ФАРМАКОЛОГИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

DOI: 10.30906/0869-2092-2023-86-3-23-28

АНТИОКСИДАНТНЫЕ И ГЕПАТОПРОТЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА КОМПЛЕКСОВ МОНОАММОНИЙНОЙ СОЛИ ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ КИСЛОТЫ С АМИНОКИСЛОТАМИ И ФЕНОЛЬНЫМИ СОЕДИНЕНИЯМИ

Л. У. Махмудов, Т. Ф. Арипов, Н. Л. Выпова, Н. Б. Нурбекова, Х. А. Юлдашев, Р. С. Эсанов, М. Б. Гафуров, Р. А. Якубова, Н. А. Тагайалиева[1,*]

Получен ряд супрамолекулярных комплексов моноаммонийной соли глицирризиновой кислоты (моноаммония глицирризинат, MG) с низкомолекулярными биологически активными соединениями: с аминокислотами — аргинин (Arg), метионин (Met), триптофан (Trp), цистеин (Cys), DL-карнитин·HCl (Car); с фенольными соединениями — кверцетин (Que), рутин (Rut), коричная (CinA), метоксикоричная (MethA) и феруловая (FA) кислоты. Проведено изучение антиоксидантной (АОА) *in vitro* и гепатопротекторной (ГПА) *in vivo* активности новых соединений в эксперименте. При исследовании АОА аминокислот и полифенолов показана наибольшая активность для Rut, Que и MethA. Комплексообразование изученных антиоксидантов приводит к увеличению АОА соединений в 1,5 – 6,5 раз ($p < 0,05$). Наиболее активными по АОА оказались комплексы MG с MethA, Car и Met. При внутрижелудочном ведении в дозе 5 мг/кг мышам с CCl_4-индуцированным гепатитом высокую степень ГПА проявили комплексы MG/MethA, MG/Met и MG/Que, среднюю степень — MG/Rut, MG/Car и MG/FA. Введение комплексов MG/Car и MG/Cys приводит к снижению весовых коэффициентов печени в среднем на 35 и 30 % соответственно ($p < 0,05$ относительно контрольных значений). Наиболее активными по изученным параметрам оказались комплексы моноаммония глицирризината с MethA, Met, Que, Car и Cys, перспективные для дальнейшего исследования.

Ключевые слова: антиоксидантная активность; гепатопротекторы; комплексы; глицирризиновая кислота; аминокислоты; фенольные соединения; мыши.

ВВЕДЕНИЕ

Растительные лекарственные средства использовались для лечения заболеваний печени в течение длительного времени, проявляя свои гепатопротекторные свойства, главным образом, за счет ингибирования перекисного окисления липидов, стабилизации мембран гепатоцитов, индукции микросомальных ферментов печени и др. [4]. Среди изученных основных действующих веществ, определяющих биологическую активность лекарственных растений с гепатопротекторными свойствами, выделяют флавоноиды, фенольные соединения, гликозиды, алкалоиды, сесквитерпеновые лактоны, таннины, дитерпеноиды [12]. Одним из наиболее исследованных растительных агентов с гепатопротекторными свойствами следует назвать ряд тритерпеноидов, выделяемых из корней и корневищ солодки *Glycyrrhiza glabra*: глицирризиновая кислота (ГК), глицирризин, глицирретиновая кислота и ее производные. Эти натуральные продукты эффективны при различных заболеваниях печени, а также предотвращают лекарственное поражение печени посредством таких механизмов, как антиоксидантное и противовоспалительное действие, иммунорегуляция, включая и противовирусное и противораковое действие, антифибротический эффект и др. [8].

Недавно было обнаружено новое свойство ГК и ее производных: способность повышать растворимость липофильных препаратов в комплексах, а также включаться в фосфолипидный бислой и увеличивать текучесть и проницаемость мембраны. В итоге, ГК и ее производные выступают двояко в системе комплекса: и как непосредственно действующее вещество с собственными высокими потенциями, и как носитель другого активного соединения [15]. Более того, сообщалось о синергичном влиянии ГК на терапевтическую активность получаемых на ее основе лекарств [11].

