

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-184-12-96-108

## Гепатопротекторные свойства глицирризиновой кислоты

Оковитый С. В.<sup>1</sup>, Райхельсон К. Л.<sup>2</sup>, Волнухин А. В.<sup>3</sup>, Кудлай Д. А.<sup>3</sup><sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России (197376, Санкт-Петербург, Россия, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А)<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Санкт-петербургский государственный университет (Университетская наб., 7/9, Санкт-Петербург, 199034, Россия)<sup>3</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), (119146, Большая Пироговская ул., 19с1, Москва, Россия)

## Hepatoprotective properties of glycyrrhizic acid

S. V. Okovity<sup>1</sup>, K. L. Raikhelson<sup>2</sup>, A. V. Volnukhin<sup>3</sup>, D. A. Kudlai<sup>3</sup><sup>1</sup> Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University (14, lit. A, st. Professor Popov, 197376, St. Petersburg, Russia)<sup>2</sup> St Petersburg University (7/9 Universitetskaya Emb., St Petersburg 199034, Russia)<sup>3</sup> I. M. Sechenov First Moscow state medical University (2–4, Bolshaya Pirogovskaya st., 119991, Moscow, Russia)

**Для цитирования:** Оковитый С. В., Райхельсон К. Л., Волнухин А. В., Кудлай Д. А. Гепатопротекторные свойства глицирризиновой кислоты. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;184(12): 96–108. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-184-12-96-108

**For citation:** Okovity S. V., Raikhelson K. L., Volnukhin A. V., Kudlai D. A. Hepatoprotective properties of glycyrrhizic acid. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;184(12): 96–108. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-184-12-96-108

✉ *Corresponding author:*

**Волнухин Артем Витальевич**  
Artem V. Volnukhin  
volnukhin81@gmail.com

**Оковитый Сергей Владимирович**, заведующий кафедрой Фармакологии и клинической фармакологии, доктор медицинских наук, профессор

**Райхельсон Карина Леонидовна**, профессор Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии, доктор медицинских наук, профессор

**Волнухин Артем Витальевич**, профессор кафедры общей врачебной практики Института профессионального образования, доктор медицинских наук

**Кудлай Дмитрий Анатольевич**, профессор кафедры фармакологии Института Фармации, доктор медицинских наук

**Sergey V. Okovity**, Doct. of Med. Sci., Professor, Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4294-5531>

**Karina L. Raikhelson**, Doct. of Med. Sci., Professor, Professor of the Scientific, Clinical and Educational Centre of Gastroenterology and Hepatology, Institute of High Technologies; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8821-6142>

**Artem V. Volnukhin**, Volnukhin Artem V., Doct. of Med. Sci., Professor of the Department of General Practice, Institute of Professional Education; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5113-2108>

**Dmitry A. Kudlai**, Doct. of Med. Sci., Professor of the Department of Pharmacology, Institute of Pharmacy; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>

## Резюме

Обзор посвящен проблеме терапии неалкогольной жировой болезни печени, являющейся самой распространенной патологией гепато-билиарной системы во всем мире и характеризующейся растущей частотой, в том числе, за счет более тяжелых форм. Представлен широкий спектр патогенетических связей неалкогольной жировой болезни печени с заболеваниями других систем органов, прежде всего, с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, сахарным диабетом 2 типа, хронической болезнью почек и заболеваниями желчевыводящих путей. Основными механизмами коморбидности являются инсулинорезистентность, оксидативный стресс, воспаление, нарушения углеводного и жирового обмена. Обоснован подход к терапии данного заболевания, основанный на концепции коморбидности. В качестве рационального терапевтического выбора представлена молекула глицирризиновой кислоты, обладающая плейотропным действием, включающим противовоспалительный, антиоксидантный, антифибротический и иммуномодулирующий эффекты. Доказательная база глицирризиновой кислоты сформирована большим массивом клинических исследований, включая рандомизированные плацебо-контролируемые, проведенные как в России, так и за рубежом, при инфекционных и неинфекционных заболеваниях печени, в том числе при неалкогольной жировой болезни печени. Акцентировано внимание на неалкогольной жировой болезни печени с внутрипеченочным холестазом, ассоциирующимся с более тяжелым течением и высокими темпами прогрессирования заболевания. Представлена теоретическая предпосылка применения комбинации глицирризиновой и урсодезоксихолевой кислот, основанная на потенциальном противовоспалительном и агихолестатическом синергизме двух молекул.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, коморбидность, внутрипеченочный холестаз, глицирризиновая кислота, эссенциальные фосфолипиды, фосфатидилхолин, урсодезоксихолевая кислота.

## Summary

The review is devoted to the problem of treatment of non-alcoholic fatty liver disease, which is the most common pathology of the hepato-biliary system worldwide and is characterized by an increasing frequency, including of more severe forms. A wide range of pathogenetic relationships of non-alcoholic fatty liver disease with diseases of other organ systems, primarily with diseases of the cardiovascular system, type 2 diabetes mellitus, chronic kidney disease and diseases of the biliary tract, is presented. The main mechanisms of comorbidity are insulin resistance, oxidative stress, inflammation, disorders of carbohydrate and fat metabolism. An approach to the therapy of this disease based on the concept of comorbidity has been substantiated. As a rational therapeutic choice, a molecule of glycyrrhizic acid is presented, which has pleiotropic effects, including anti-inflammatory, antioxidant, antifibrotic and immunomodulatory effects. The evidence base for glycyrrhizic acid is formed by a large array of clinical trials, including randomized placebo-controlled trials conducted both in Russia and abroad, in infectious and non-infectious liver diseases, including non-alcoholic fatty liver disease. Attention is focused on non-alcoholic fatty liver disease with intrahepatic cholestasis associated with a more severe course and high rates of disease progression. A theoretical justification for the use of a combination of glycyrrhizic acid and ursodeoxycholic acid in such patients is presented. The reason for this is the potential synergy of the two molecules, based on the induction of CYP3A4, and associated with the effect on inflammation, as a factor in the development of intrahepatic cholestasis and cholestasis itself.

**Keywords:** non-alcoholic fatty liver disease, intrahepatic cholestasis, glycyrrhizic acid, ursodeoxycholic acid, combination therapy

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является наиболее часто встречающейся патологией гепато-билиарной системы в мире, распространенность которой составляет около 25%. В последние годы отмечается значительный рост интереса к данной проблеме, выражающийся в увеличении исследовательской и публикационной активности. Причиной является растущая распространенность НАЖБП и, особенно неалкогольного

стеатогепатита (НАСГ), сопряженного с повышенным риском развития фиброза, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы, при множественности подходов к антифибринозному медикаментозному лечению [1].

На основании современных научных данных, о НАЖБП и подходах к ее лечению следует говорить не иначе как сквозь призму концепции коморбидности.

## Неалкогольная жировая болезнь печени и коморбидные заболевания

Наиболее изученными являются механизмы и исходы коморбидности НАЖБП и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), сахарного диабета 2 типа (СД 2), хронической болезни почек (ХБП), заболеваний желчевыводящих путей. Также опубликованы данные о возможном наличии определенных патогенетических связей НАЖБП с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ); заболеваниями, ассоциированными с *H. pylori*; воспалительными заболеваниями кишечника; онкологическими заболеваниями; болезнями органов дыхания.

Патогенетическая связь между НАЖБП и проявлениями метаболического синдрома привела к появлению в 2020 г. нового термина (с) Метаболической (дисфункцией) Ассоциированная Жировая Болезнь Печени, (МАЖБП, metabolic (dysfunction) associated fatty liver disease), для которой были предложены критерии: наличие ожирение и/или сахарного диабета и/или признаков

метаболической дисфункции (должны определяться 2 из 3-х критериев) [2].

Такой подход ведет к улучшению понимания природы заболевания и позволяет эффективнее подбирать лекарственные средства в составе комбинированной терапии коморбидного состояния.

