарина пациентами подгруппы А приводило к незначительному снижению показателей АЛТ (с 94,98 ед. до 90,59 ед.) и АСТ (с 87,5 ед. до 85,09 ед.), а по таким показателям, как ЩФ, ГГТП и БИ, отмечалось даже незначительное повышение. Так, значение ЩФ повысилось с 126,4 ед. до 132,1 ед., ГГТП – с 49,5 ед. до 57,5 ед., БИ с 1,17 мг/л. до 1,24 мг/л.

О неэффективности силимарина при вирусных гепатитах сообщается Wittington K и соавт [19] и Huber R и соавт. [20]. В последнем случае применение силимарина более 125 дней у больных гепатитом С существенно не снизило уровни АЛТ, АСТ и ГГТП. Кроме того, по данным Gordon A. и др. [21] использование силимарина не влияло на наличие РНК вируса гепатита С в сыворотке крови. В то же время, в сравнительном экспериментальном исследовании, проведенном Otag M.E. и соавт. [22], гистологически было установлено, что БДД в комбинации с силимарином способствует лучшему восстановлению поврежденной СС₁ ткани печени, чем при монотерапии БДД. Комбинирование двух препаратов сопровождалось сравнительно быстрым и большим повышением мукополисахаридов и ДНК в цитоплазме гепатоцитов. Авторы считают, что это связано со снижением числа аномальных хромосом, что, в свою очередь, уменьшает вероятность злокачественной трансформации у больных с хроническими заболеваниями печени.

Полученные результаты в подгруппе В показали, что лечение с помощью БДД оказывало более выраженный эффект, подтверждающийся значительной разницей показателей функционального состояния печени до и после лечения: уровень АЛТ снизился с 83,99 ед. до 31,5 ед. ($p<0,01$); АСТ – с 81,79 ед. до 33,04 ед. ($p<0,01$); ЩФ – с 112,15 ед. до 64,02 ед. ГГТП – с 48,95 ед. до 32,6 ед.; Би – с 1,58 мг/л до 0,92 мг/л.

Почти аналогичные данные были получены Liu G.T. [23], Li X.Y. [24], Shimabukuro K. [25] и Akbar N. с соавт. [26], где указывается, что применение БДД в течение 2 недель и более приводило к уменьшению среднего уровня АЛТ в крови. Huber R. и соавт. [27] наблюдали в большинстве случаев быструю нормализацию АЛТ при использовании БДД у больных хроническими гепатитами В и С, и с алкогольным и неалкогольным стеатогепатитом, у которых отмечался постоянно повышенный уровень этого фермента. Li X.J. и соавт. [28] в своем исследовании подтвердили гепатопротективный эффект цизадрина, заключающийся в нормализации уровня АЛТ при его применении. Также авторы отметили более выраженный антиоксидантный эффект цизадрина, чем у витаминов С и Е, подтверждением чего явилась гораздо большая степень поглощения им гидроксильных радикалов и супероксиданионов [29].

В 2014 году в Корею Lee S.H. и соавт. [30] было проведено мультицентровое двойное слепое, рандомизированное контролируемое сравнительное клиническое исследование эффективности и безопасности применения БДД и УДХК у 135 пациентов с повышенным уровнем АЛТ. У большин-

ства исследуемых был диагностирован стеатогепатит (у 93 – неалкогольного генеза, у 27 – алкогольного), у оставшихся 15 – хронический гепатит другой этиологии. Пациенты были разделены на 2 группы: 1 группа принимала БДД в дозе 75 мг/сут; 2 группа – УДХК по 300 мг/сут. в течение 24 недель. Результаты исследования оценивались по показателям АЛТ, АСТ и плотности печени до и после лечения. Установлено, что к концу 24-й недели нормализация АЛТ в 1-й группе наблюдалась в 80% случаев, а во 2-й – в 35,9%, и разница между двумя группами была статистически значимой ($p<0,001$). Также отмечалось снижение уровня АСТ и уменьшение плотности печени в обеих группах, но разница между ними была незначительной – ($p=0,53$) и ($p=0,703$), соответственно. Также было сообщено, что каких-либо существенных побочных эффектов, требующих отмены препарата, не было.