На базе этих данных нами был получен ряд супрамолекулярных комплексов моноаммонийной соли глицирризиновой кислоты (глицирама, MG) с различными компонентами — веществами, проявляющими ан-

[1] Институт биоорганической химии имени академика А. С. Садыкова АН РУз, Республика Узбекистан, 100125, Ташкент, пр. Мирзо Улугбека, 83.
* e-mail: tnigora@mail.ru

тиоксидантную активность: 1) с аминокислотами аргинин (Arg), метионин (Met), триптофан (Trp), цистеин (Cys), DL-карнитин·HCl (Car) [5, 9]; 2) с фенольными соединениями: флавоноидами кверцетин (Que) и рутин (Rut), кислотами — коричная (CinA), метоксикоричная (MethA), феруловая (FA) [7, 10, 17]. В представленной работе проведено изучение их антиоксидантной *in vitro* и гепатопротекторной *in vivo* активностей.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

ГК, моноаммониевая соль ГК (глицерам, MG) получены из технической ГК с содержанием основного вещества 95 ± 2 % (по ВЭЖХ), рутин и кверцетин — из бутонов софоры японской по известной методике, с содержанием основного вещества 93 ± 2 % (по данным ВЭЖХ) [1, 3]. Аргинин, метионин, триптофан, цистеин, DL-карнитин·HCl, коричная, метоксикоричная, феруловая кислоты закуплены у фирмы Sigma. Комплексы MG с гостевыми молекулами были получены жидкофазным методом [3]. Для получения комплексов MG/гостевая молекула (в молярном соотношении 4/1) 0,004 моль MG растворяли в водном этаноле (25 мл 50 % этанол) при 40 – 50 °C, к раствору добавляли 0,001 моль гостевой молекулы с последующим интенсивным перемешиванием на магнитной мешалке в течение 8 – 12 ч при комнатной температуре. После чего из смеси отгоняли органическую часть на ротационном испарителе при пониженном давлении, водную часть лиофилизировали. Выход комплексов составлял 93 – 97 %.

Для изучения антиоксидантной активности (АОА) полученных комплексов использовано два метода.

Фосфомолибденовый метод (Phosphomolybdenum Reduction Antioxidant Assay, PRAA) [14]. 0,1 мл исследуемых образцов в диапазоне концентраций 0,05 – 1 мг/мл смешивали с 1 мл реагента (0,6 М серная кислота, 28 мМ фосфат натрия, 4 мМ молибдат аммония). Для всех экспериментов использовали деионизованную воду. Смесь инкубировали 90 мин при 95 °C. После инкубации образцы охлаждали до комнатной температуры и измеряли оптическую плотность при 765 нм на адсорбционном спектрофотометре METASH UV-5100 (Shanghai Metash Instruments Co., Ltd, КНР). Контрольный раствор готовили без добавления исследуемых образцов. Процентное ингибирование рассчитывали по следующей формуле:

$$\%\ \text{ингибирования} = \left(1 - \frac{\text{адсорбция образца}}{\text{адсорбция контроля}}\right)\cdot 100$$

IC_{50} рассчитывали с помощью программного обеспечения Graph prism pad и выражали в единицах концентрации (мг/л). Значение IC_{50} выражали как среднюю величину и ошибку средней после 7 измерений.