Тем не менее, в самом недалеком будущем станут обязательными к исполнению коды МКБ 11, вступающие в силу в РФ предположительно с января 2022 г., где НАЖБП обозначена как нозологическая форма [3]:

- DB92 Non-alcogolic fatty liver disease
- DB92.0 Non-alcogolic fatty liver disease without non-alcogolic steatohepatitis
- DB92.1 Non-alcogolic steatohepatitis
- DB92.Y Other specified non-alcogolic fatty liver disease
- DB92Z Non-alcogolic fatty liver disease, unspecified
- DB93 Hepatic fibrosis or cirrosis

## НАЖБП-ассоциированная коморбидность

### Сердечно-сосудистые заболевания

Наличие у пациентов НАЖБП характеризуется более высокой, чем в общей популяции, распространенностью ишемической болезни сердца (ИБС), фибрилляции предсердий, артериальной гипертонии, диастолической дисфункции левого желудочка, цереброваскулярной болезни (ЦВБ)

и заболеваний периферических сосудов [4–7]. У лиц с НАЖБП чаще выявляются признаки субклинического атеросклероза, такие как увеличение толщины интима-медиа сонных артерий, уязвимые атеросклеротические бляшки в коронарных сосудах и их кальцификация, увеличение жесткости

артериальных стенок. Все они являются факторами риска инфаркта и инсульта [4, 8–12]. НАЖБП и особенно НАСГ обуславливают повышенный риск сердечно-сосудистых катастроф, смерти от всех причин и от ССЗ [4, 9].

Установлена зависимость выраженности коронарного атеросклероза, а также вероятности развития сердечно-сосудистых событий от повышения активности аланин-аминотрансферазы (АЛАТ) и гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), степени стеатоза, воспалительного процесса и стадии фиброза печени [8, 9, 12].

Основными механизмами коморбидности НАЖБП и ССЗ признаны инсулинорезистентность; системное воспаление (повышение продукции интерлейкина 6 (ИЛ-6) и фактора некроза опухоли альфа (ФНО α), С-реактивного белка (СРБ); снижение уровня адипонектина, обладающего противовоспалительным, гипогликемическим и антиатеросклеротическим свойствами; нарушение

толерантности к глюкозе; повышение уровня лептина; оксидативный стресс; атерогенная дислипидемия, характеризующаяся повышением уровня триглицеридов, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и снижением уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП); эндотелиальная дисфункция; висцеральное ожирение, продукция жировой ткани медиаторов воспаления и жирных кислот; активация симпатического отдела вегетативной нервной системы; увеличение массы левого желудочка и его дисфункция, связанные с отложением жира в эпикарде, гипертрофией кардиомиоцитов и фиброзом миокарда; повышенная продукция прокоагулянтов (фибриногена, плазминогена, фактора роста опухоли, ингибитора активатора плазминогена 1 типа); удлинение интервала QT, коррелирующее с тяжестью НАЖБП; генетические факторы (GG генотип пататин-подобного домена, содержащего фосфолипазу 3 (генадипонтураина) [5, 6, 8, 9, 12].

### Инсулинорезистентность и сахарный диабет 2 типа

Доказано, что НАЖБП чаще встречается у пациентов с СД 2. Сочетание СД 2 с НАЖБП ассоциируется с более активным воспалением, выраженным фиброзом, повышением риска развития цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), смерти от всех причин и заболеваний печени [4, 12]. Также показано, что СД 2, сочетающийся с НАЖБП, характеризуется более высоким риском развития

ИБС, артериальной гипертензии, ишемического инсульта и смерти от ССЗ, чем СД 2 без НАЖБП [12, 13].

Считается, что в основе данной коморбидности лежит системное воспаление, инсулинорезистентность, атерогенная дислипидемия и дисрегуляция ренин-ангиотензиновой системы, усугубляющие макрососудистые осложнения стойкой гипергликемии [4, 12–14].

### Хроническая болезнь почек

Распространенность ХБП у пациентов с НАЖБП и, особенно, с НАСГ и фиброзом, выше, чем в общей популяции. При данном заболевании чаще встречается микроальбуминурия, протеинурия и снижение клубочковой фильтрации [3, 5, 11]. Эта патогенетическая связь обусловлена инсулинорезистентностью, системным воспалением, атерогенной дислипидемией, эндотелиальной дисфункцией,

снижением уровня адипонектина, повышением уровня фетуина А (ингибитора синтеза адипонектина, индуктора инсулинорезистентности и воспаления), повышенным уровнем глюконеогенеза в печени, активацией ренин-ангиотензиновой системы, высвобождением медиаторов воспаления, а также факторов, обладающих профиброгенным и прокоагулирующим действием [4, 6, 12].

### Неалкогольная жировая болезнь печени и заболевания желчных путей

Для пациентов с НАЖБП характерно снижение моторики желчного пузыря, утолщение его стенки, причем при НАСГ эти патологические изменения носят более выраженный характер. Механизм подобной коморбидности связан с жировой инфильтрацией стенок желчного пузыря, а также с системным воспалением, обусловленным гиперпродукцией адипоцитами провоспалительных

цитокинов (ФНО α, ИЛ-6). Подобная находка у пациентов с НАЖБП может рассматриваться, как фактор риска билиарного сладжа и желчнокаменной болезни (ЖКБ) [15]. Кроме того, подтверждена связь НАЖБП с уже развившейся ЖКБ, для которой она выступает в качестве независимого фактора риска [16].

### Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

НАЖБП является фактором риска ГЭРБ, а в свою очередь, при ГЭРБ имеет место более высокая вероятность развития НАЖБП [17, 18]. Также для пациентов с НАЖБП была установлена обратная корреляционная связь частоты возникновения симптомов ГЭРБ со значением соотношения АсАТ/АлАТ, свидетельствующая о роле висцерального ожирения, как

фактора прогрессирования как НАЖБП, так и ГЭРБ [18]. Кроме того, развитию ГЭРБ на фоне НАЖБП могут способствовать повышение внутрибрюшного давления, поражение мышц пищевода при оксидативном стрессе, снижение тонуса нижнего пищеводного сфинктера на фоне гипертриглицеридемии, дисфункция вегетативной нервной системы [18].

### Инфекция *H. pylori*

В нескольких исследованиях было показано, что инфекция *H. pylori* может являться независимым фактором риска НАЖБП и способствовать развитию НАСГ, а также прогрессированию фиброза. В качестве ос-

новных механизмов коморбидности рассматривается участие *H. pylori* в развитии инсулинорезистентности; системного воспаления, сопровождающегося повышением выработки медиаторов воспаления (ИЛ-1,

ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО  $\alpha$ , СРБ, лептина) и снижением уровня адипонектина; атерогенной дислипидемии; увеличении проницаемости кишечной стенки и изменении качественного и количественного состава кишечной

микрофлоры; повышении уровня профиброгенного цитокина – трансформирующего фактора роста бета (TGF  $\beta$ ); снижении уровня антиоксиданта – биомаркера старения протеина 30 (SMP30) [20, 21].

### Воспалительные заболевания кишечника

Продемонстрирована связь НАЖБП и воспалительных заболеваний кишечника (болезни Крона, неспецифического язвенного колита). Предположительно, ее механизмы могут быть

обусловлены нарушением качественного и количественного состава кишечной микрофлоры; повышением проницаемости кишечной стенки; оксидативным стрессом; воспалением [22].

### Онкологические заболевания желудочно-кишечного тракта

НАЖБП является независимым фактором риска аденоматозных полипов толстой кишки и коло-ректального рака. При этом, данное утверждение не распространяется на пациентов с обычным

стеатозом. В качестве основных факторов коморбидности рассматривают инсулинорезистентность, хроническое воспаление, оксидативный стресс и снижение уровня адипонектина [12].

### Заболевания органов дыхания

Предполагается связь НАЖБП с риском развития внебольничной пневмонии. До конца ее механизм не ясен. Возможно, в его основе лежит изменение иммуногенной реактивности организма [22]. Кроме того, у пациентов с НАЖБП было выявлено значительное снижение показателей внешнего дыхания, таких как объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ<sub>1</sub>) и форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) [24]. Это может указывать на потенциальную роль данного заболевания в развитии и течении бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких.

Приведенные данные подтверждают тезис о том, что подход к терапии НАЖБП, и особенно НАСГ, должен быть комплексным, с учетом известных и потенциальных патогенетических связей. В этой ситуации, с точки зрения эффективной фармакотерапии, приоритетного рассмотрения заслуживают молекулы, обладающие не точечным, а плеiotропным действием, направленным на ключевые звенья патогенеза НАЖБП. Таким примером может служить глицирризиновая кислота (ГК) или глицирризин, являющаяся одним из основных сапонинов, входящих в состав корня солодки [26].

## Глицирризиновая кислота

Солодка (*Glycyrrhiza glabra*) имеет более, чем 2000-летнюю историю применения в медицине. Первые упоминания о ее целебных свойствах можно найти в документах Ассирии, древних Египта, Китая и Индии. Терапевтические эффекты солодки были описаны Теофрастом и Педанием Диоскоридом в 1 в. н.э. В традиционной китайской медицине она широко применялась для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта, респираторных заболеваний, артрита. Есть свидетельства ее использования врачами Древней Греции и Римской Империи [26].