Заслуживает внимания еще одно проспективное рандомизированное контролируемое исследование, проведенное Hyo-Suk Lee и соавт. [31]. Они проводили еще более долгосрочное (в течение 12 месяцев) назначение БДД больным с активной стадией хронического заболевания печени. Это приводило к более быстрому снижению уровня АЛТ, чем в контроле. Так же было отмечено, что продолжительный прием препарата хорошо переносился пациентами и не сопровождался выраженными побочными явлениями.

Таким образом, как следует из вышеуказанного, на сегодняшний день накоплен немалый опыт по применению БДД в качестве гепатопротективного средства при различных заболеваниях печени.

Следует также отметить, что первоначально БДД выпускался в таблетированной форме, степень всасывания которого из желудочно-кишечного тракта составляла только 30%. Это требовало назначения большой дозы препарата.

Препарат Альдивия содержит запатентованную быстрорастворимую форму БДД в мягкой капсуле, благодаря чему 7,5 мг растворимой формы БДД эквивалентна 25 мг БДД в твердых лекарственных формах. Пик концентрации Альдивии определяется в плазме крови через 1,5 ч. Не кумулирует в организме.

ВЫВОДЫ

1. Хронические заболевания печени многочисленны и их лечение требует, прежде всего, воздействия на этиологический фактор.

2. В большинстве случаев при лечении хронических заболеваний печени обосновано назначение лекарственных средств патогенетической направленности (гепатопротекторы), оказывающих подавляющий эффект на первичные и вторичные механизмы развития патологического процесса и защищающих печень от повреждающих эндо- и экзогенных факторов.

3. Среди новых гепатопротективных средств заслуживает большого внимания препарат Альдивия, активным веществом которого является бифенилдиметилдикарбоксилат (БДД).

4. Многолетний положительный опыт применения БДД, подтвержденный многочисленными исследованиями, в том числе многоцентровыми рандомизированными

контролируемыми, позволяет утверждать об его гепатопротективном, антиоксидантном, детоксикационном и антифибротическом эффектах.

5. Удобная форма выпуска с более высокой биодоступностью, отсутствие кумулирования в организме, а также хорошая переносимость и отсутствие выраженных побочных эффектов даже при продолжительном применении, позволяют рекомендовать назначение препарата Альдивия в широкой клинической практике.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Окончательная версия рукописи была одобрена автором. Автор не получал гонорар за статью.