Феррицианидный метод (Ferric Reducing Antioxidant Power, FRAP) [16]. Метод, основанный на восстановлении железа. 1 мл исследуемых образцов в диапазоне концентраций 0,05 – 1 мг/мл смешивали с 5 мл (pH 6,6) фосфатного буфера и 2,5 мл (1 %) феррицианида калия. Во всех экспериментах использовали деионизованную воду. Смесь инкубировали при 50 °C на водяной бане в течение 20 мин. После охлаждения к смеси добавляли 2,5 мл (10 %) трихлоруксусной кислоты, затем центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10 мин. Надосадочную жидкость смешивали с 2,5 мл дистиллированной воды и 0,5 мл свежеприготовленного (0,1 %) раствора хлорида железа. Поглощение измеряли при 700 нм. Контрольный раствор готовили без добавления экстракта. Процентное ингибирование рассчитывали по следующей формуле:

$$\%\ \text{ингибирования} = \left(1 - \frac{\text{адсорбция образца}}{\text{адсорбция контроля}}\right)\cdot 100$$

IC_{50} рассчитывали и выражали в единицах концентрации (мкг/мл). Значение IC_{50} выражали как среднюю величину и ошибку средней после 7 измерений.

Изучение гепатопротекторных свойств комплексов проводили на модели токсического гепатита, вызванного CCl_4 у мышей. Манипуляции с лабораторными животными проводили в соответствии с “Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях”, 2010 г. Животные содержались в стандартных условиях вивария Института в свободном доступе к воде и корму. Опыты проведены на 48 мышах-самцах, массой 18 – 20 г согласно методу, предложенному в работе [2]. Животные поделены на 12 групп по 4 мыши в каждой. Через 1 ч после внутрибрюшинного введения 50 % масляного раствора CCl_4 в дозе 2,7 мл/кг животным опытных групп (10 групп) исследуемые вещества вводили однократно внутрижелудочно в дозе 10 мг/кг в объеме 0,2 мл водного раствора, животным активного контроля (11 группа) — физиологический раствор в соответствующем объеме. Животным интактного контроля (12 группа) вводили физиологический раствор, но без предварительного введения CCl_4. Животные находились под наблюдением в течение 6 суток, для дальнейшего анализа фиксировали: выживаемость (%), продолжительность жизни погибших мышей (дни), весовой коэффициент печени (соотношение массы органа в г на массу тела в кг). Показатели в группах представлены как средняя величина и ошибка средней, их сравнивали с контрольными данными; при $p < 0{,}05$ разница считалась статистически значимой.

Для сравнительной оценки полученных результатов использовали коэффициент гепатопротективной активности — КГА, рассчитанный как:

$$\text{КГА} = (\text{К} - \text{О})/(\text{К} - \text{И}),$$

где И — результат интактного контроля; О — результаты опыта; К — результаты активного контроля [2].

Суммарный КГА по 3 показателям (выживаемость животных, продолжительность жизни погибших мышей, весовой коэффициент печени) определяли как:

$$КГА_{сум} = \Sigma КГА/3.$$

Далее исследуемые агенты ранжировали по КГА, определяя степень ГПА: КГА 0,7 и выше — высокая; КГА 0,40 – 0,69 — средняя; КГА 0,20 – 0,39 — низкая степень; КГА менее 0,20 — ГПА отсутствует.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ Microsoft office с определением средних значений *M* и ошибки средней *m*. Статистически значимыми считали различия при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение АОА новых супрамолекулярных комплексов проводили *in vitro* в сравнении с самими антиоксидантами, использованными для получения этих комплексов. Значения IC_{50} исследованных образцов в индивидуальном виде и в виде комплекса, фиксированные методами PRAA и FRAP, представлены в табл. 1. Согласно обоим экспериментам, АОА индивидуальных соединений убывает в следующем порядке: рутин > кверцетин > метоксикоричная кислота > аргинин > феруловая кислота > коричная кислота > триптофан > метионин > dl-карнитин·hcl > цистеин > моноаммония глицирризинат, т.е. прямые антиокисдантные свойства проявляют сильнее флавоноиды и фенольные кислоты, а также аминокислота аргинин.