В качестве компонента лекарственных препаратов, применяемых для лечения заболеваний печени, ГК начали использовать в Китае и Японии и продолжают это делать уже в течение более 20 лет [25].

В Европе и США ГК не имеет статуса лекарственного препарата. Однако, она была признана безопасным веществом и разрешена для использования в пищевых продуктах Управлением по надзору за качеством лекарственных препаратов и пищевых продуктов США (FDA), Советом Европы и Объединенным Комитетом экспертов ФАОВОЗ по пищевым добавкам [26].

ГК состоит из одной молекулы 18 $\beta$ -глицерретиновой кислоты и двух молекул глюкуроновой кислоты (рис. 1) [25].

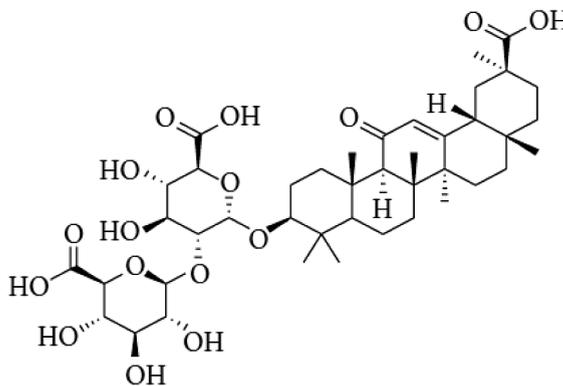
В промышленности сырье выделяют из очищенного сока растений. В России экстракт солодкового корня обычно готовят непосредственно на предприятии из корней и корневища солодки по ГОСТ 22839.

Пищевая добавка E958 относится к подсластителям, усилителям вкуса и аромата растительного происхождения, используется в технологических целях в процессе производства пищевых продуктов. Подсластитель в некариогенных и диабетических продуктах питания. Сильный привкус лакрицы ограничивает применение глицирризина «острыми» кондитерскими изделиями и горькими настойками. В очень низкой дозировке проявляет свойства усилителя вкуса и аромата

В косметологии применяется в составе кремов, т.к. обладает противовоспалительным, противовослепительным, фитоэстрогенным, отбеливающим, антимикробным, противовирусным, противозудным и противоаллергическим действием и сдерживает пролиферацию клеток опухолей кожи.

В дерматовенерологии широко используются противовирусные, противовоспалительные, противозудные и иммуномодулирующие эффекты ГК в виде наружных лекарственных форм. Показано, что она действует на разные типы ДНК и РНК вирусов *in vitro* и *in vivo* (Varicella zoster; Herpes simplex 1 и 2 типа; различные типы вируса папилломы человека, в т.ч. онкогенные).

**Рисунок 1.**  
Глицирризиновая кислота



### Гепатопротекторные эффекты глицирризиновой кислоты

В эксперименте показано, что имеющиеся в ее составе эпимеры –  $\alpha$ -ГК и  $\beta$ -ГК показывают различную локальную биоактивность. Так, концентрация первого выше в печени и двенадцатиперстной кишке, но ниже в других тканях [25]. Это дало возможность предположить, что гепатопротекторный эффект обусловлен преимущественно  $\alpha$ -ГК, а системное действие –  $\beta$ -ГК

Основным фармакологическим действием ГК является противовоспалительное. Оно реализуется с участием целого комплекса механизмов. ГК угнетает высвобождение ФНО- $\alpha$ , активность миелопероксидаз и транслокацию ядерного фактора- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) в ядро. Также она подавляет продукцию ИЛ-6, ИЛ-1; ингибирует митоген-активированную протеинкиназу (MAPKs); предотвращает активацию преобразователей сигналов и активаторов транскрипции-3 (STAT-3); подавляет молекулы клеточной адгезии-1 (ICAM-1) и формирование инфламасом, экспрессию селектина P; угнетает синтез простагландина E2. Кроме того, противовоспалительное действие этой кислоты объясняют антиоксидантной активностью – связыванием свободных кислородных радикалов; повышением

содержания глутатиона в клетках печени за счет угнетения его секреции с желчью; подавлением синтеза NO и продукции высокорепреактивных форм и соединений кислорода, таких как  $O_2$ ,  $H_2O_2$ , OH [25, 27].

ГК способна угнетать некроз и апоптоз гепатоцитов за счет супрессии ФНО- $\alpha$  и каспазы-3; уменьшения высвобождения цитохрома C из митохондрий [24]. Также она оказывает стабилизирующее влияние на проницаемость мембран [26].

Антифибротический эффект ГК объясняется подавляющим влиянием на продукцию коллагена звездчатыми клетками печени и разрушением активированных клеток Ито при участии натуральных киллеров [28].

Кроме того, эта кислота обладает иммуномодулирующими свойствами, обусловленными стимулированием продукции эндогенного интерферона; активацией натуральных киллеров; увеличением продукции ИЛ-2; уменьшением концентрации в крови иммуноглобулина E, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, оксида азота, ФНО- $\alpha$ , активности NO-синтазы; увеличением содержания в крови иммуноглобулинов A, G, Ми ИЛ-12 [25].

### Экспериментальные исследования глицирризиновой кислоты

Последние 50 лет ГК активно изучается в странах Европы и Азии [26]. Области ее потенциального применения распространяются далеко за пределы печени и пищеварительной системы, что имеет большое значение в контексте НАЖБП-ассоциированной коморбидности.

В экспериментальных работах было описано ее противовирусное действие, связанное со способностью угнетать адгезию, пенетрацию в клетку, репликацию и высвобождение вирусных частиц. Установлено влияние на клеточные сигнальные пути (протеинкиназу C, казеинкиназу II) и факторы транскрипции (активаторный белок 1, NF- $\kappa$ B). Обнаружено влияние ГК на такие вирусы, как коронавирус, вирусы Эпштейн-Барр, простого герпеса 1 типа, полиомиелита, везикулярного стоматита, гриппа, иммунодефицита человека, гепатитов B и C [25–27].

После начала пандемии COVID-19 был опубликован целый ряд работ, посвященных противовирусному потенциалу ГК в лечении этого тяжелого заболевания. Установлено, что данный вирус

проникает в клетку через связанный с клеточной мембраной ангиотензин-превращающий фермент 2 типа (АПФ2) с участием трансмембранной сериновой протеиназы 2 типа (TMPRSS2). Известно, что ГК способна ингибировать 11 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназу, что ведет к повышению уровня кортизола и стимулированию альдостероновых рецепторов в органах, экспрессирующих АПФ2, включая легкие. Следствием становится снижению экспрессии АПФ2. Кроме того, ГК способна уменьшать экспрессию TMPRSS2, являющейся ко-фактором АПФ2. Таким образом, у ГК предполагается наличие двойного механизма подавления проникновения COVID-19 в клетку. Также благодаря прямому ингибирующему воздействию на TOLL-подобные рецепторы 4 типа (TLR4) и угнетению продукции провоспалительных цитокинов, ГК может препятствовать развитию воспаления в условиях сниженной экспрессии АПФ2 [29, 30].

Другой возможный механизм, за счет которого ГК способна препятствовать проникновению COVID-19 в клетку – холестерин-зависимая

дезорганизация липидных рафтов на уровне мембран. В свою очередь репликация вируса может быть подавлена ГК через связывание белка В1 группы белков с высокой подвижностью (НМGB1) и блокирование его сигнальных функций [31].

Обсуждаются защитные свойства ГК в отношении канцерогенеза. Они объясняются подавлением активности гепатотоксинов и проапоптотическим действием в отношении раковых клеток. В тестах *in vitro* было отмечено влияние на клетки рака молочной железы, яичников, печени, желудка, легкого, лейкозные клетки [25, 27]. Также была показана способность ГК повышать зрелость клеток гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) и стимулировать их дифференцировку [32]. На лабораторных моделях было продемонстрировано снижение частоты развития гепатоцеллюлярного рака и предраковых дисплазий слизистой оболочки толстой кишки при введении ГК [33, 34].

Ряд экспериментальных данных указывает на способность ГК оказывать благоприятное воздействие на состояние сердечно-сосудистой системы. Ингибируя тромбин, она может угнетать тромбообразование, а за счет антиоксидантного действия защищать клетки миокарда от ишемии [26]. Оказывая ингибирующее влияние на сигнальный путь TLR4/NF-κB (p65), ГК способна препятствовать развитию фиброза миокарда [34]. Также в ряде работ было показано, что, уменьшая накопление реактивных форм кислорода и поддерживая митохондриальный гомеостаз, ГК может защищать эндотелиальные клетки коронарных артерий от действия гипоксии/реоксигинации, являющихся одним из основных повреждающих механизмов при ИБС [36].

