



Фармакодинамические и фармакокинетические особенности комбинированного применения глицирризиновой кислоты

Приходько В. А.¹, Оковитый С. В.^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Профессора Попова, д. 4, Санкт-Петербург, 197376, Россия)

² Научно-клинический и образовательный центр гастроэнтерологии и гепатологии, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», (Университетская наб., д. 7–9, Санкт-Петербург, 199034, Россия)

Для цитирования: Приходько В. А., Оковитый С. В. Фармакодинамические и фармакокинетические особенности комбинированного применения глицирризиновой кислоты. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;216(8): 141–150. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-216-8-141-150

✉ Для переписки:

Оковитый

Сергей

Владимирович

Sergey.Okovity

@pharminnotech.com

Приходько Вероника Александровна, ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии
Оковитый Сергей Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии; профессор Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии

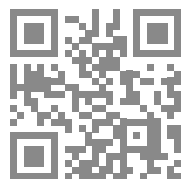
Резюме

Глицирризиновая кислота — соединение тритерпеновой природы растительного происхождения, обладающее антистеатозной, антицитолитической, противовоспалительной, антифибротической, антихолестатической, а также антиапоптотической, антинеопластической и другими видами активности. Результаты недавних исследований показывают, что помимо гепатопротекторного действия, глицирризиновая кислота способна к образованию надмолекулярных самоассоциатов и мицелл, что придает ей свойства фармакокинетического, а следовательно, и фармакодинамического энхансера. Таким образом, перспективы и возможности комбинированного применения глицирризиновой кислоты при заболеваниях печени и других органов обусловлены, с одной стороны, фармакотерапевтическими свойствами самой молекулы, а с другой — ее особенностями как формообразующего вещества. Настоящий обзор посвящен фармакодинамическим и фармакокинетическим аспектам применения глицирризиновой кислоты в комбинациях с эссенциальными фосфолипидами и урсодезоксихолевой кислотой.

Ключевые слова: глицирризиновая кислота, эссенциальные фосфолипиды, урсодезоксихолевая кислота, гепатопротекторы, заболевания печени, фармакокинетика

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: ULQCTU



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-216-8-141-150>

Pharmacodynamic and pharmacokinetic aspects of combined use of glycyrrhizinic acid

V. A. Prikhodko¹, S. V. Okovityi^{1,2}¹ Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, (4, Prof. Popov str., Saint Petersburg, 197376, Russia)² Saint Petersburg State University, (7–9, Universitetskaya emb., Saint Petersburg, 199034, Russia)

For citation: Prikhodko V. A., Okovityi S. V. Pharmacodynamic and pharmacokinetic aspects of combined use of glycyrrhizinic acid. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;216(8): 141–150. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-216-8-141-150

✉ **Corresponding author:**

Sergey V. Okovityi
Sergey.Okovityi
@pharminnotech.com

Veronika A. Prikhodko, assistant professor at the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology;

ORCID: 0000–0002–4690–1811, Researcher ID: ABI-3545–2020, Scopus Author ID: 57218672373

Sergey V. Okovityi, PhD, MD, Prof., head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology; professor at the Scientific, Clinical and Educational Center of Gastroenterology and Hepatology; ORCID: 0000–0003–4294–5531, Researcher ID: Q-5122–2018, Scopus Author ID: 6603899800

Summary

Glycyrrhizinic acid is a triterpenoid plant-derived compound with potent antisteatotic, anticytotoxic, anti-inflammatory, antifibrotic, anticholestatic as well as antiapoptotic, antineoplastic and some other effects. Recent studies have demonstrated glycyrrhizinic acid to form supramolecular self-associates and micelles, which makes it a pharmacokinetic, and, hence, a pharmacodynamic enhancer. Thus, the prospects and possibilities of combined use of glycyrrhizinic acid in liver disease and other pathologies arise due to the pharmacological properties of the molecule itself as well as its function as drug carrier and delivery enhancer. The present review is focused on the pharmacodynamic and pharmacokinetic features of glycyrrhizinic acid combinations with essential phospholipids and ursodeoxycholic acid.

Keywords: glycyrrhizinic acid, essential phospholipids, ursodeoxycholic acid, hepatoprotective agents, liver disease, pharmacokinetics

Conflict of interest. The Authors declare no conflict of interest.

Глицирризиновая кислота (глицирризин, ГК) – три-терпеновый гликозид, являющийся основным действующим веществом препаратов солодки голой (гладкой), или лакрицы (*Glycyrrhiza glabra* L.) и с. уральской (*Glycyrrhiza uralensis* Fisch. ex DC.). ГК и ее агликон глицирретриновая (глицирретовая) кислота (эноксолон) обладают антистеатозной, антицитолитической, противовоспалительной, антифибротической, антихолестатической, а также антиапоптотической, противоопухолевой и другими видами активности [1–3].

Фармакодинамика. Основным механизмом гепатопротекторного действия ГК является ингибирование активации и транслокации в ядро клетки фактора к-легкоцепочечного энхансера активированных В-клеток (NF-κB), опосредующего транскрипционную регуляцию активности антиоксидантных систем, а также провоспалительных, проапоптотических и онкогенных сигнальных путей в условиях клеточного стресса. Угнетение активности NF-κB сопровождается снижением экспрессии цитокинов (IL-1α, IL-1 β, IL-6), хемокинов (CCL5, MCP-1) молекул адгезии (VCAM-1, NCAM), маркеров оксидативного стресса (MnSOD, GST, HO-1, GPx, NOX2), уменьшением продукции АФКА, ингибированием каспазы-3, замедлением реорганизации цитоскелета и активации ЗКП [1, 4, 5].

ГК подавляет продукцию клетками Купфера амфотерина (HMGB1), что препятствует их активации [6], а также напрямую связывает как внутриклеточный, так и циркулирующий амфотерин, выполняющий роль провоспалительного цитокина и хемоаттрактанта [7]. Нарушение взаимодействия амфотерина с рецептором конечных продуктов глубокого гликирования (RAGE) и Toll-подобным рецептором-4 (TLR4) предупреждает последующую активацию NF-κB и митоген-активируемых протеинкиназ (МАРК), что опосредует как противовоспалительный, так и антинеопластический эффекты ГК [8].