Статья опубликована при поддержке Представительства «Сэлтфар СА» в Республике Казахстан.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Минушкин О.Н. Некоторые гепатопротекторы в лечении заболеваний печени // Лечащий врач. – 2002. – №6. – С. 55-58
- 2 Ferenci P., Dracosics B., Dittrich H. et al. Randomized controlled trial of silimarin treatment in patients with cirrhosis of the liver // J. Hepatol. – 1989. – No 9. – P. 105-113
- 3 Salmi H.A., Sarna S. Effect of silimarin on chemical functional and morphological alterations of the liver // Scand J. Gastroenterol. – 1982. – No 17. – P. 517-521
- 4 Афанасьев В.В. Алкогольный абстинентный синдром. – СПб.: Интермедика, 2002. – С. 347
- 5 Андреева Н.Н. Физико-химическая характеристика мембран клеток при различных моделях клинической смерти крыс / Н.Н. Андреева, Т.И. Соловьева, И.В. Мухина // Труды Новгородской медицинской академии. – 2003
- 6 Ивашкин В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей. Руководство для врачей. – М.: Изд. Дом «М-Вести», 2002. – С. 111.
- 7 Leiber C.S. Pathogenesis and treatment of alcoholic liver disease: progress over last 50 years // Roczn. Akad. Med. Białymst. – 2005. – Vol. 50. – P. 7-20
- 8 Драпкина А.М., Деева Т.А., Волкова Н.П., Ивашкин В.Т. Современные подходы к диагностике и лечению неалкогольной болезни печени // Тер. архив. – №10. – 2014. – С. 116-124
- 9 Яковенко Э.П., Яковенко А.В., Иванов А.Н., Агафонова Н.А., Прянишникова А.С., Каграманова А.В. Патогенетические подходы к лечению хронических заболеваний печени с внутрипеченочным холестазом // Фарматека. – 2009. – № 8. – С. 26 – 32
- 10 Kim S.N., Kim S.Y., Yim H.K., Lee W.Y., Ham K.S., Kim S.K., Yoon M.Y. Effect of dimethyl-4, 4'-dimethoxy-5, 6, 5', 6'-dimethylenedioxybiphenyl-2, 2'-dicarboxylate (DDB) on chemical-induced liver injury // Biol Pharm Bull. – 1999. – Vol. 22. – P. 93-95
- 11 Wassfy A.A., Ellaithy H.M., Hamza Y.E., Arbid M.S., Osman A.H., and Kandil S.M. Therapeutic and Protective Effects of Biphenyl Dimethyl Dicarboxylate (DDB) and Silymarin in Human Infected with HCV and in Carbon Tetrachloride Induced Hepatitis in Rats // J. of American Science. – 2011. – Vol. 7(1). – P. 352-364
- 12 Ip S.P., Che C.T. and Ko K.M. Structure-activity relationship of schisandrins in enhancing liver mitochondrial glutathione status in CCl4-poisoned mice // Zhongguo-Yao-Li-XueBao. – 1998. – No 19. – P. 313-316
- 13 Ip S.P., Yiu H.Y., Ko K.M. Differential effect of schisandrin B and dimethyl diphenyl bicarboxylate (DDB) on hepatic mitochondrial glutathione redox status in carbon tetrachloride intoxicated mice // Mol-CellBiochem. – 2000. – Vol. 205, No 1-2. – P. 111-114
- 14 Plaa G.L., Charbonneau M., Hayes A.W. Detection and evaluation of chemically induced liver injury. Principles and methods of toxicology. 3 rd Ed. – New York: Raven press, 1994
- 15 Johnson D.E. Kroening C. Mechanism of early carbon Tetrachloride toxicity in cultured rat hepatocytes // Pharmacol toxicol. – 1998. – Vol 83. – P. 231-39
- 16 Recknagel R.O. A new direction in the study of carbon tetrachloride hepatotoxicity // Life Sciences. – 1983. – Vol. 33, No 5. – P. 401-408
- 17 Эль-Сави С.А., Эль-Шафейи Эль-Бахрави. Воздействие дифенил-диметил-бикарбоксилата на нормальную и химически травмированную печень // Медицинский журнал Восточного Средиземноморья. – Выпуск 8. – №1. – 2002
- 18 Strader D.B., Wright T., Thomas D.L. and Seeff L.B. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis «C» // Hepatology. – 2004. – Vol. 39(4) – P. 1147– 1171
- 19 Wellington K., Jarvis B. Silymarin: a review of its clinical properties in the management of hepatic disorders // Bio Drugs. – 2001. – Vol. 15. – P. 465-489
- 20 Huber R., Futter I., Ludtke R. Oral Silymarin for chronic hepatitis C – a retrospective analysis comparing three dose regimens // Eur Med. Res. – 2005. – No10. – P. 68-70
- 21 Gordon A., Hobbs D.A., Bowden D.S., Bailey M.J., Mitchell J., Francis A.J. and Roberts S.K. The effects of Silybum marianum on serum hepatitis C virus RNA and ALT levels and well-being in patients with chronic hepatitis // J Gastroenterol Hepatol. – 2006 (1 Pt2). – P. 275-280
- 22 Omar M.E., Amany A.S., Fatma A.M. Effects of BDD Administration Alone or Combined with Silimarin in the CCl4 Model of Liver Fibrosis in Rats // The Scientific World Jorنال. – 2007. – No 7. – P.1242-1255
- 23 Liu G.T. Pharmacological actions and clinical use of Fructus schizandrae // Chin Med J. – 1989. – Vol. 102. – P. 740-749
- 24 Li X.Y. Bioactivity of neolignans from Fructas shizandrae // Mem. Inst. Oswaldo. Cruz. – 1991. – Vol. 86. – P. 31-37
- 25 Shimabukuro K. Therapeutic effects of DDB on chronic hepatitis C // Japan Medical Journal. – 1997. – No 3841, 6.
- 26 Akbar N., Tahir R.A., Santoso W.D. Effectiveness of the analogue of natural schisandrin C (HpPro) in treatment of liver diseases: an experience in Indonesian patients // Chinese Medical Journal. – 1998. – Vol. 111(3). – P. 248-251
- 27 Huber R., Hockenjos B. and Blum H.E. DDB treatment of patients with chronic hepatitis // Hepatology. – 2004. – Vol. 39. – P. 1732-1733