Опубликованы исследования, проведенные на животных моделях, результаты которых позволяют обсуждать эффекты ГК в отношении метаболических процессов – гипергликемии и гиперлипидемии, а также сопутствующих им патологических изменений в органах и тканях [25]. В частности, было показано, что она способствует снижению уровня циркулирующих в крови конечных продуктов гликирования и подавляет экспрессию

рецепторов конечных продуктов гликирования в абдоминальных мышцах [36].

ГК может оказывать нефропротективное действие. Воздействуя на уровне почечных канальцев, она может улучшать концентрационную функцию почек [24]. В исследовании *in vitro* была продемонстрирована ее способность уменьшать пролиферацию клеток почечного эпителия на фоне гипергликемии за счет устранения индуцированной высоким уровнем глюкозы активации факторов окисления и подавления активности супероксиддисмутазы [38].

Есть данные о наличии у ГК способности облегчать симптомы астмы и уменьшать выраженность аллергического воспаления [25]. Один из механизмов связан с угнетением продукции иммуноглобулина Е [26]. *In vitro* и на животных моделях была продемонстрирована ее способность подавлять продукцию медиаторов воспаления, активирующих эозинофилы, базофилы и тучные клетки, что препятствовало высвобождению ими цитокинов и дифференцировке Т-хелперных клеток в Th2-клетки, вырабатывающие интерлейкины [38]. Кроме того, ГК может разжижать мокроту и улучшать ее отхождение [25].

Описаны противовоспалительные эффекты ГК. Они связаны с повышением продукции простагландинов, следствием чего является повышение секреции слизи в желудочно-кишечном тракте и пролиферация клеток слизистой оболочки [26].

Есть данные о возможном применении ГК в неврологии в качестве нейропротектора [24], а также в ревматологии, в частности, в комплексной терапии ревматоидного артрита. В пользу последнего свидетельствует ее способность частично уменьшать активность циклооксигеназы 2 типа (ЦОГ2) и тромбоксансинтазы [40].

Перспективным направлением для использования данной молекулы является ее способность к таргетной доставке других соединений, обладающих низкой растворимостью. Влияя на проницаемость клеточных мембран, ГК способствует повышению всасывания, биодоступности и проникновению в клетку веществ, находящихся в комплексе с ней [27].

## Клинические исследования по эффективности глицирризиновой кислоты в качестве моногепатопротектора

Наряду с большим количеством экспериментальных работ, число которых продолжает неуклонно расти, а спектр направлений расширяться, ГК имеет серьезную доказательную базу в клинических исследованиях.

Следует отметить, что большинство их проведено с участием пациентов азиатской расы с вирусными гепатитами, что объясняется традицион-

ным применением препаратов ГК в этих странах и периодом начала его активного изучения с использованием парентеральной лекарственной формы ГК.

Критериями для оценки эффективности служили в основном суррогатные конечные точки – биохимические маркеры, но в некоторых исследованиях изучалась и гистология печени.

### Вирусные гепатиты

В рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) с участием 60 пациентов с тяжелым обострением хронического гепатита В было показано, что добавление ГК к тенофовиру обеспечивает статистически более значимое по сравнению с монотерапией тенофовиrom снижение активности АлАТ и АсАТ, а также улучшения показателя,

оцениваемого по модели терминальной стадии заболеваний печени MELD (Model for End-Stage Liver Disease) [41].

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании у 72 пациентов европеоидной расы с ХГС на фоне ГК отмечалось статистически более значимое снижение

активности АлАТ по сравнению с группой плацебо [42]. В другом плацебо-контролируемом РКИ с участием 57 пациентов с ХГС, не ответивших на интерферонотерапию, назначение ГК характеризовалось статистически более значимым, по сравнению с плацебо, снижением активности АлАТ [43].

Аналогичные результаты были получены в РКИ, где лечение ГК получал 121 такой пациент [43]. В масштабном европейском исследовании, проведенном М. Р. Manns, приняли участие

#### Гепатоцеллюлярная карцинома

В ретроспективном исследовании, включавшем 453 пациента с ХГС, не получавших интерферонотерапию, введение ГК в течение 15 лет сопровождалось достоверным снижением риска развития ГЦК [46].

Профилактическая эффективность ГК в отношении развития рака печени была подтверждена и у пациентов с ХГС, не ответивших на проведенную ранее ПВТ. В когортном исследовании с участием 1249 таких пациентов, с активностью АлАТ в 2

#### Другие заболевания печени

В плацебо-контролируемом РКИ, включавшем 66 пациентов с НАЖБП, введение препарата солодки сопровождалось статистически значимым снижением активности АлАТ и АсАТ. В группе плацебо такого эффекта зарегистрировано не было [49].

В РКИ с участием 12 здоровых добровольцев было показано, что прием ГК на фоне регулярного потребления крепкого алкоголя в дозах, превышающих рекомендуемые, предотвращает клинически и статистически значимое повышение активности АлАТ, АсАТ, ГГТП [49]. В мета-анализе 12 РКИ, с общей численностью выборки 838 пациентов с алкогольной болезнью печени (АБП) на фоне введения ГК было зафиксировано статистически более значимое снижение активности АлАТ, АсАТ и ГГТП, чем в группах контроля [51].

#### Системное противовоспалительное действие

Есть результаты клинических исследований, доказывающие наличие у ГК системного противовоспалительного действия. Так, в РКИ 80 пациентов с витилиго получали фракционную лазеротерапию и триамцинолон. Основной группе дополнительно вводили ГК. В результате эффективность лечения в основной группе оказалась выше более, чем на 20%. Кроме того, в ней отмечалось статистически

#### Комбинация глицирризиновой кислоты с эссенциальными фосфолипидами

Первый препарат, представляющий фиксированную комбинацию ГК и эссенциальных фосфолипидов (ЭФ) и являющийся собой как парэнтеральную, так и энтеральную формы, был разработан в России в конце 80-х гг. прошлого века в ГУ НИИ биомедицинской химии РАМН под руководством акад. РАМН А. И. Арчакова.

Основанием для подобной разработки послужили широкое применение ЭФ в качестве гепатопротекторов и растущий интерес к ГК в качестве средства для лечения заболеваний печени.

379 пациентов с ХГС, не ответивших на противовирусную терапию (ПВТ). Часть исследования проходила на территории Российской Федерации. Исследование было двойным слепым рандомизированным плацебо-контролируемым. На фоне введения ГК было зафиксировано статистически более значимое, по сравнению с плацебо, снижение активности АлАТ, а также уменьшение воспалительно-некротических изменений в печени и фиброза по данным биопсии [45].

и более раз превышающей верхнюю границу нормы, введение ГК в течение 10 лет приводило к статистически значимому снижению риска ГЦК [47].

Опубликованы результаты мета-анализа нескольких клинических исследований с участием 1093 «пациентов-неответчиков» с ХГС со стадией фиброза 3 и выше. Его результаты свидетельствуют о том, что назначение ГК достоверно снижает 6-летний риск ГЦК у данной категории больных [48].

В РКИ с участием 76 пациентов с апластической анемией, получавших циклоспорин, обладающий значительным гепатотоксическим потенциалом, дополнительное введение ГК позволило избежать отклонения биохимических показателей функции печени от нормальных значений, в то время как в контрольной группе такие отмечались в 36,4% случаев. Кроме того, в группе ГК частота ответа на терапию оказалась достоверно выше [52].

В клиническом исследовании, включавшем 31 пациента с дебютом аутоиммунного гепатита, одна группа получали ГК, другая – ГК в комбинации с глюкокортикоидами. Динамика активности АлАТ в группах исследования оказалась сопоставимой, что свидетельствует о возможности назначения ГК на ранней стадии аутоиммунного гепатита в виде монотерапии [53].

более значимое снижение сывороточного уровня ИЛ-17 и трансформирующего фактора роста  $\beta$  (TGF  $\beta$ ) [54]. Мета-анализ 11 РКИ продемонстрировал, что добавление ГК к стандартной терапии псориаза способствует статистически более значимому уменьшению площади поражения и выраженности патологического процесса [55].

В ходе испытаний перспективность комбинации была подтверждена способностью ГК защищать фосфолипиды от окисления, что делало препарат более стабильным. В свою очередь фосфолипиды, повышая липофильность ГК, способствовали увеличению ее биодоступности. Инъекционная форма комбинированного препарата ГК была зарегистрирована в 2002 г., а пероральная – в 2003 [56].

ГК соответствует фармакопейная статья «ФС.2.5.0040.15 Солодки корни» государственной фармакопеи Российской Федерации.