В обоих экспериментах, как и следовало ожидать, АОА рутина и его производного кверцетина были одинаковыми, и это самые активные антиоксиданты, выступающие как препарат сравнения/стандарт во многих экспериментальных работах. В общем, фенольные соединения как индивидуальные соединения имели бóльшую АОА, чем использованные аминокислоты. Однако активность супрамолекулярных комплексов MG с данными веществами (в молярном соотношении 4:1) значительно меняется: во-первых, происходит увеличение АОА комплексов, по сравнению с самими веществами; во-вторых, самыми активными оказались комплексы с аминокислотами карнитин и метионин, для которых показано самое большее увеличение АОА в комплексе — соответственно в 6,5 ($p < 0,0001$) и 4,6 ($p < 0,001$) раз при изучении методом PRAA и в 6,6 ($p < 0,001$) и 4,9 ($p < 0,0001$) раз при изучении методом FRAP. Для рутина и кверцетина отмечается усиление их активности только в 1,3 – 1,7 раз ($p < 0,05$), от 2 до 3 раз ($p < 0,001$) увеличилась АОА комплексов с феруловой и коричной кислотами, цистеином; от 3 до 4 раз ($p < 0,001$) — комплексов с триптофаном, аргинином и метоксикоричной кислотой.

Полученные данные соответствуют результатам проведенных исследований по изучению антиоксидантной активности различных биологически активных веществ. Так, ранее для квертецина и рутина были показаны прямые антиоксидантные свойства, и эти флавоноиды относятся к прямым антиоксидантам. P. A. Omololu, et al. сравнили антиоксидантную активность рутина и кверцетина по их способности обесцвечивать радикалы 2,2-дифенил-1-пикрилгидразила (ДФПГ), восстанавливать Fe^{3+}, хелатировать Fe^{2+}, предотвращать деградацию дезоксирибозы и ингиби-

Таблица 1. **Показатели антиоксидантной активности *in vitro* комплексов моноаммония глицирризинат/гостевая молекула в молярном соотношении 4/1 ($M \pm m$, $n = 7$)**

Препараты	Фосфомолибденовый метод			Феррицианидный метод		
	IC_{50} комплекса, мг/л	IC_{50} индивидуального вещества, мг/л	Соотношение IC_{50} комплекса и IC_{50} вещества	IC_{50} комплекса, мг/л	IC_{50} индивидуального вещества, мг/л	Соотношение IC_{50} комплекса и IC_{50} вещества
MG/MethA	0,52 ± 0,02	1,72 ± 0,05$^{###}$	3,3***	0,25 ± 0,01	0,82 ± 0,02$^{###}$	3,3***
MG/Car	0,53 ± 0,02	3,47 ± 0,10$^{##}$	6,5****	0,25 ± 0,01	1,65 ± 0,05$^{##}$	6,6***
MG/Met	0,56 ± 0,02	2,58 ± 0,08$^{##}$	4,6***	0,25 ± 0,01	1,23 ± 0,03$^{###}$	4,9****
MG/Arg	0,59 ± 0,02	1,89 ± 0,05$^{###}$	3,2***	0,28 ± 0,01	0,90 ± 0,03$^{###}$	3,2***
MG/Trp	0,68 ± 0,02	2,35 ± 0,07$^{###}$	3,5***	0,32 ± 0,01	1,12 ± 0,03$^{###}$	3,5***
MG/FA	0,72 ± 0,02	2,06 ± 0,06$^{###}$	2,9***	0,34 ± 0,01	0,98 ± 0,03$^{###}$	2,9***
MG/CinA	0,93 ± 0,03	2,27 ± 0,07$^{###}$	2,4***	0,44 ± 0,01	1,08 ± 0,03$^{###}$	2,5***
MG/Que	1,13 ± 0,03	1,68 ± 0,05$^{###}$	1,5**	0,54 ± 0,02	0,80 ± 0,02$^{###}$	1,5**
MG/Rut	1,26 ± 0,03	1,58 ± 0,05$^{###}$	1,3*	0,45 ± 0,01	0,75 ± 0,02$^{###}$	1,7**
MG/Cys	1,72 ± 0,05	3,56 ± 0,10$^{#}$	2,1***	0,55 ± 0,02	1,54 ± 0,05$^{##}$	2,8***
MG		4,45 ± 0,13			2,12 ± 0,06	

Примечание (здесь и в табл. 2): MG — моноаммония глицирризинат; MethA — метоксикоричная кислота; Car — DL-карнитин·HCl; FA — феруловая кислота; CinA — коричная кислота; Que — кверцетин; Rut — рутин.