Установлено, что ГК препятствует развитию митохондриальной дисфункции, поддерживает энергетический обмен в митохондриях, увеличивает их массу и накопление АТФ, стимулирует процессы биогенеза и нормализует профили экспрессии некоторых генов [9]. В условиях экспериментального ишемически-реперфузионного повреждения ГК снижала скорость апоптоза клеток эндотелия коронарных артерий за счет угнетения аутофагии/митофагии, уменьшения уровней активных форм кислорода в митохондриях и поддержания нормальных значений митохондриального мембранного потенциала [10]. В исследованиях на дофаминергических нейронах было показано, что влияние ГК на выживаемость

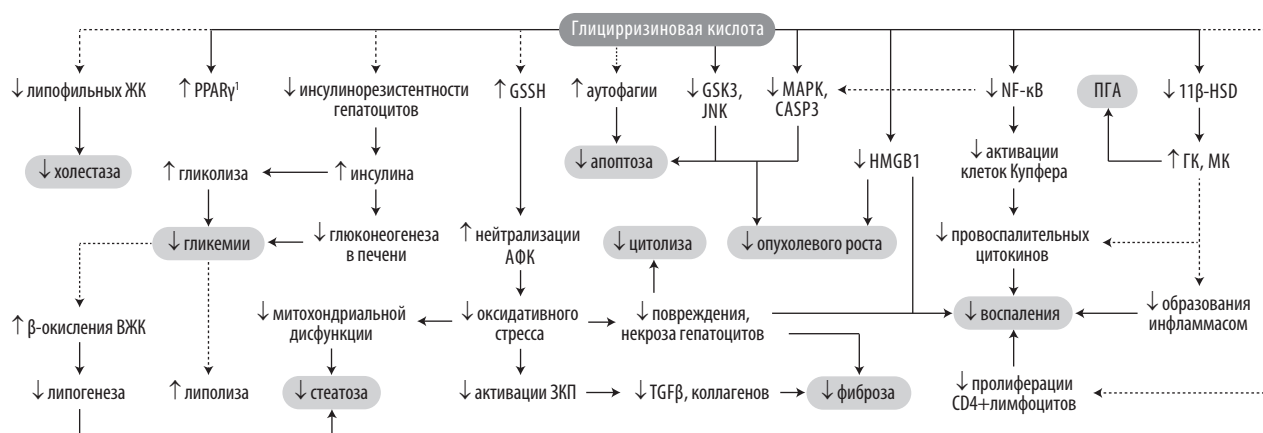


Рисунок 1. Основные компоненты механизма действия препаратов глицирризиновой кислоты.

Примечание: ЖК – желчные кислоты; PPAR γ – рецептор, активируемый пероксисомным пролифератором гамма; GSSH – глутатион восстановленный; GSK3 – киназа-3 гликогенсинтазы; JNK – c-Jun-N-терминальные киназы; MAPK – митоген-активируемые протеинкиназы; CASP3 – каспаза-3; NF- κ B – ядерный фактор- κ B; ПГА – псевдогиперальдостеронизм; 11 β -HSD – 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы; HMGB1 – амфотерин; ГК – глюкокортикоиды; МК – минералокортикоиды; АФК – активные формы кислорода; ВЖК – высшие жирные кислоты; ЗКП – звездчатые клетки печени; TGF β – трансформирующий фактор роста- β .

Figure 1. Main aspects of the mechanism of action of glycyrrhizic acid formulations.

Note: ЖК – bile acids; PPAR γ – peroxisome proliferator-activated receptor γ ; GSSH – glutathione (reduced); GSK3 – glycogen synthase kinase 3; JNK – c-Jun-N-terminal kinases; MAPK – mitogen-activated protein kinases; CASP3 – caspase 3; NF- κ B – nuclear factor κ B; ПГА – pseudohyperaldosteronism; 11 β -HSD – 11 β -hydroxysteroid dehydrogenases; HMGB1 – high mobility group box 1 (amphoterin); ГК – glucocorticoids; МК – mineralocorticoids; АФК – reactive oxygen species; ВЖК – fatty acids; ЗКП – hepatic stellate cells; TGF β – transforming growth factor β .

и функцию митохондрий реализуется посредством индукции сигнальных путей MAPK/протеинкиназы В (АКТ) и подавления активности каспазы-3 [11, 12].

ГК также способна связывать активные формы кислорода и ионы тяжелых металлов, подавлять пролиферацию CD4⁺-лимфоцитов, инфильтрацию полиморфноядерными нейтрофилами и активацию литического комплекса системы комплемента [1]. Помимо этого, на экспериментальных моделях патологии печени было установлено, что ГК стимулирует липидный обмен, синтез гликогена и β -окисление ВЖК, а также увеличивает чувствительность тканей к действию инсулина [13]. Основные механизмы действия ГК отражены на рис. 1 [14].

На основании фармакокинетических исследований и особенностей взаимодействия липосом, содержащих ГК с клетками печени, было предположено, что она может иметь специфические рецепторы на гепатоцитах. Интернализация ГК и ее комплексов путем эндоцитоза может опосредовать увеличение скорости и эффективности проникновения включенных в комплексы лекарственных соединений через клеточные мембраны [15, 16]. Рецептор ГК рассматривается как перспективная мишень для таргетной доставки препаратов в клетки гепатомы и ГЦК [17, 18].

Данные компьютерного моделирования и экспериментов *in vitro* свидетельствуют о возможности связывания ГК с дофаминовыми D₃-рецепторами [19], PPAR γ -рецепторами [20]. Известен также механизм связывания сукцинированного производного глицирретиновой кислоты карбенексолона с мембранным гликопротеиновым каналом паннексин-1 [21].

Широкий спектр фармакологической активности позволяет рассматривать ГК как перспективного агента в лечении не только патологии печени, но и при заболеваниях сердца, почек, легких и головного мозга (табл. 1) [22].