## Клинические исследования комбинации глицирризиновой кислоты с эссенциальными фосфолипидами

### Изучение эффективности и безопасности при хроническом гепатите С

История изучения отечественного препарата ГК, также как и за рубежом началась с ХГС. В открытое РКИ было включено 80 пациентов, ранее не получавших ПВТ. Всем участникам исследования была назначена стандартная на тот момент противовирусная терапия – интерферон- $\alpha$ -2b и рибавирин. Пациенты основной группы дополнительно получали фиксированную комбинацию ГК. Первые 8 недель препарат вводили внутривенно по 200 мг ГК в сутки 5 дней в неделю; затем пациентов переводили на пероральную форму – по 65 мг ГК 3 р/сут до 24 недель при 2 и 3 генотипах вируса гепатита С или до 48 недель – при 1 генотипе. В первые 4 недели ГК вводилась в виде монотерапии, без сопровождения ПВТ. В результате уже на фоне введения ГК было зафиксировано статистически значимое снижение активности АлАТ. По данным биопсии, проведенной через 24 недели после завершения ПВТ, положительная динамика индекса гистологической активности и фиброза была зафиксирована в обеих группах, однако достоверной она оказалось только в группе, получавшей препарат

ГК. На фоне терапии не было зафиксировано ни одного серьезного нежелательного явления или непредвиденной нежелательной реакции. Все наблюдаемые побочные действия были умеренно выраженными и не требовали коррекции дозы или отмены терапии и объяснялись эффектами интерферона. Статистически значимых различий по частоте отдельных нежелательных явлений между группами зарегистрировано не было [57].

Комбинация ГК и УДХК оценивалась в исследовании у 170 больных с хроническим вирусным гепатитом С. Использование ГК (внутривенно 200 мг 3 р/нед) и УДХК (600 мг/сут) в течение 24 недель привело к более выраженному, по сравнению с монотерапией УДХК, снижению трансаминаз, а ГГТП уменьшилась только на фоне комбинированной терапии [58].

Также отечественный комбинированный препарат ГК имеет существенную доказательную базу при неинфекционных заболеваниях печени – стеатогепатите неалкогольного и алкогольного генеза, а также при лекарственных поражениях печени.

### Изучение эффективности и безопасности при неалкогольной жировой болезни печени

В когортное исследование было включено 88 пациентов с НАСГ. Все пациенты соблюдали диету с ограничением животных жиров и углеводов, а также получали стандартную терапию по поводу артериальной гипертензии, сахарного диабета и дислипидемии. Пациентам основной группы (n=45) дополнительно вводили комбинированный препарат ГК: первые 10 дней внутривенно по 400 мг/сут в пересчете на ГК; затем – перорально по 70 мг ГК 3 р/сут в течение 60 дней. В основной группе нормализация активности АЛТ, АСТ и ГГТ отмечалась у достоверно большего числа пациентов, также как и было зафиксировано статистически более значимое уменьшение размеров печени по данным ультразвукового исследования. На фоне введения комбинированного препарата ГК отмечались единичные обратимые, невыраженные нежелательные явления (кожная сыпь, зуд, диспепсические явления); при внутривенном введении было отмечено 2 случая умеренного повышения артериального давления [59].

В двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ приняли участие 180 пациентов с НАЖБП. Все пациенты соблюдали диету с низким содержанием жиров и легко усваиваемых углеводов. Пациенты основной группы (n=120) получали комбинированный препарат ГК в дозе по ГК – 400 мг/сут в/в в течение 10 дней; затем по 70 мг 3р/сут внутрь в течение 10 недель. Контрольная группа получала плацебо по той же схеме в аналогичных лекарственных формах. После завершения терапии в основной группе повышение уровня адипонектина было зарегистрировано у достоверно большей доли пациентов. Отрицательная динамика индекса фиброза (NAFLD fibrosis score) отмечалась только в контрольной группе, в результате чего разница значений между группами достигла статистической значимости. Профиль безопасности двух режимов терапии оказался сопоставимым [60].

### Эффективность и безопасность при алкогольной болезни печени

В клиническом исследовании было рандомизировано 82 пациента с алкогольным гепатитом и выраженным фиброзом стадии F3 или F4 по *Metavir*. Все участники исследования полностью отказались от употребления алкоголя. Пациенты основной группы (n=39) получали комбинированный препарат ГК в пересчете на ГК по 400 мг/сут в/в ежедневно в течение 28 дней. Затем они были переведены на пероральный прием препарата по 70 мг 3р/сут в течение 6 месяцев. Участникам контрольной группы была назначена терапия ЭФ в аналогичном режиме и в эквивалентных по ЭФ дозах. В основной группе была зафиксирована статистически более значимая положительная динамика активности АЛТ и АСТ. Также в основной группе достоверно большая доля

пациентов достигала нормализации уровня общего билирубина, активности щелочной фосфатазы и ГГТ. После завершения терапии по данным теста ФиброМакс в группе ГК была статистически значимо меньше доля пациентов, с выраженным стеатозом и фиброзом, а также отмечалась достоверно более выраженная положительная динамика активности воспаления. Значимых нежелательных явлений на фоне комбинированного препарата ГК зафиксировано не было [61].

В РКИ было включено 106 пациентов с АБП. Первая группа в сочетании с абстиненцией получала плацебо, вторая (n=48) – комбинированный препарат ГК, в пересчете на ГК – по 200 мг 2 р/нед в/в в течение 52 недель. В группе ГК было

зафиксировано статистически более значимое снижение активности АЛТ, АСТ и ФНО α. Примечательно, что на фоне ГК была отмечена достоверно меньшая частота случаев нарушения абстиненции [62].

В плацебо-контролируемое РКИ было отобрано 120 пациентов с АБП. Все участники исследований должны были соблюдать абстиненцию. Пациентам основной группы (n=60) было проведено 2 курса терапии комбинированным препаратом ГК, каждый из которых включал 2 недели внутривенного введения по 400 мг ГК в сут и 10 недель перорального приема по 70 мг ГК 3 р/сут. Пациенты контрольной группы получали плацебо в том же режиме и в эквивалентных лекарственных формах. В основной группе отмечалось статистически более значимое снижение активности АЛТ и ГГТ, у достоверно большего количества пациентов активность АСТ достигла нормальных значений. Также по результатам анализа

динамики значений шкалы АктиТест, стал достоверно меньше удельный вес пациентов с активностью воспаления, соответствующей А2-А3; а по данным шкалы ФиброТест, не осталось ни одного пациента со стадией фиброза F3-F4. Профиль безопасности терапии комбинированным препаратом ГК оказался сопоставимым с плацебо [63].

Результаты представленных исследований свидетельствуют об эффективности фиксированной комбинации ГК и ЭФ в качестве патогенетической терапии хронического гепатита С и неинфекционных диффузных заболеваний печени. Несомненно, представляет научный интерес изучение доли вклада ГК в суммарный эффект комбинированной терапии, однако на сегодняшний день ни в России, ни за рубежом подобные исследования не проводились. Точно также актуально изучение потенциала ГК в составе комбинаций не только с ЭФ, но и с другими действующими веществами.

### Лекарственные поражения печени

В клиническом исследовании 81 пациент с туберкулезом легких и лекарственным поражением печени в анамнезе получал химиотерапию в течение 6 месяцев. После чего к химиотерапии был добавлен комбинированный препарат ГК. Его вводили внутривенно по 400 мг (в пересчете на ГК) 2 раза в неделю; в остальные дни пациенты принимали капсулы – по 70 мг ГК 3 раза в день. Общая

продолжительность лечения составила 1 месяц. Через месяц химиотерапии было зафиксировано статистически и клинически значимое повышение активности АЛТ, которая сохранялась повышенной вплоть до назначения комбинированного препарата ГК. Через месяц терапии ГК было отмечено статистически значимое снижение активности АЛТ до нормальных значений [63].

### Комбинация глицирризиновой и урсодезоксихолевой кислот при НАЖБП с синдромом внутрипеченочного холестаза (теоретические предпосылки)

Признаки внутрипеченочного холестаза при НАЖБП встречается в 30,1% случаев и ассоциируются с более выраженным воспалительным процессом в ткани печени и более высокими темпами прогрессирования фиброза. Так при обычном стеатозе внутрипеченочный холестаз отмечается у 25% пациентов, при НАСГ – уже у 33,9%, а при циррозе – у 46,7% [65].