28 Li X.J., Zhao B.L., Liu G.T., Xin W.J. Scavenging effects on active oxygen radicals by schizandrins with different structures and configurations // *Free Radic. Biol. Med.* – 1990. – No 9. – P. 99-104

29 Montasser M.F. Clinical and laboratory studies of DDB in treatment of chronic hepatitis C: 4 – Combination therapy with amintadine hydrochloride, a pilot study in Egypt // *Ain. Shams. Med. J.* – 2001. – No 52. – P. 125-142

30 Lee S.H., Cheon G.J., Kim H.S., Kim Y.D., Kim S.G., Kim Y.S., Jeong S.W., Jang J.Y., Kim B.S. Comparison on the Efficacy and Safety of Biphenyl Dimethyl Dicarboxylate and Ursodeoxycholic Acid in Patients with Abnormal Alanine Aminotransferase: Multicenter, Double-blinded, Randomized, Active-controlled Clinical Trial // *Korean J Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 64(1). – P. 31-39

31 Lee H.S., Kim Y.T., Jung H.C. et al. Prospectiv Randomized Controlled Trial with Biphenyl Dimethyl Dicarboxylate in Chronic Active Liver Diseases The Effect on Lowering Serum Alanin Aminotransferase Levels. Abstract. – P. 177-178

REFERENCES

1 Minushkin ON. Some gepatoprotektory in liver diseases treatment. *Lechashii vrach = Therapist.* 2002;6:55-8 (In Russ.)

2 Ferenci P, Dragosics B, Dittirch H, Frank H, Benda L, Lochs H. Randomized controlled trial of silimarin treatment in patients with cirrhosis of the liver. *J. Hepatol.* 1989;9:105-13

3 Salmi HA, Sarna S. Effect of silimarin on chemical functional and morphological alterations of the liver. *Scand J. Gastroenterol.* 1982;17:517-21

4 Afanasiev VV. *Alkogolnyi abstinentsnyi sindrom.* [Alcohol withdrawal syndrome]. SPb.: Intermedica; 2002; P. 347

5 Andreeva NN, Soloveva TI, Muhina IV. Physico-chemical characterization of cell membranes with different models of clinical rats death. In: *Trudy Novgorodskoi medicinskoi akademii* [Proceedings of the Nizhny Novgorod Medical Academy]. 2003

6 Ivashkin VT. *Bolezni pecheni i zhelchevyvodyashhih putei. Pukovodstvo dlya vrachei.* [Diseases of liver and biliary tract. Guidelines for doctors.]. Moscow: Publishing house "M-Vesti"; 2002; P. 111

7 Leiber CS. Pathogenesis and treatment of alcoholic liver disease: progress over last 50 years. *Rocz. Akad. Med. Bialymst.* 2005;50:7-20

8 Drapkina AM, Deeva TA, Volkova NP, Ivashkin VT. Modern approaches to diagnosis and treatment of non-alcoholic liver disease. *Ter. Arkhiv = Therapeutic archives.* 2014;10:116-24. (In Russ.)

9 Jakovenko JeP, Jakovenko AV, Ivanov AN, Agafonova NA, Pryanishnikova AS, Kagramanova AV. Pathogenetic approaches to the treatment of chronic liver disease with intrahepatic cholestasis. *Farmateka = Farmateka.* 2009;8:26 – 32. (In Russ.)