Фармакокинетика. Биодоступность ГК из водных экстрактов солодки на 60–66% ниже таковой для чистого вещества. $t_{\max}$ ГК равен 8–12 ч ввиду сравнительной длительности пресистемного метаболизма [23]. После приема внутрь ГК расщепляется кишечным микробиомом до активного метаболита 18(α/β)-глицирретиновой кислоты, которая в дальнейшем в печени образует сульфатные и глюкуронидные конъюгаты, в виде которых выводится из организма с желчью. Характерной особенностью 18(α/β)-глицирретиновой кислоты является продолжительная энтерогепатическая циркуляция [23].

Комбинированное применение ГК

Комбинированное использование гепатотропных препаратов является одним из наиболее обещающих направлений фармакотерапии различных заболеваний печени. Это касается как традиционно

используемых гепатопротекторов, так и новых препаратов, только проходящих клинические исследования [24–26]. Перспективы и возможности комбинированного применения ГК обусловлены, с одной

№	Орган	Патология	Эффект	Механизм действия
1	Печень	Вирусные гепатиты, лекарственные поражения печени, АЖБП, НАЖБП и др.	Улучшение биохимических показателей, подавление продукции провоспалительных факторов, уменьшение апоптоза и оксидативного стресса, коррекция митохондриальной дисфункции	Блокада сигнальных путей TLR4/NF-κB, PI3K/AKT/mTOR, JAK2/STAT3, TGF-β1/Smads, Hippo/Yap, активация сигнальных путей Nrf2, NOX4/ROS, подавление экспрессии ключевых генов синтеза липидов <i>de novo</i>
		ГЦК	Антинеопластический эффект	Блокада сигнальных путей mTOR, активация сигнальных путей ERK1/2, угнетение активности HMGB1, блокада фазы G2/M клеточного цикла, индукция апоптоза через внешний путь, увеличение трансактивации p53
2	Сердце	Миокардиальный фиброз	Уменьшение выраженности гипертрофии и фиброза миокарда	Блокада сигнальных путей TLR4/NF-κB, ингибирование I _{Ca-L}
3	Почки	Ишемически-реперфузионные поражения	Противовоспалительный, антиоксидантный и антиапоптотический эффекты	Блокада экспрессии iNOS, ICAM1 и MMP2, блокада сигнальных путей JAK2/STAT3 и TGF-β1/Smads
4	Легкие	Легочный фиброз	Блокада дифференцировки фибробластов, уменьшение легочного фиброза, снижение образования коллагена, противовоспалительный, антиоксидантный и антиапоптотический эффекты	Блокада сигнальных путей p38-MAPK/AKT/NOX4, уменьшение экспрессии ICAM1 и MMP9
5	Мозг	Когнитивные расстройства, депрессия	Улучшение когнитивных способностей и памяти, уменьшение симптоматики депрессии-подобных состояний и нейровоспаления	Блокада сигнальных путей TXNIP/Nrf2/NF-κB и JAK/STAT/NF-κB

Таблица 1. Перспективные направления применения глицирризиновой кислоты

Примечание: TLR4 – Toll-подобный рецептор-4; NF-κB – ядерный фактор κ-легкоцепочечный энхансер активированных В-клеток; PI3K – фосфатидилинозитол-3-киназа; AKT – протеинкиназа B; mTOR – мишень рапамицина млекопитающих; JAK – янус-киназа; STAT – трансдуктор сигнала и активатор транскрипции; TGF-β1 – трансформирующий фактор роста-β1; Nrf2 – ядерный фактор связанный с эритроидом фактор-2; NOX4 – NADPH-оксидаза-4; ROS – активные формы кислорода; MAPK – митоген-активируемая протеинкиназа; HMGB1 – амфотерин; I_{Ca-L} – ионный ток через кальциевые каналы L-типа; iNOS – индуцибельная NO-синтаза; ICAM1 – молекула межклеточной адгезии-1; MMP – матриксная металлопротеиназа; TXNIP – белок-1, взаимодействующий с тиоредоксином

Table 1. Promising areas for the use of glycyrrhizic acid

Note: TLR4 – Toll-like receptor-4; NF-κB – nuclear factor κ-light-chain-enhancer of activated B cells; PI3K – phosphoinositide 3-kinase; AKT – protein kinase B; mTOR – mammalian target of rapamycin; JAK – janus kinase; STAT – signal transducer and activator of transcription; TGF-β1 – transforming growth factor β1; Nrf2 – nuclear factor-erythroid factor 2-related factor 2; NOX4 – NADPH-oxidase 4; ROS – reactive oxygen species; MAPK – mitogen-activated protein kinase; HMGB1 – high mobility group box 1 (amphoterin); I_{Ca-L} – ion flow through L-type calcium channel; iNOS – inducible NO synthase; ICAM1 – intercellular adhesion molecule 1; MMP – matrix metalloproteinase; TXNIP – thioredoxin interacting protein 1

стороны, фармакотерапевтическими свойствами самой молекулы, а с другой – ее особенностями как формообразующего вещества. Результаты недавних исследований свидетельствуют о том, что ГК способна образовывать димерные самоассоциаты в водных и водно-спиртовых растворах, комплексы типа «хозяин-гость» с малыми молекулами, а также проявляет свойства, типичные для мицеллообразующих веществ [27–32].

Методами молекулярной динамики установлено, что ГК способна к образованию комплексов с холестерином в соотношении 2:1 [33], оказывает влияние на температуру фазового перехода на моделях липидных мембран а также образует самоассоциаты внутри билипидного слоя, что замедляет движение ацильных групп и латеральную диффузию липидов [29, 32, 34].

Благодаря наличию гидрофобного терпенового и гидрофильного глюкуронового фрагментов ГК способна образовывать палочкообразные мицеллы и нанофибриллярные сети, а также супрамолекулярные комплексы со многими органическими

молекулами. Упорядочение мембранных липидов, замедление их латеральной диффузии и увеличение подвижности при этом повышает растворимость гидрофобных соединений в липидах и их способность к диффузии через клеточную мембрану [27, 30].