Одним из основных патогенетических механизмов развития внутрипеченочного холестаза при НАЖБП является воспаление. С одной стороны, вследствие прямого повреждающего действия на гепатоциты нарушается транспорт желчных кислот в желчь. С другой стороны, на фоне воспаления снижается активность фермента СУР3А4, играющего важную роль в детоксикации желчных кислот (хенодесоксихолевой, дезоксихолевой, литохолевой) в печени [66]. Было доказано снижение уровня экспрессии этой изоформы цитохрома P450 именно при НАЖБП [67].

Очевидно, что ключевыми терапевтическими мишенями при лечении пациентов с НАЖБП и внутрипеченочным холестазом являются воспаление, устранение токсического действия желчных кислот улучшение оттока желчи. Добавление ГК в качестве второго препарата к УДХК, традиционной используемой при холестатических поражениях печени, может позволить усилить фармакологические эффекты последней.

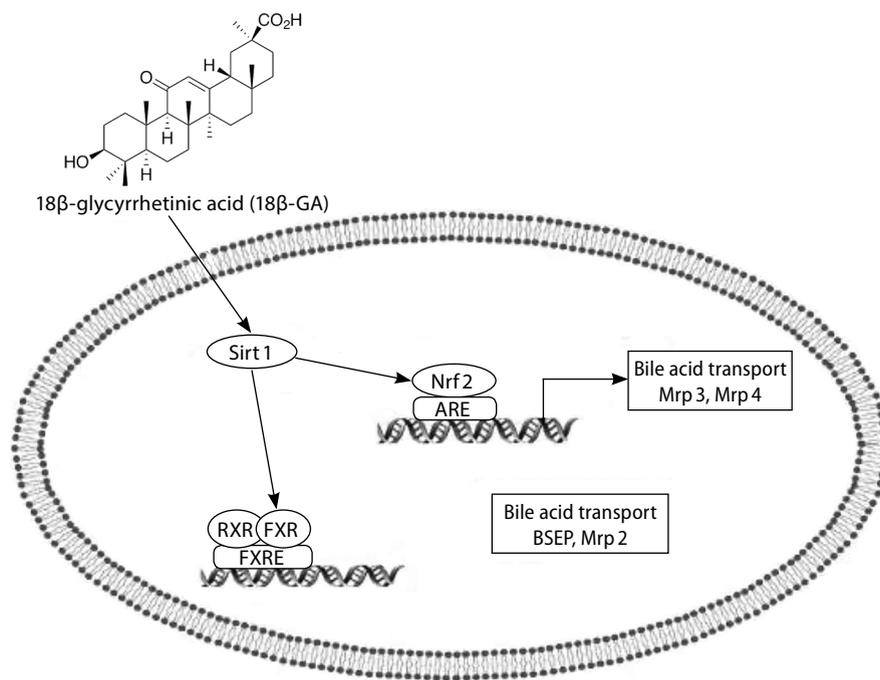
Аргументов, свидетельствующих в пользу подобной комбинации несколько. Во-первых, ГК имеет схожие с УДХК показания в части диффузных заболеваний печени и, в частности, широко

применяется при НАЖБП, имея доказательную базу при данном заболевании.

Во-вторых, ГК обладает противовоспалительным действием, подтвержденным экспериментально и клинически. Показано, что она может опосредованно влиять на активность СУР3А4, способствуя восстановлению процесса детоксикации желчных кислот.

В-третьих, в экспериментальных работах была продемонстрирована способность активного метаболита ГК – 18β-глицирретовой кислоты защищать клетки печени от холестаза, индуцированного альфа-нафтилизотиоцианатом. Механизм этого действия связывают со способностью ГК стимулировать сиртуин (Sirt1)-зависимые сигнальные пути регуляции транспорта желчных кислот в гепатоцитах через активацию ретиноидных (RXR) и фарнезоидных (FXR) рецепторов. Последние обеспечивают активацию транспортеров, обеспечивающих выделение желчных кислот в желчь через каналикулярную мембрану гепатоцитов. С другой стороны, активация Sirt1 способствует экспрессии Nrf2, что приводит к активации транспортеров, обеспечивающих отток желчи через базолатеральную мембрану гепатоцитов в кровь (рис. 2) [68].

В дополнение к восстановлению гомеостаза липидов и желчных кислот, ГК может также непосредственно ингибировать индуцированную гидрофобными желчными кислотами активацию воспаления через NLRP3-инфламмосомы, уменьшая опосредуемые ими провоспалительные эффекты [69].

**Рисунок 2.**

Возможный механизм анти-холестатического действия ГК [67]  
 BSEP – экспортирующая помпа желчных кислот.  
 MRP2 – белок множественной лекарственной устойчивости 2 (АТФ-связывающий переносчик желчных кислот);  
 MRP3 – белок множественной лекарственной устойчивости 3 (базально-латеральный переносчик желчных кислот);  
 MRP4 – белок множественной лекарственной устойчивости 4 (АТФ-связывающий переносчик желчных кислот);  
 FXR – фарнезоид X-рецептор-чувствительный элемент;  
 Nrf2 – ядерный фактор эритроид 2-родственный фактор 2.

В-четвертых, как ГК, так и УДХК являются индукторами СYP3A4, а значит возможен их синергизм при устранении негативных последствий воспаления в печени и холестаза [67, 70]. Подтверждением этой гипотезы могут служить результаты доклинических исследований фиксированной комбинации ГК и УДХК, впервые зарегистрированной в Российской Федерации. На экспериментальной модели холестаза было

продемонстрировано более значимое снижение активности биохимических маркеров цитолиза (АЛАТ, АсАТ) и холестаза (щелочной фосфатазы, ГГТ) у животных, получавших ГК+УДХК, по сравнению с животными которым вводили монопрепарат УДХК или комбинацию ГК с ЭФ.

Безусловно, вопрос синергизма ГК и УДХК требует дальнейшего изучения и подтверждения клиническими данными.

## Заключение

Таким образом, НАЖБП – это не изолированная патология гепато-билиарной системы, а системное заболевание, которое через сложное сплетение патогенетических механизмов вовлекает в общий патологический процесс многие системы органов, влияя на клиническое течение других заболеваний и продолжительность жизни пациента. Это требует соответствующего – комплексного подхода к его терапии. Комплексное терапевтическое воздействие может быть достигнуто при назначении препарата глицирризиновой кислоты, обладающей противовоспалительным, антифибротическим, антиоксидантным, иммуномодулирующим действиями. Особого внимания заслуживают пациенты

с НАЖБП и внутрипеченочным холестазом, ассоциирующимся с более тяжелым течением заболевания. Можно предположить, что комбинация глицирризиновой и урсодезоксихолевой кислот будет эффективна ввиду предполагаемого синергизма в отношении воспалительного процесса и холестаза.

В то же время клиницист, назначающий своим больным комбинированные гепатопротекторы, содержащие глицирризиновую кислоту, должен помнить, что она является синергистом глюкокортикоидных гормонов, и поэтому применение подобных препаратов у больных с отеками, вторичным альдостеронизмом и артериальной гипертензией требует серьезного контроля.

## Литература | References

1. Trifan A., Stanciu C., Jurcau M., et al. Nonalcoholic steatohepatitis. A scientometric analysis of publications during 1980–2018. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98 (50): e18221. doi: 10.1097/MD.00000000000018221.
2. Eslam M., Sanya A. J., George J. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2020;158(7):1999–2014. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.11.312.
3. Bang K.B., Cho Y. K. Comorbidities and Metabolic Derangement of NAFLD. *Journal of Lifestyle Medicine*. 2015; 5 (1): 7–13.
4. Käräjämäki A.J., Pätsi O.-P., Savolainen M., et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease as a Predictor of Atrial Fibrillation in Middle-Aged Population (OPERA Study). *PLoS ONE*. 2015; 10 (11): e0142937. doi:10.1371/journal.pone.0142937.