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, **** $p < 0,0001$ — значимость различий комплексов с индивидуальными веществами; $^{#}$ $p < 0,05$, $^{##}$ $p < 0,01$, $^{###}$ $p < 0,001$ — значимость различий комплексов с моноаммония глицирризинатом.

ровать вещества, вступающие в реакцию с тиобарбитуровой кислотой в печени, индуцируемые Fe^{2+} и нитропруссидом натрия. Результаты показывают, что кверцетин обычно является более сильным антиоксидантом, чем его производное рутин. Однако рутин обладал более сильной хелатирующей способностью к железу, чем кверцетин, которая снижается со временем, что позволяет предположить, почему он проявляет пониженный ингибирующий эффект в отношении перекисного окисления липидов (ПОЛ) и деградации дезоксирибозы, по сравнению с кверцетином [13]. В другом исследовании показано, что рутин проявлял сильную активность по улавливанию радикалов ДФПГ. Ингибирование радикалов ДФПГ аскорбиновой кислотой и рутином при концентрации 0,05 мг/мл составило 92,8 и 90,4 % соответственно. Кроме того, рутин эффективно ингибировал ПОЛ. Антиоксидантная емкость рутина, а также его подавляющее действие на ПОЛ зависела от его концентрации [18]. Также для рутина на различных моделях были показаны антиоксидантные и антивозрастные свойства, обусловленные активностью по ингибированию свободных радикалов ДФПГ (IC_{50} = 5,79 мкг/мл), удалению H_2O_2 (IC_{50} = 12,09 мкг/мл), восстановлению ABTS (IC_{50} = 16,59 мкг/мл), восстановлению ионов трехвалентного железа при 50 мкг/мл (FRAP = 480,08 мкМ Fe(II)/мкг), ингибированию коллагеназы (IC_{50} = 104,70 мкг/мл), эластазы (IC_{50} = 46,88 мкг/мл), тирозиназы (IC_{50} = 55,65 мкг/мл) и гиалуронидазы (IC_{50} = 114,07 мкг/мл) [6].

Результаты исследований гепатопротекторной активности новых комплексов на модели токсического гепатита, вызванного CCl_4 у мышей, представлены в табл. 2. Согласно полученным данным, наибольший уровень детоксикации животных с достижением 100 %-выживаемости происходил после введения комплексов MG с метоксикоричной кислотой, метионином и кверцетином, тогда как в группе активного контроля этот показатель составил 25 %. 75 %-выживаемость наблюдалась при введении MG/FA, MG/Arg и MG/CinA. Дальнейшее снижение выживаемости мышей с острым токсическим гепатитом наблюдается при введении MG/Rut, MG/Car, MG/Trp — до 50 % и MG/Cys — до 25 %, однако наряду с этим фиксируется и увеличение продолжительности жизни погибших животных: соответственно до $5 \pm 0,3$ ($p < 0,05$); $1,5 \pm 0,1$; $2 \pm 0,2$ ($p < 0,05$) и $2 \pm 0,2$ ($p < 0,05$) дней относительно контрольных животных — $1 \pm 0,2$ день.

Лучшее экранирование разрушительных событий в печени мышей, характеризующееся снижением воспалительных процессов, наблюдается при введении комплексов MG/Car и MG/Cys, весовые коэффициенты печени которых составили $4,75 \pm 0,39$ и $5,16 \pm 0,36$ соответственно, и эти показатели статистически значимо ($p < 0,05$) ниже контрольных — $7,41 \pm 0,68$.