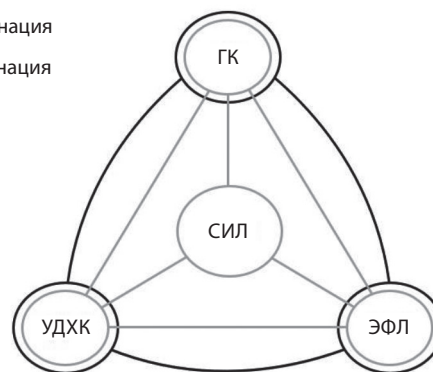
Благодаря амфифильности и большой площади поверхности ГК способна к комплексообразованию как с гидрофильными, так и с гидрофобными соединениями [35]. Эффективность ГК и ее производных в качестве супрамолекулярных систем доставки малых молекул была продемонстрирована в ряде экспериментов *in silico*, *in vitro* и *in vivo*. Так, симуляция молекулярной динамики комплексов ГК с нифедипином в соотношении 1:2 показала значительное снижение энергетического барьера проникновения молекулы нифедипина через билипидный слой в составе комплекса без его предварительной диссоциации [36]. Аналогичные результаты были получены для комплексов ГК с празиквантелом [37].

Способность ГК образовывать самоассоциаты и комплексы с лекарственными средствами

Рисунок 2. Комбинации глицирризиновой кислоты, эссенциальных фосфолипидов и урсодезоксихолевой кислоты. ГК – глицирризиновая кислота; ЭФЛ – эссенциальные фосфолипиды; УДХК – урсодезоксихолевая кислота; СИЛ – силибинин

Figure 2. Combinations including glycyrrhizinic acid, essential phospholipids, and ursodeoxycholic acid. ГК – glycyrrhizinic acid; ЭФЛ – essential phospholipids; УДХК – ursodeoxycholic acid; СИЛ – Silibinin

☺ двойная комбинация
○ тройная комбинация



приводит к повышению степени их абсорбции, усилению терапевтического действия и снижению токсичности, в т.ч. за счет уменьшения используемой дозы. В ряде экспериментов введение в составе мицеллярных комплексов с ГК позволило увеличить пероральную биодоступность паклитаксела [38], симвастатина [39], празиквантела [40]. Использование ГК в качестве системы доставки в эксперименте *in vivo* позволило уменьшить эффективную дозу фенибута в 16 раз и токсичность – в 1.7 раза, тем самым увеличив терапевтический диапазон в 17 раз [41]. Десятикратное уменьшение эффективной дозы было отмечено для нифедипина при его применении в комплексе с ГК [42].

На примере фенбендазола *in vitro* и *in vivo* было продемонстрировано повышение растворимости, уменьшение размеров частиц композиций

препарата с глицирризинатом натрия и образование смешанных агрегатов неправильной формы. Результаты изучения параметров фармакокинетики свидетельствовали о значительном повышении скорости абсорбции фенбендазола в комплексе с солью ГК, повышении в 2,5 раза C_{max} препарата и его метаболитов в крови, а также снижении скорости выведения препарата из организма по сравнению с исходным соединением [43].

Фиксированные комбинации ГК представлены на фармацевтическом рынке нашей страны комбинацией с ЭФЛ (Фосфоглив,) и УДХК (Фосфоглив УРСО) Кроме этого, потенциально интересной представляется нефиксированная комбинация ГК с силибинином – основным активным компонентом препаратов расторопши пятнистой *Silybum marianum* (L.) Gaertn., а также тройная комбинация ГК + ЭФЛ + УДХК (рис. 2).

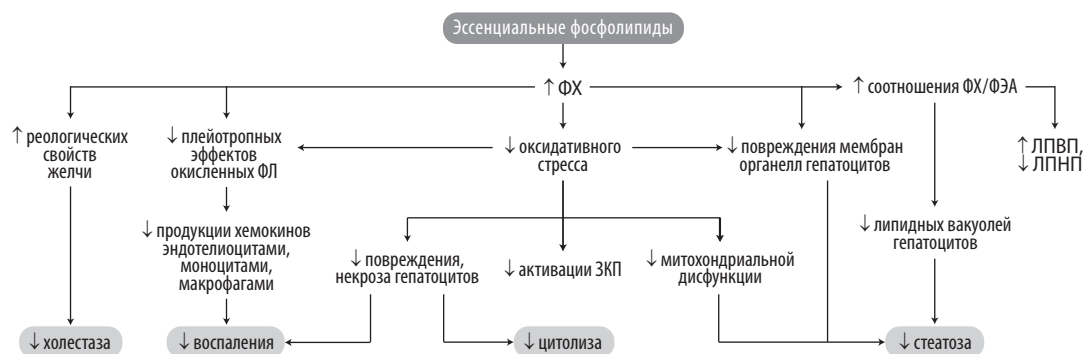
Особенности фиксированной комбинации ГК + ЭФЛ

Фармакодинамика. Эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ) – высокоочищенный экстракт семян (бобов) сои культурной *Glycine max* (L.) Merr., основным компонентом которого являются фосфатидилхолины (ФХ), образованные полиненасыщенными ВЖК. ФХ являются важнейшим структурным компонентом клеточных мембран, обеспечивают их стабильность, пластичность и текучесть, принимают участие во внутриклеточной передаче сигнала, транспорте липидов, ВЖК и холестерина, солюбилизируют холестерин и неполярные липиды, входят в состав липопротеинов и желчи [44]. Преобладающим компонентом в составе ЭФЛ является 1,2-дифосфолипид (ДФЛФХ), не синтезируемый в организме человека. ЭФЛ восполняют дефицит фосфолипидов в гепатоцитах, встраиваются в их мембраны и мембраны органелл, оказывая тем самым мембранопротективный эффект и препятствуя цитолизу. Изолированный ДЛФХ обладает антицитолитической, антиоксидантной, антиапоптотической активностью и предупреждает активацию ЗКП, что связано с присутствием в его составе не только полярного фосфохолинового фрагмента, но и двух остатков незаменимой полиненасыщенной линолевой кислоты [45–47]. Основные компоненты механизма действия ЭФЛ отражены на рис. 3.