5. Fotbolcu H., Zorlu E. Nonalcoholic fatty liver disease as a multi-systemic disease. *World J Gastroenterol.* 2016; 22(16): 4079–4090.
6. Wu S., Wu F., Ding Y., et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with major adverse cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *Sci. Rep.* 2016; 6: 33386. doi: 10.1038/srep33386.
7. Patil R., Sood G. K. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2017; 8 (2): 51–58.
8. Hu K.C., Wang H. Y., Liu S. C., et al. Nonalcoholic fatty liver disease: Updates in noninvasive diagnosis and correlation with cardiovascular disease. *World J Gastroenterol.* 2014; 20 (24): 7718–7729.
9. Sinn D.H., Cho S. J., Gwak G. Y., et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease for Identification of Preclinical Carotid Atherosclerosis. *Medicine.* 2016; 95 (3): e2578. doi: 10.1097/MD.0000000000002578.
10. Bonci E., Chiesa C., Versacci P., et al. Association of Nonalcoholic Fatty Liver Disease with Subclinical Cardiovascular Changes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioMed Research International.* 2015; 213737. Doi: 10.1155/2015/213737.
11. Mikolasevic I., Milic S., Turk Wensveen T., et al. Nonalcoholic fatty liver disease – A multisystem disease? *World J Gastroenterol.* 2016; 22(43): 9488–9505.
12. Yan L.H., Mu B., Guan Y., et al. Assessment of the relationship between non-alcoholic fatty liver disease and diabetic complications. *J Diabetes Investig.* 2016; 7 (6): 889–894.
13. Агафонова О.В., Гриценко Т.А., Богданова Ю.В. и др. Поликлиническая терапия: Учебник. Под ред. Д.И. Давыдкина, Ю.В. Шукина. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 840с.  
Agafonova O. V., Gritsenko T. A., Bogdanova Yu.V., et al. Polyclinic therapy: Textbook. 2nd ed., Rev. and add. Moscow. GEOTAR-Media Publ., 2020. 840 P.
14. Colak Y., Bozbey G., Erim T., et al. Impaired Gallbladder Motility and Increased Gallbladder Wall Thickness in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Neurogastroenterol Motil.* 2016; 22 (3): 470–476.
15. Koller T., Kollerova J., Hlavaty T., et al. Cholelithiasis and markers of nonalcoholic fatty liver disease in patients with metabolic risk factors. *Scand J Gastroenterol.* 2012; 47(2): 197–203.
16. Xue J., Xin H., Ren N., et al. Nonalcoholic fatty liver disease increases the risk of gastroesophageal reflux disease: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest.* 2019; 49 (9): e13158. doi: 10.1111/eci.13158.
17. Wijarnpreecha K., Panjwatanan P., Thongprayoon C., et al. Association between gastroesophageal reflux disease and nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Saudi J Gastroenterol.* 2017; 23(6): 311–317.
18. Fujiwara M., Eguchi Y., Fukumori N., et al. The Symptoms of Gastroesophageal Reflux Disease Correlate with High Body Mass Index, the Aspartate Aminotransferase/Alanine Aminotransferase Ratio and Insulin Resistance in Japanese Patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *InternMed.* 2015; 54: 3099–3104.
19. Cheng D.D., He C., Ai H.H., et al. The Possible Role of *Helicobacter pylori* Infection in Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Front. Microbiol.* 2017; 8: 743. doi: 10.3389/fmicb.2017.00743.
20. Waluga M., Kukla M., Zorniak M., et al. From the stomach to other organs: *Helicobacter pylori* and the liver. *World J Hepatol.* 2015; 7(18): 2136–2146.
21. Che-yung Chao, Robert Battat, Alex Al Khoury, et al. Co-existence of non-alcoholic fatty liver disease and inflammatory bowel disease: a review article. *World J Gastroenterol.* 2016; 22 (34): 7727–7734.
22. Nseir W., Artul S., Abu Rajab S., et al. Association between non-alcoholic fatty liver disease and hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *IMAJ.* 2017; 19: 198.
23. Mantovani A., Lonardo A., Vinco G., et al. Association between non-alcoholic fatty liver disease and decreased lung function in adults: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab.* 2019; 45 (6): 536–544.
24. Li J.-Y., Cao H. Y., Liu P., et al. Glycyrrhizic Acid in the Treatment of Liver Diseases: Literature Review. *BioMed Research International.* 2014; Article ID872139. Doi: 10.1155/2014/872139.
25. Pastorino G., Cornara L., Soares S., et al. Licorice (Glycyrrhizaglabra): A phytochemical and pharmacological review. *Phytotherapy Research.* 2018; 32: 2323–2339.
26. Selyutina O. Yu., Polyakov N. E. Glycyrrhizic acid as a multifunctional drug carrier – From physicochemical properties to biomedical applications: A modern insight on the ancient drug. *International Journal of Pharmaceutics.* 2019; 559: 271–279.
27. Moro T, Shimoyama Y, Kushida M, Hong YY, Nakao S, Higashiyama R, et al. Glycyrrhizin and its metabolite inhibit Smad3-mediated type I collagen gene transcription and suppress experimental murine liver fibrosis. *Life Sci.* 2008; 83(15–16): 531–9.
28. Murck H. Symptomatic Protective Action of Glycyrrhizin (Licorice) in COVID-19 Infection? *Front. Immunol.* 2020; 11:1239. doi: 10.3389/fimmu.2020.01239.
29. Luo P., Liu D., Li J. Pharmacological perspective: glycyrrhizin may be an efficacious therapeutic agent for COVID-19. *International Journal of Antimicrobial Agents.* 2020. 105995. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105995.
30. Bailly C., Vergoten G. Glycyrrhizin: An alternative drug for the treatment of COVID-19 infection and the associated respiratory syndrome? *Pharmacology & Therapeutics.* 2020. 107618. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107618>.
31. Cai S, Bi Z, Bai Y et al. Glycyrrhizic Acid-Induced Differentiation Repressed Stemness in Hepatocellular Carcinoma by Targeting c-Jun N-Terminal Kinase 1. *Front. Oncol.* 2020; 9:1431. doi: 10.3389/fonc.2019.01431.
32. Shiota G., Harada K-I, Ishida M., et al. Inhibition of hepatocellular carcinoma by glycyrrhizin in diethylnitrosamine-treated mice. *Carcinogenesis.* 1999; 20 (1): 59–63.
33. Khan R., Khan A. Q., Lateef A., et al. Glycyrrhizic Acid Suppresses the Development of Precancerous Lesions via Regulating the Hyperproliferation, Inflammation, Angiogenesis and Apoptosis in the Colon of Wistar Rats. *PLoS One.* 2013; 8(2): e56020. doi: 10.1371/journal.pone.0056020.
34. Ma D., Zhang J., Zhang Y., et al. Inhibition of myocardial hypertrophy by magnesium isoglycyrrhizinate through the TLR4/NF- $\kappa$ B signaling pathway in mice. *IntImmunopharmacol.* 2018; 55: 237–244.
35. Tang Q., Cao Y., Xiong W., et al. Glycyrrhizic acid exerts protective effects against hypoxia/reoxygenation-induced human coronary artery endothelial cell damage by regulating mitochondria. *Exp Ther Med.* 2020; 20 (1): 335–342.
36. Cheng H.S., Magdelene J., Kong X. F., et al. Novel inhibitory effects of glycyrrhizic acid on the accumulation of