10 Kim SN, Kim SY, Yim HK, Lee WY, Ham KS, Kim SK, Yoon MY. Effect of dimethyl-4, 4'-dimethoxy-5, 6, 5', 6'- dimethylenedioxybiphenyl-2, 2'- dicarboxylate (DDB) on chemical-induced liver injury. *Biol Pharm Bull.* 1999;22:93-5

11 Wassfy AA, Ellaithy HM, Hamza YE, Arbid MS, Osman AH, Kandil SM. Therapeutic and Protective Effects of Biphenyl Dimethyl Dicarboxylate (DDB) and Silymarin in Human Infected with HCV and in Carbon Tetrachloride Induced Hepatitis in Rats. *J. of American Science.* 2011;7(1):352-64

12 Ip SP, Che CT, Ko KM. Structure-activity relationship of schisandrins in enhancing liver mitochondrial glutathione status in CCl4-poisoned mice. *Zhongguo-Yao-Li-XueBao.* 1998;19:313-16

13 Ip SP, Yiu HY, Ko KM. Differential effect of schisandrin B and dimethyl diphenyl bicarboxylate (DDB) on hepatic mitochondrial glutathione redox status in carbon tetrachloride intoxicated mice. *Mol-CellBiochem.* 2000;1-2:111-14

14 Plaa GL, Charbonneau M, Hayes AW. Detection and evaluation of chemically induced liver injury. Principles and methods of toxicology. 3 rd Ed. New York: Raven press, 1994

15 Johnson DE, Kroening C. Mechanism of early carbon Tetrachloride toxicity in cultured rat hepatocytes. *Pharmacol. Toxicol.* 1998;83:231-39

16 Recknagel RO. A new direction in the study of carbon tetrachloride hepatotoxicity. *Life Sciences.* 1983;33(5):401-8

17 Jel-Savi SA, Jel-Shafei Jel-Bahravi. Exposure biphenyl-dimethyl-dicarboxylate on the normal and chemically injured liver. *Medicinskii zhurnal Vostochnogo Sredizemnomorya = Medical Journal of Eastern Mediterranean.* 8;1:2002 (In Russ.)

18 Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis "C". *Hepatology.* 2004;39(4):1147-71

19 Wellington K, Jarvis B. Silymarin: a review of its clinical properties in the management of hepatic disorders. *Bio Drugs.* 2001;15:465-89

20 Huber R, Futter I, Ludtke R. Oral Silymarin for chronic hepatitis C – a retrospective analysis comparing three dose regimens. *Eur Med Res.* 2005;10:68-70

21 Gordon A, Hobbs DA, Bowden DS, Bailey MJ, Mitchell J, Francis AJ, Roberts SK. The effects of Silybum marianum on serum hepatitis C virus RNA and ALT levels and well-being in patients with chronic hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2006 (1 Pt2);21:275-80

22 Omar ME, Amany AS, Fatma AM. Effects of BDD Administration Alone or Combined with Silimarin in the CCl4 Model of Liver Fibrosis in Rats. *The Scientific World Journal.* 2007;7:1242-55

23 Liu GT. Pharmacological actions and clinical use of Fructus schizandrae. *Chin Med J.* 1989;102:740-49

24 Li XY. Bioactivity of neolignans from Fructus schizandrae. *Mem. Inst. Oswaldo. Cruz.* 1991;86:31-7

25 Shimabukuro K. Therapeutic effects of DDB on chronic hepatitis C. *Japan Medical Journal.* 1997;3841: 6

26 Akbar N, Tahir RA, Santoso WD. Effectiveness of the analogue of natural schisandrin C (HpPro) in treatment of liver diseases: an experience in Indonesian patients. *Chinese Medical Journal.* 1998;111(3):248-51

27 Huber R, Hockenjos B, Blum HE. DDB treatment of patients with chronic hepatitis. *Hepatology.* 2004;39:1732-33

28 Li XJ, Zhao BL, Liu GT, Xin WJ. Scavenging effects on active oxygen radicals by schizandrins with different structures and configurations. *Free Radic. Biol. Med.* 1990;9:99-104