Согласно экспериментальным данным, ЭФЛ улучшают реологические свойства желчи [44], в то время как ГК вызывает снижение концентрации в ней липофильных ЖК [2], что в конечном итоге способствует разрешению внутрипеченочного холестаза. ГК также повышает уровень восстановленного глутатиона, тем самым стимулируя нейтрализацию активных форм кислорода и предупреждая повреждение мембран гепатоцитов и клеточных органелл. Вероятный вклад в реализацию терапевтического эффекта комбинации ГК + ЭФЛ вносит ее противовоспалительное и антифибротическое действие, связанное со снижением сывороточных концентраций TNF α и IL-6/10, угнетением пролиферации CD4 $^{+}$ -лимфоцитов и активации литического комплекса системы комплемента [1]. Основные фармакодинамические особенности действия комбинации ГК и ЭФЛ отражены на рис. 4.

Фармакокинетика. Считается, что ЭФЛ способствует улучшению всасывания ГК за счет образования смешанных мицелл, выступая в качестве фармакокинетического, а следовательно, и фармакодинамического энхансера. В экспериментальном исследовании величина AUC для ГК в составе комбинации ГК + ЭФЛ была в два раза выше (1200

Рисунок 3.
Основные компоненты механизма действия препаратов эссенциальных фосфолипидов.
Figure 3.
Main aspects of the mechanism of action of glycyrrhizic acid formulations.

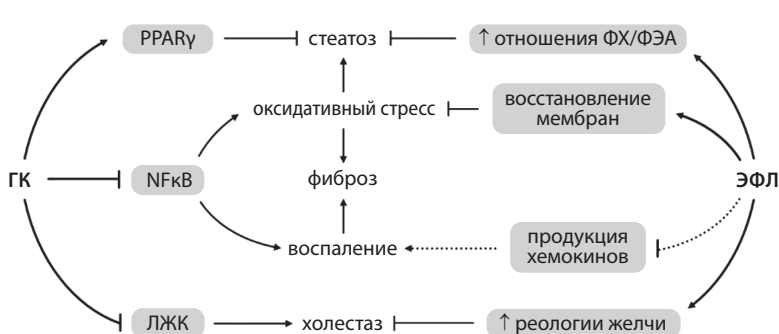


ФХ – фосфатидилхолин; ФЭА – фосфатидилэтаноламин; ФЛ – фосфолипиды; ЗКП – звездчатые клетки печени.
ФХ – phosphatidylcholine; ФЭА – phosphatidylethanolamine; ФЛ – phospholipids; ЗКП – hepatic stellate cells.

Рисунок 4.

Figure 4.

Основные фармакодинамические особенности действия комбинации глицирризиновой кислоты и эссенциальных фосфолипидов. ГК – глицирризиновая кислота; ЭФЛ – эссенциальные фосфолипиды.
Main pharmacodynamic aspects of combined use of glycyrrhizic acid and essential phospholipids.
ГК – glycyrrhizic acid; ЭФЛ – essential phospholipids.



нг/мл), чем для монокомпонентного препарата ГК (600 нг/мл). Таким образом, применение ГК в комбинации с ЭФЛ позволяет не только увеличить

ее сравнительно невысокую степень абсорбции почти в два раза, но и уменьшить эффект первого прохождения [48–53].

Особенности фиксированной комбинации ГК + УДХК

Фармакодинамика. Урсодезоксихолевая кислота – гидрофильная третичная желчная кислота (ЖК), эфир литохолевой кислоты, в организме человека продуцируемой кишечным микробиомом [54, 55]. УДХК является индуктором Nrf2, что препятствует развитию оксидативного стресса в гепатоцитах и холангиоцитах, снижает активность криопиринных инфламасом и стимулирует эффлюкс органических анионов, ЖК и билирубина [54, 56, 57]. УДХК также препятствует развитию оксидативного стресса и апоптоза путем активации сигнальных путей NF-κB, некоторых MAPK, фосфатидилинозитол-3-киназы (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) и протеинкиназы B (protein kinase B, PKB), что сопровождается угнетением экспрессии и активности проапоптотических факторов [58]. Противовоспалительный эффект УДХК обусловлен подавлением активации эозинофилов, тучных клеток и макрофагов, уменьшением активности естественных киллеров и снижением уровня экспрессии TNF-α, IL-6, IL-1α/β, IL-8, NO, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, простагландина E2 и, напротив, увеличением продукции IL-10 [59, 60].