Суммарный КГА по всем показателям показал наибольшую эффективность комплексов MG с метоксикоричной кислотой (0,86), метионином (0,83) и кверцетином (0,79), как перспективных агентов в качестве компонентов лекарственного препарата с высокой степенью ГПА. Средняя степень активности показана для комплексов с рутином (0,54), DL-карнитином·HCl (0,46) и феруловой кислотой (0,42). Остальные исследованные вещества проявили относительно низкую

Таблица 2. **Гепатопротекторная активность (ГПА) исследуемых супрамолекулярных комплексов**

Группы (n = 4)	Выживаемость мышей на 6 сут (%)	Длительность жизни погибших мышей (дни) ($M \pm m$)	Весовой коэффициент печени ($M \pm m$)	Суммарный КГА, у.е.
Интактный контроль	100	–	4,60 ± 0,26	1
Активный контроль	25	1 ± 0,2	7,41 ± 0,68	0
Высокая степень ГПА:				
MG/MethA	100	–	5,80 ± 0,24	0,86
MG/Met	100	–	6,00 ± 0,46	0,83
MG/Que	100	–	6,34 ± 0,51	0,79
Средняя степень ГПА:				
MG/Rut	50	5 ± 0,3*	6 ± 0,49	0,54
MG/Car	50	1,5 ± 0,1	4,75 ± 0,39*	0,46
MG/FA	75	1	5,74 ± 0,34	0,42
Относительно низкая степень ГПА:				
MG/Arg	75	2*	6,73 ± 0,48	0,37
MG/Cys	25	2 ± 0,2*	5,16 ± 0,36*	0,33
MG/Trp	50	2 ± 0,2*	6,20 ± 0,53	0,32
MG/CinA	75	1	7,28 ± 0,55	0,24

Примечание: КГА — коэффициент гепатопротекторной активности. * $p < 0,05$ относительно активного контроля.

степень ГПА. В итоге все изученные соединения оказали протективный эффект. Кроме этого, из полученных данных следует, что для комплексов кверцетина и рутина ГПА может быть связана с прямым антиоксидантным действием.

В работе А. Н. Тауки с соавт. глицирризиновая кислота проявляла среднюю степень ГПА: при выживаемости животных 70 % суммарный КГА составил 0,51. Использование комбинированного препарата фосфоглива, с фосфолипидами (фосфатидилхолин 73 – 79 %) и ГК в составе, повысило выживаемость до 90 % и КГА до 1,02 [2], при этом дозы препаратов для крыс соответствовали 20 мг/г для ГК и 60 мг/кг — для фосфоглива. В наших экспериментах использованная доза комплексов (в молярном соотношении MG/гостевая молекула 4/1) составляет только 5 мг/кг для крыс, где на антиоксидант, в зависимости от его молекулярной массы, приходится от 0,6 до 2,1 мг/кг, соответственно, на MG — от 2,9 до 4,4 мг/кг. Исходя из этих данных, можно высказать предположение о том, что комплексообразование приводит к повышению биодоступности активных веществ, синергизму антиоксидантных эффектов "хозяина" и "гостевых" молекул.

Дальнейшие исследования будут направлены на создание многокомпонентных препаратов-композиций в качестве эффективных натуральных гепатопротекторов для профилактики и лечения различных заболеваний печени. По результатам проведенных исследований *in vitro*, *in vivo* для комплексных композиций с моноаммония глицирризинатом в качестве компонентов рекомендуются MethA, Met, Que, Car и Cys.

ВЫВОДЫ

1. *In vitro* антиоксидантная активность индивидуальных соединений убывает в ряду: рутин > кверцетин > метоксикоричная кислота > аргинин > феруловая кислота > коричная кислота > триптофан > метионин > DL-карнитин·HCl > цистеин > моноаммония глицирризинат; при измерении методом PRAA IC_{50} соединений составляет 1,58 – 4,45 мг/мл, методом FRAP — 0,75 – 2,12 мг/мл.