29 Montasser MF. Clinical and laboratory studies of DDB in treatment of chronic hepatitis C: 4-Combintion therapy with amintadine hydrochloride, a pilot study in Egypt. *Ain. Shams. Med. J.* 2001;52:125-42

30 Lee SH, Cheon G.J., Kim H.S., Kim Y.D., Kim S.G., Kim Y.S., Jeong S.W., Jang J.Y., Kim B.S. Comparison on the Efficacy and Safety of Biphenyl Dimethyl Dicarboxylate and Ursodeoxycholic Acid in Patients with Abnormal Alanine Aminotransferase: Multicenter, Double-blinded, Randomized, Active-controlled Clinical Trial. *Korean J Gastroenterol.* 2014; 64(1): 31-9

31 Lee HS, Kim YT, Jung HC. et al. Prospectiv Randomized Controlled Trial with Biphenyl Dimethyl Dicarboxylate in Chronic Active Liver Diseases The Effect on Lowering Serum Alanin Aminotransferase Levels. Abstract. P. 177-8

Т Ұ Ж Ы Р Ы М

Ж.А. АЛДАШЕВА

ҚазМУББУ, Алматы қ.

БАУЫР АУРУЛАРЫ КЕЗІНДЕГІ БИФЕНИЛДИМЕТИЛ-ДИКАРБОКСИЛАТТЫҢ ЕМДІК ӘСЕРЛЕРІ (әдебиеттерге шолу)

Бауыр ауруларының саны көп және олар бауыр ұлпаларының айқын бұзылулары ретінде де ілесе жүреді. Бұл ауруларды емдеу, ең алдымен, этиологиялық факторларды жоюға бағытталады. Алайда, көптеген жағдайларда, патологиялық үдерістің біріншілік және екіншілік даму механизмдерін басу әсерін беретін және бауырды бүлдіруші эндо-және экзогендік факторлардан қорғайтын патогенетикалық бағыттағы емдік препараттарды (гепатопротекторлар) тағайындау қажет. Шолуда, соның ішінде,

қытайлық сермене (*FructusSchisandrae*) жемістерінен бөлінген компоненттердің бірі – Schisandrin C синтетикалық аналогы болып табылатын гепатопротектор Бифенилдиметилдикарбоксилаттың (БДД) тиімді және қауіпсіз қолданылуы жөніндегі көп орталықты, рандомизирленген бақыланатын көптеген зерттеу нәтижелері келтірілген. Қытайлық сермене – дәстүрлі шығыс медицинасында қолданылатын дәрілік өсімдік.

Негізгі сөздер: *бауыр аурулары, гепатоциттер, гепатопротекторлар, бифенилдиметилдикарбоксилат (БДД), қытайлық сермене, аланинаминотрансфераза.*

SUMMARY

J.A. ALDASHEVA

KazMUCE, Almaty c.

THE THERAPEUTIC EFFECTS OF BIPHENYLDIMETHYL-DICARBOXYLATE ON LIVER DISEASES (literature review)

Liver diseases are numerous and often accompanied by severe disturbances of the liver tissue. The treatment of these diseases, primarily aimed at elimination of the etiological factor. However, in most cases, it is necessary to prescribe drugs pathogenetic orientation (hepatoprotectors), providing inhibitory effect on the primary and secondary mechanisms of development of pathological process and protects the liver from damaging endogenous and exogenous factors. The review presents the results of numerous multicenter, randomized, controlled studies about safe and effective use of hepatoprotector Biphenyldimetyldicarboxylat (BDD), as a synthetic analogue of Schisandrin C is one of the components isolated from the fruits of schisandra chinensis (*Fructus Schisandrae*). Chinese Schizandra is a medicinal plant used in traditional Oriental medicine.

Key words: *liver disease, hepatocytes, hepatoprotectors, biphenyldimetyldicarboxylate (BDD), Chinese Schizandra, alaninaminotransferase.*

Для ссылки: Алдашева Ж.А. Терапевтические эффекты бифенилдиметилдикарбоксилата при заболеваниях печени // *Medicine (Almaty)*. – No 3 (165). – P. 40-45

Статья поступила в редакцию 12.02.2016 г.

Статья принята в печать 10.03.2016 г.