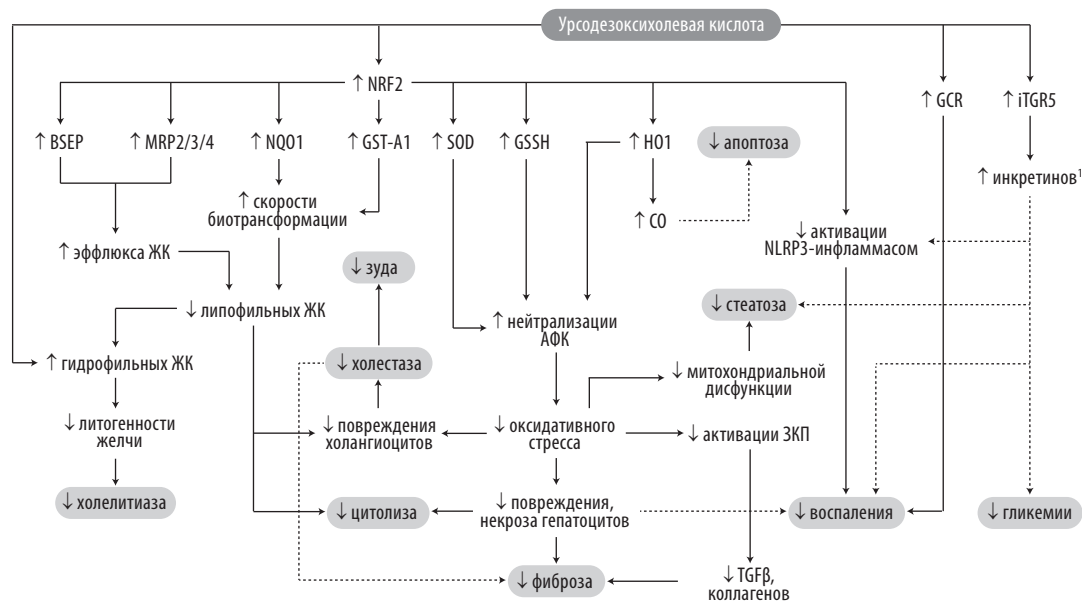
Конкурируя с солями липофильных ЖК, обладающими токсичностью (литохолевой, дезоксихолевой, хенодесоксихолевой и др.), УДХК предупреждает повреждение мембран гепатоцитов, холангиоцитов и эпителиоцитов желудка и кишечника. УДХК также поддерживает целостность митохондриальных мембран и предупреждает митохондриальную дисфункцию, являющуюся важнейшим активатором апоптотических путей [61]. Основные механизмы действия УДХК отражены на рис. 5.

УДХК снижает общую токсичность и литогенность желчи путем сдвига баланса в сторону преобладания гидрофильных ЖК, а также стимуляции эффлюкса ЖК, опосредованного сигнальными путями фактора Nrf2 [4, 57], что может усиливать антихолестатический эффект ГК [2]. Оба соединения обладают выраженной противовоспалительной и антиапоптотической активностью, связанной с угнетением сигнального ядерного фактора NF-κB и митоген-активируемых протеинкиназ (MAPK) [1, 58], активности криопиринных инфламасом [57] и продукции провоспалительных цитокинов [1, 59]. Кроме этого, посредством активации сиг-

Рисунок 5.

Основные компоненты механизма действия препаратов урсодезоксихолевой кислоты. Figure 5.

Main aspects of the mechanism of action of ursodeoxycholic acid formulations.



УДХК – урсодезоксихолевая кислота; NRF2 – ядерный фактор-2, связанный с эритроидом-2; GCR – рецепторы глюкокортикоидов; iTGR5 – кишечный G-белоксвязанный рецептор Takeda-5; BSEP – экспортирующая помпа солей желчных кислот; MRP – белок множественной лекарственной устойчивости; NQO1 – хиноновая NAD(P)H-дегидрогеназа-1; GSTA1 – глутатион-S-трансфераза-A1; SOD – супероксиддисмутаза; GSSH – глутатион восстановленный; HO1 – гемоксигеназа-1; ЖК – желчные кислоты; NLRP3 – белок, содержащий домены NOD, LRR и домен пирина (криопирин); АФК – активные формы кислорода; ЗКП – звездчатые клетки печени; TGFβ – трансформирующий фактор роста-β.

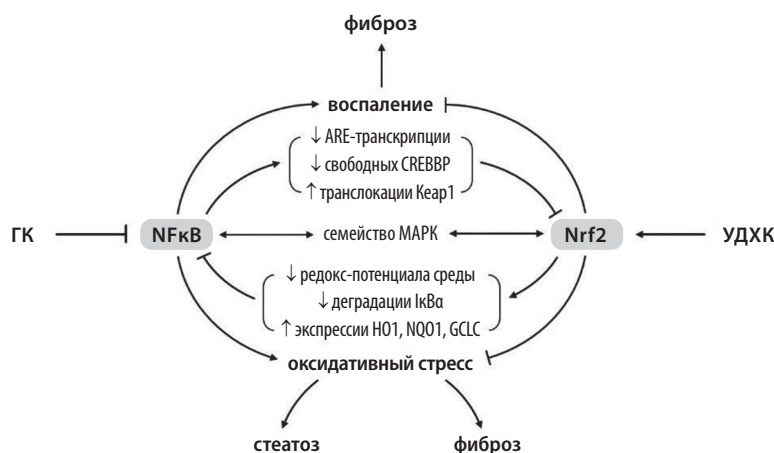
УДХК – ursodeoxycholic acid; NRF2 – nuclear factor erythroid 2-related factor 2; GCR – glucocorticoid receptor; iTGR5 – intestinal Takeda G-protein-coupled receptor 5; BSEP – bile salt export pump; MRP – multidrug-resistance associated protein; NQO1 – quinone NAD(P)H-dehydrogenase 1; GSTA1 – glutathione-S-transferase A1; SOD – superoxide dismutase; GSSH – glutathione (reduced); HO1 – haeme oxygenase 1; ЖК – bile acids; NLRP3 – NLR family pyrin domain containing 3 (cryopyrin); АФК – reactive oxygen species; ЗКП – hepatic stellate cells; TGFβ – transforming growth factor β.

Рисунок 6.

Основные фармакодинамические особенности действия комбинации глицирризиновой и урсодезоксихолевой кислот. ГК – глицирризиновая кислота; УДХК – урсодезоксихолевая кислота.

Figure 6.

Main pharmacodynamic aspects of combined use of glycyrrhizinic acid and ursodeoxycholic acid. ГК – glycyrrhizinic acid; УДХК – ursodeoxycholic acid.



налинга NRF2 и ГК, и УДХК могут стимулировать экспрессию супероксиддисмутазы и оказывать положительное влияние на метаболизм глутатиона [4, 57]. Основные фармакодинамические особенности действия комбинации ГК и УДХК отражены на рис. 6.

Фармакокинетика. Профиль фармакокинетики ГК при ее введении внутрь в составе комбинации

с УДХК претерпевает значительные изменения, характеризующиеся более чем двукратным увеличением $t_{1/2}$, повышением C_{max} ГК на 25%, а также сокращением t_{max} по сравнению с приемом только ГК. Зависимость «концентрация-время» УДХК в составе комбинации ГК + УДХК при этом сопоставима с монокомпонентным препаратом УДХК [23].