2. *In vitro* антиоксидантная активность комплексов моноаммония глицирризината (MG) с антиоксидантами убывает в ряду: MG/метоксикоричная кислота > MG/карнитин > MG/метионин > MG/аргинин > MG/триптофан > MG/феруловая кислота > MG/коричная кислота > MG/кверцетин > MG/рутин > MG/цистеин; при измерении методом PRAA IC_{50} комплексов составляет 0,52 – 1,72 мг/мл, методом FRAP — 0,25 – 0,55 мг/мл.

3. Комплексообразование всех изученных антиоксидантов приводит к увеличению антиоксидантной активности в 1,5 – 6,5 раз ($p < 0,05$).

4. При однократном внутрижелудочном введении в дозе 5 мг/кг мышам с CCl_4-индуцированным гепатитом *in vivo* комплексы MG с метоксикоричной кислотой, метионином и кверцетином проявили высокую степень гепатопротекторной активности, комплексы с рутином, DL-карнитином·HCl и феруловой кислотой — среднюю степень активности.

5. Введение комплексов MG с DL-карнитином·HCl и цистеином в дозе 5 мг/кг мышам с CCl_4-индуцированным гепатитом приводит к снижению весовых коэффициентов печени в среднем на 35 и 30 % соответственно ($p < 0,05$ относительно контроля).

ЛИТЕРАТУРА

1. Э. Р. Каримова, Л. А. Балтина, М. И. Абдуллин, *Вестн. Башкирского ун-та*, **21**(1), 78 – 80 (2016); https: // cyberleninka.ru / article / n / poluchenie-kvertsetina-kislotnym-gidrolizom-rutina
2. А. Н. Тауки, В. Н. Федоров, З. А. Куница и др., *Рос. мед.-биол. вестник им. акад. И. П. Павлова*, № 1, 66 – 73 (2010); https: // cyberleninka.ru / article / n / sravnitelnaya-effektivnost-lekarstvennyh- sredstv-raznyh-farmakoterapevticheskih- grupp-pri-eksperimentalnom-toksicheskom-gepatite
3. Г. А. Толстиков, Л. А. Балтина, В. П. Гранкина и др., *Солодка: биоразнообразие*, *химия*, *применение в медицине*, Академическое издательство "Гео", Новосибирск (2007).
4. S. M. Alkatib, M. K. Ismail, A. H. AlMoula, I. R. Alkennany, *Int. J. Health Sci. (Qassim)*, **13**(4), 17 – 21 (2019); https: // www.ncbi.nlm.nih.gov / pmc / articles / PMC6619460 /
5. P. Bin, R. Huang, X. Zhou, *BioMed Res. Int.*, **2017** (2017); doi: 10.1155 / 2017 / 9584932
6. E. Girsang, I. N. E. Lister, C. N. Ginting, et al., *Pharmaciana*, **10**(2), 147 (2020); doi: 10.12928 / pharmaciana.v10i2.13010
7. M. M. Jucá, F. M. S. Cysne Filho, J. C. de Almeida, et al., *Nat. Prod. Res.*, **34**(5), 692 – 705 (2020); doi: 10.1080 / 14786419.2018.1493588
8. X. Li, R. Sun, R. Liu, *Pharmacol. Res.*, **144**, 210 – 226 (2019); doi: 10.1016 / j.phrs.2019.04.025
9. M. Liang, Z. Wang, H. Li, et al., *Food & Chem. Toxicol.*, **115**, 315 – 328 (2018); doi: 10.1016 / j.fct.2018.03.029
10. S. V. Luca, I. Macovei, A. Bujor, *Crit. Rev. in Food Sci. & Nutrition*, **60**(4), 626 – 659 (2020); doi: 10.1080 / 10408398.2018.1546669
11. F. Maione, P. Minosi, A. Di Giannuario, et al., *Molecules*, **24**(13), 2453 (2019); doi: 10.3390 / molecules24132453
12. M. Mondal, M. M. Hossain, M. A. Rahman, et al., *Chem. Res. in Toxicol.*, **32**(12), 2499 – 2508 (2019); doi: 10.1021 / acs.chemrestox.9b00345
13. P. A. Omololu, J. B. T. Rocha, *Exp. & Toxicol. Pathol.*, **63**(3), 249 – 255 (2011); doi: 10.1016 / j.etp. 2010.01.002
14. P. Prieto, M. Pineda, M. Aguilar, *Anal. Biochem.*, **269**(2), 337 – 341 (1999); doi: 10.1006 / abio.1999.4019
15. O. Y. Selyutina, N. E. Polyakov, *Int. J. Pharmaceut.*, **559**, 271 – 279 (2019); doi: 10.1016 / j.ijpharm.2019.01.047
16. M. Vijayalakshmi, K. Ruckmani, *Bangladesh J. Pharmacol.*, **11**(3), 570 – 572 (2016); doi: 10.3329 / bjp.v11i3.27663
17. M. M., Vuolo, V. S., Lima, M. R. M. Junior, *Bioactive Compounds*, Woodhead Publishing (2019), pp. 33 – 50; doi: 10.1016 / B978-0-12-814774-0.00002-5
18. J. Yang, J. Guo, J. Yuan, *LWT-Food Sci. & Technol.*, **41**(6), 1060 – 1066 (2008); doi: 10.1016 / j.lwt.2007.06.010