- advanced glycation end product and its receptor expression. *Nat. Prod. Bioprospect.* 2014; 4:325–333.
37. Hou S., Zheng F., Li Y., et al. The Protective Effect of Glycyrrhizic Acid on Renal Tubular Epithelial Cell Injury Induced by High Glucose. *Int. J. Mol. Sci.* 2014; 15: 15026–15043. doi: 10.3390/ijms150915026.
  38. Fouladi S., Masjedi M., Hakemi M. G., et al. The review of in vitro and in vivo studies over the glycyrrhizic acid as natural remedy option for treatment of allergic asthma. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2019; 18(1):1–11.
  39. Huang Q.C., Wang M. J., Chen X. M., et al. Can active components of licorice, glycyrrhizin and glycyrrhetinic acid, lick rheumatoid arthritis? *Oncotarget.* 2015; 7 (2): 1193–1202.
  40. Hung C.H., Kee K. M., Chen C. H., et al. A Randomized Controlled Trial of Glycyrrhizin Plus Tenofovir vs. Tenofovir in Chronic Hepatitis B with Severe Acute Exacerbation. *Clinical and Translational Gastroenterology.* 2017; 8, e104. doi:10.1038/ctg.2017.29.
  41. van Rossum T. G.J., Vulto A.G, Hop W. C.J., et al. Glycyrrhizin-Induced Reduction of ALT in European Patients With Chronic Hepatitis C. *The American Journal of Gastroenterology.* 2001; 96 (8): 2432–2437.
  42. van Rossum T. G.J., Vulto A.G, Hop W. C.J., et al. Intravenous Glycyrrhizin for the Treatment of Chronic Hepatitis C: A Double-Blinded, Randomised, Placebo-Controlled Phase I/II Trial. *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* 1999; 14: 1093–1099.
  43. Orlent H., Hansen B.E., Willems M., et al. Biochemical and histological effects of 26 weeks of glycyrrhizin treatment in chronic hepatitis C: A randomized phase II trial. *Journal of Hepatology.* 2006; 45: 539–546.
  44. Manns M. P., Wedemeyer H., Singer A., et al. Glycyrrhizin in patients who failed previous interferon alpha-based therapies: biochemical and histological effects after 52 weeks. *Journal of Viral Hepatitis.* 2012; 19: 537–546.
  45. Arase Y., Ikeda K., Murashima N., et al. The Long Term Efficacy of Glycyrrhizin in Chronic Hepatitis C Patients. *Cancer.* 1997; 79 (8): 1494–1500.
  46. Ikeda K., Arase Y., Kobayashi M., et al. A Long-Term Glycyrrhizin Injection Therapy Reduces Hepatocellular Carcinogenesis Rate in Patients with Interferon-Resistant Active Chronic Hepatitis C: A Cohort Study of 1249 Patients. *Digestive Diseases and Sciences.* 2006; 51 (3): 603–609.
  47. Hansen B.E., Ikeda K., Veldt B. J., et al. Long-term follow-up of glycyrrhizin therapy in patients with chronic hepatitis C and non-response to interferon: Meta-analysis of individual patient data. *Journal of Hepatology.* 2003; 38(2): 143–144.
  48. Hajiaghahmohammadi A.A., Ziaee A., Samimi R. The Efficacy of Licorice Root Extract in Decreasing Transaminase Activities in Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Phytother. Res.* 2012. doi: 10.1002/ptr.3728.
  49. Chigurupati H., Auddy B., Biyani M., et al. Hepatoprotective Effects of a Proprietary Glycyrrhizin Product during Alcohol Consumption: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study. *Phytother Res.* 2016; 30 (12):1943–1953.
  50. Wei M., Liang-zhu Y., Li W., et al. Effects of Compound Glycyrrhizin on Liver Function in Patients with Alcoholic Liver Disease: a Meta-analysis. *China Pharmacy.* 2013; 24 (12). doi: 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.12.22.
  51. Ren C.A., Li Y. X., Cui J. Y., et al. Efficacy of glycyrrhizin combined with cyclosporine in the treatment of non-severe aplastic anemia. *Chinese Medical Journal.* 2013;126 (11): 2083–2086.
  52. Yasui S., Fujiwara K., Tawada A., et al. Efficacy of Intravenous Glycyrrhizin in the Early Stage of Acute Onset Autoimmune Hepatitis. *Dig Dis Sci.* 2011; 56:3638–3647.
  53. Li L., Ma O., Li H. Effect of vitiligo treatment using compound glycyrrhizin combined with fractional carbon dioxide laser and topical triamcinolone acetone on serum interleukin-17 and tissue growth factor- $\beta$  levels. *Journal of International Medical Research.* 2019; 47 (11): 5623–5631.
  54. Yu J.J., Zhang C. S., Coyle M. E., et al. Compound glycyrrhizin plus conventional therapy for psoriasis vulgaris: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin.* 2017; 33 (2): 279–287.
  55. Илатова О. М. Фосфоглив: механизм действия и применения в клинике. Монография. Под ред. А. И. Арчакова. М.: Изд. ГУ НИИ биомедицинской химии РАМН, 2005. 318 с.  
Ipatova O. M. Phosphogliv: mechanism of action and clinical use. Monograph. Ed. Archakov A. I. Moscow. GU Research Institute of Biomedical Chemistry, Russian Academy of Medical Sciences Publ., 2005. 318 p.
  56. Буеверов А. О. Глицирризиновая кислота: патогенетическая терапия хронического гепатита С у особых групп пациентов. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2014; 4: 3–9.  
Buyeverov A. O. Glycyrrhizic acid: pathogenic treatment of chronic hepatitis c at specific groups of patients. *Clinical perspectives of gastroenterology, hepatology.* 2014; 4: 3–9.
  57. Tsubota A., Kumada H., Arase Y., et al. Combined ursodeoxycholic acid and glycyrrhizin therapy for chronic hepatitis C virus infection: a randomized controlled trial in 170 patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1999; 11(10): 1077–1083.
  58. Вьючнова Е. С., Маев И. В., Бабина С. М. Эффективность эссенциальных фосфолипидов в лечении больных с неалкогольным стеатогепатитом. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2010; 3: 3–11.  
Vyuchnova E. S., Maev I. V., Babina S. M. The effectiveness of essential phospholipids in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Clinical perspectives of gastroenterology, hepatology.* 2010; 3: 3–11.
  59. Ивашкин В. Т., Бакулин И. Г., Богомолов П. О. и др. Результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируемого пострегистрационного (IV фаза) клинического исследования «Гепард» (PHG-M2/P02-12), проведенного с целью оценки эффективности и безопасности комбинированного препарата глицирризиновой кислоты и эссенциальных фосфолипидов (Фосфоглив) при неалкогольной жировой болезни печени. РЖГГК. 2017; 27 (2): 34–43.  
Ivashkin V. T., Bakulin I. G., Bogomolov P. O., et al. Efficacy and safety of glycyrrhizic acid combined to essential phospholipids (Phosphogliv) at non-alcoholic fatty liver disease: results of multicenter double blind randomized placebo-controlled post-registration clinical study (IV phase) «Gepard» (PHG-M2/P02-12). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2017;27(2):34–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2017-27-2-34-43>
  60. Мехмиев С. Н. Перспективы комплексной терапии больных алкогольной болезнью

- печени с выраженными стадиями фиброза. ЭФ. Гастроэнтерология. 2011; 2: 15–22.
- Mekhtiev S. N. Prospects for the complex therapy of patients with alcoholic liver disease with severe stages of fibrosis. EF. Gastroenterology. 2011; 2: 15–22.
61. Никитин И.Г., Байкова И.Е., Волынкина В.М. и др. Опыт использования глицирризиновой кислоты в лечении пациентов с алкогольной болезнью печени. РЖГТК. 2009; 1: 53–58.
- Nikitin I. G., Baikova I. E., Volynkina V. M. et al. Experience of using glycyrrhizic acid in the treatment of patients with alcoholic liver disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2009;(1):53–58. (In Russ.)
62. Бакулин И.Г., Бохан Н.А., Богомолов П.О. и др. Результаты двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируемого многоцентрового пострегистрационного (IV фаза) клинического исследования «Ягуар» (PHG-M2/P03–12) для оценки эффективности и безопасности комбинированного препарата глицирризиновой кислоты и эссенциальных фосфолипидов (Фосфоглив) при лечении больных алкогольной болезнью печени. РЖГТК. 27 (3): 57–68.
- Bakulin I. G., Bokhan N. A., Bogomolov P. O., et al. Efficacy and safety of glycyrrhizic acid and essential phospholipids (Phosphogliv) combination for alcoholic liver disease: results of the double-blind randomized placebo-controlled multicenter post-registration (phase IV) clinical trial «Jaguar» (PHG-M2/P03–12). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(3):57–68. (In Russ.) doi: 10.22416/1382–4376–2017–27–3–57–68
63. Новикова Т.И., Новиков В.С. Опыт применения препарата «Фосфоглив» в терапии поражения печени на фоне химиотерапии легких // Туберкулез и болезни легких / IX Съезд фтизиатров России: материалы конференции. – 2011. – № 5. – С. 76.
- Novikova T. I., Novikov V. S. Experience of using the drug «Phosphogliv» in the treatment of liver damage against the background of chemotherapy of the lungs. Tuberculosis and lung diseases. IX Congress of phthisiatricians of Russia: conference proceedings. 2011. No. 5, 76 P.
64. Shipovskaya A.A., Dudanova O. P. Intrahepatic cholestasis in nonalcoholic fatty liver disease. *TerArkiv*. 2018;90(2):69–74.
65. Chen J., Zhao K. N., Chen C. The role of CYP3A4 in the biotransformation of bile acids and therapeutic implication for cholestasis. *Ann Transl Med*. 2014; 2(1): 7. doi: 10.3978/j.issn.2305–5839.2013.03.02.
66. Woolsey S.J., Mansell S. E., Kim R. B., et al. CYP3A Activity and Expression in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Drug Metab Dispos*. 2015; 43:1484–1490.
67. Wu S.Y., Cui S. C., Wang L., et al. 18β-Glycyrrhetic acid protects against alpha-naphthylisothiocyanate-induced cholestasis through activation of the Sirt1/FXR signaling pathway. *Acta Pharmacol Sin*. 2018; 39(12): 1865–1873.
68. Yan T., Wang H., Cao L., et al. Glycyrrhizin alleviates nonalcoholic steatohepatitis via modulating bile acids and meta-inflammation. *Drug Metab Dispos*. 2018; 46(9): 1310–1319. doi: 10.1124/dmd.118.082008.
69. Tu J., He Y., Chen Y., et al. Effect of glycyrrhizin on the activity of CYP3A enzyme in humans. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010; 66: 805–810.