Заключение

Результаты последних исследований демонстрируют, что ГК способна к образованию димерных и тетрамерных самоассоциатов в водных растворах, а также мицелл, инкорпорирующих как гидрофобные, так и гидрофильные малые молекулы. Образование агрегатов с ГК позволяет повысить растворимость гидрофобных соединений в липидах, облегчить их проникновение внутрь клетки,

увеличить биодоступность, усилить терапевтический эффект и снизить токсичность, что позволяет рассматривать ГК как потенциальную супрамолекулярную систему доставки лекарственных средств. Наиболее перспективными с точки зрения как фармакодинамики, так и фармакокинетики могут являться комбинации ГК с ЭФЛ и УДХК, а также тройная их комбинация.

Литература | References

- Li J.Y., Cao H. Y., Liu P., Cheng G. H., Sun M. Y. Glycyrrhizic acid in the treatment of liver diseases: literature review. *Biomed Res Int.* 2014;2014:872139. doi: 10.1155/2014/872139
- 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
- Li X., Sun R., Liu R. Natural products in licorice for the therapy of liver diseases: Progress and future opportunities. *Pharmacol Res.* 2019;144:210–226. doi: 10.1016/j.phrs.2019.04.025
- Abo El-Magd N.F., El-Mesery M., El-Karef A., El-Shishtawy M. M. Glycyrrhizin ameliorates high fat diet-induced obesity in rats by activating NrF2 pathway. *Life Sci.* 2018;193:159–170. doi: 10.1016/j.lfs.2017.11.005
- Lingappan K. NF- κ B in Oxidative Stress. *Curr Opin Toxicol.* 2018;7:81–86. doi: 10.1016/j.cotox.2017.11.002
- Hu C.C., Chen W. K., Liao P. H., Yu W. C., Lee Y. J. Synergistic effect of cadmium chloride and acetaldehyde on cytotoxicity and its prevention by quercetin and glycyrrhizin. *Mutat Res.* 2001;496(1–2):117–127. doi: 10.1016/S1383–5718(01)00214–5
- Mollica L., De Marchis F., Spitaleri A., et al. Glycyrrhizin binds to high-mobility group box 1 protein and inhibits its cytokine activities. *Chem Biol.* 2007;14(4):431–441. doi: 10.1016/j.chembiol.2007.03.007
- Zhao F., Fang Y., Deng S., et al. Glycyrrhizin Protects Rats from Sepsis by Blocking HMGB1 Signaling. *BioMed Res Int.* 2017;2017:9719647. doi: 10.1155/2017/9719647
- Rashedinia M., Saberzadeh J., Khosravi Bakhtiari T., Hozhabri S., Arabsolghar R. Glycyrrhizic Acid Ameliorates Mitochondrial Function and Biogenesis Against Aluminum Toxicity in PC12 Cells. *Neurotox Res.* 2019;35(3):584–593. doi: 10.1007/s12640–018–9967–2
- 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. doi: 10.3892/etm.2020.8668
- Teng L., Kou C., Lu C., et al. Involvement of the ERK pathway in the protective effects of glycyrrhizic acid against the MPP⁺-induced apoptosis of dopaminergic neuronal cells. *Int J Mol Med.* 2014;34(3):742–748. doi: 10.3892/ijmm.2014.1830
- Wang D., Guo T. Q., Wang Z. Y., et al. ERKs and mitochondria-related pathways are essential for glycyrrhizic acid-mediated neuroprotection against glutamate-induced toxicity in differentiated PC12 cells. *Braz J Med Biol Res.* 2014;47(9):773–779. doi: 10.1590/1414–431x20143760
- Sun X., Duan X., Wang C., et al. Protective effects of glycyrrhizic acid against non-alcoholic fatty liver disease in mice [published correction appears in *Eur J Pharmacol.* 2022 Aug 5;928:175106]. *Eur J Pharmacol.* 2017;806:75–82. doi: 10.1016/j.ejphar.2017.04.021
- Okovity S.V., Prikhodko V. A., Bezborodkina N. N., Kudryavtsev B. N. Hepatoprotectors. Moscow. GEOTAR-Media. 2022.
- Оковитый С. В., Приходько В. А., Безбородкина Н. Н., Кудрявцев Б. Н. Гепатопротекторы. М: ГЭОТАР-Медиа. 2022.
- Tian Q., Zhang C. N., Wang X. H., et al. Glycyrrhetic acid-modified chitosan/poly(ethylene glycol) nanoparticles for liver-targeted delivery. *Biomaterials.* 2010;31(17):4748–4756. doi: 10.1016/j.biomaterials.2010.02.042
- Tian G., Pan R., Zhang B., et al. Liver-Targeted Combination Therapy Basing on Glycyrrhizic Acid-Modified DSPE-PEG-PEI Nanoparticles for Co-delivery of Doxorubicin and Bcl-2 siRNA. *Front Pharmacol.* 2019;10:4. doi: 10.3389/fphar.2019.00004
- Sun Y., Dai C., Yin M., Lu J., Hu H., Chen D. Hepatocellular carcinoma-targeted effect of configurations and groups of glycyrrhetic acid by evaluation of its derivative-modified liposomes. *Int J Nanomedicine.* 2018;13:1621–1632. Published 2018 Mar 16. doi: 10.2147/IJN.S153944
- Wu F., Xue H., Li X., et al. Enhanced targeted delivery of adenine to hepatocellular carcinoma using glycyrrhetic acid-functionalized nanoparticles in vivo and in vitro. *Biomed Pharmacother.* 2020;131:110682. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110682
- Mirza M. U., Mirza A. H., Ghori N. U., Ferdous S. Glycyrrhetic acid and E.resveratrolside act as potential plant derived compounds against dopamine receptor D3 for Parkinson's disease: a pharmacoinformatics study. *Drug Des Devel Ther.* 2014;9:187–198. doi: 10.2147/DDDT.S72794
- Chintharlapalli S., Papineni S., Jutooru I., McAlees A., Safe S. Structure-dependent activity of glycyrrhetic acid derivatives as peroxisome proliferator-activated receptor γ agonists in colon cancer cells. *Mol Cancer Ther.* 2007;6(5):1588–1598. doi: 10.1158/1535–7163.MCT-07–0022
- Ruan Z., Orozco I. J., Du J., Lü W. Structures of human pannexin 1 reveal ion pathways and mechanism of gating. *Nature.* 2020;584(7822):646–651. doi: 10.1038/s41586–020–2357-y
- Tang C., Ding H., Sun Y., Han Z., Kong L. A narrative review of COVID-19: magnesium isoglycyrrhizinate as a potential adjuvant treatment. *Ann Palliat Med.* 2021;10(4):4777–4798. doi: 10.21037/apm-20–1971
- Ploeger B., Mensinga T., Sips A., Seinen W., Meulenbelt J., DeJongh J. The pharmacokinetics of glycyrrhizic acid evaluated by physiologically based pharmacokinetic