Поступила 28.02.22

ANTIOXIDANT AND HEPATOPROTECTIVE PROPERTIES OF COMPLEXES OF MONOAMMONIUM SALT OF GLYCYRRHIZIC ACID WITH AMINO ACIDS AND PHENOLIC COMPOUNDS

L. U. Makhmudov, T. F. Aripov, N. L. Vypova, N. B. Nurbekova, Kh. A. Yuldashev, R. S. Esanov, M. B. Gafurov, R. A. Yakubova, and N. A. Tagaialieva*

A. S. Sadykov Institute of Bioorganic Chemistry, Tashkent, 100125 Republic of Uzbekistan

*e-mail: tnigora@mail.ru

A number of supramolecular complexes of monoammonium salt of glycyrrhizic acid (monoammonium glycyrrhizinate, MG) with low molecular weight biologically active compounds have been obtained: with amino acids – arginine (Arg), methionine (Met), tryptophan (Trp), cysteine (Cys), DL-carnitine·HCl (Car); with phenolic compounds – quercetin (Que), rutin (Rut), cinnamon (CinA), methoxycinnamic (MethA) and ferulic (FA) acids. The antioxidant (AOA) *in vitro* and hepatoprotective (HPA) *in vivo* activities of new compounds were studied experimentally. When studying AOA of amino acids and polyphenols, the highest activity was observed for Rut, Que and MethA. The complexation of antioxidants under study increased AOA of the compounds by 1.5 – 6.5 times ($p < 0.05$). The MG complexes with MethA, Car, and Met were found to be the most active ones. When administered intragastrically at a dose of 5 mg/kg to mice with CCl_4-induced hepatitis, complexes MG/MethA, MG/Met, and MG/Que, demonstrated a high HPA *in vivo*, whereas MG/Rut, MG/Car and MG/FA complexes showed an average degree of the activity. Administration of MG/Car and MG/Cys complexes resulted in a decrease in the weight coefficients of the liver by 35 and 30%, respectively ($p < 0.05$ relative to control values). The complexes of monoammonium glycyrrhizinate with MethA, Met, Que, Car, and Cys turned out to be the most active in terms of the studied parameters and rather promising for further research.

Keywords: antioxidant activity; hepatoprotectors; complexes; glycyrrhizic acid; amino acids; phenolic compounds; mice.