- modeling. *Drug Metab Rev.* 2001;33(2):125–147. doi: 10.1081/dmr-100104400.
24. Dufour J.F., Caussy C., Loomba R. Combination therapy for non-alcoholic steatohepatitis: rationale, opportunities and challenges. *Gut.* 2020;69(10):1877–1884. doi: 10.1136/gutjnl-2019-319104.
25. Prikhodko V.A., Bezborodkina N.N., Okovityi S.V. Pharmacotherapy for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Emerging Targets and Drug Candidates. *Biomedicines.* 2022;10(2):274. doi: 10.3390/biomedicines10020274.
26. Okovityi S.V., Raikhelson K.L., Prikhodko V.A. Combined hepatoprotective pharmacotherapy for liver disease. *Exp Clin Gastroenterol.* 2022;203(7):5–20. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-203-7-5-20.
Оковитый С. В., Райхельсон К. Л., Приходько В. А. Комбинированная гепатопротекторная фармакотерапия заболеваний печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2022;203(7):5–20. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-203-7-5-20.
27. Selyutina O. Yu., Apanasenko I. E., Polyakov N. E. Membrane-modifying activity of glycyrrhizic acid. *Russ Chem Bull.* 2015;64:1555–1559.
28. Selyutina O. Yu., Apanasenko I. E., Kim A. V., et al. Spectroscopic and molecular dynamics characterization of glycyrrhizin membrane-modifying activity. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces.* 2016;147:459–466.
29. Selyutina O. Yu., Polyakov N. E., Korneev D. V., Zaitsev B.N. *Drug Deliv.* 2016;23:848–855.
30. Selyutina O. Yu., Apanasenko I. E., Shilov A. G., Khalikov S.S., Polyakov N. E. *Russ Chem Bull.* 2017;66:129–135.
31. Glazachev Y.I., Schlotgauer A. A., Timoshnikov V. A., et al. *J Membrane Biol.* 2020;253:343–356.
32. Selyutina O.Y., Shelepova E. A., Paramonova E. D., Kichigina L. A., Khalikov S.S., Polyakov N. E. Glycyrrhizin-induced changes in phospholipid dynamics studied by 1H NMR and MD simulation. *Arch Biochem Biophys.* 2020;686:108368. doi: 10.1016/j.abb.2020.108368.
33. Zelikman M.V., Kim A. V., Medvedev N.N. et al. Structure of dimers of glycyrrhizic acid in water and their complexes with cholesterol: Molecular dynamics simulation. *J Struct Chem.* 2015;56:67–76. doi: 10.1134/S0022476615010102.
34. Selyutina O. Yu., Kononova P. A., Polyakov N. E. *Russ Chem Bull.* 2021;70(12):2434–2439.
35. Bailly C., Vergoten G. Glycyrrhizin: An alternative drug for the treatment of COVID-19 infection and the associated respiratory syndrome?. *Pharmacol Ther.* 2020;214:107618. doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107618.
36. Kim A.V., Shelepova E. A., Evseenko V. I., Dushkin A.V., Medvedev N.N., Polyakov N. E. Mechanism of the enhancing effect of glycyrrhizin on nifedipine penetration through a lipid membrane. *J Mol Liq.* 2021;344:117759. doi: 10.1016/j.molliq.2021.117759.
37. Kim A.V., Shelepova E. A., Selyutina O. Y., et al. Glycyrrhizin-Assisted Transport of Praziquantel Anthelmintic Drug through the Lipid Membrane: An Experiment and MD Simulation. *Mol Pharm.* 2019;16(7):3188–3198. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.9b00390.
38. Yang F.H., Zhang Q., Liang Q. Y., et al. Bioavailability enhancement of paclitaxel via a novel oral drug delivery system: paclitaxel-loaded glycyrrhizic acid micelles. *Molecules.* 2015;20(3):4337–4356. doi: 10.3390/molecules20034337.
39. Kong R., Zhu X., Meteleva E. S., et al. Enhanced solubility and bioavailability of simvastatin by mechanochemically obtained complexes. *Int J Pharm.* 2017;534(1–2):108–118. doi: 10.1016/j.ijpharm.2017.10.011.
40. Meteleva E.S., Chistyachenko Yu.S., Suntsova L. P., et al. Disodium salt of glycyrrhizic acid – A novel supramolecular delivery system for anthelmintic drug praziquantel. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2019;50:66–77. doi: 10.1016/j.jddst.2019.01.014.
41. Tolstikova T.G., Khvostov M. V., Bryzgalov A. O. The complexes of drugs with carbohydrate-containing plant metabolites as pharmacologically promising agents. *Mini Rev Med Chem.* 2009;9(11):1317–1328. doi: 10.2174/138955709789878123.
42. Selyutina O.Y., Polyakov N. E. Glycyrrhizic acid as a multifunctional drug carrier – From physicochemical properties to biomedical applications: A modern insight on the ancient drug. *Int J Pharm.* 2019;559:271–279. doi: 10.1016/j.ijpharm.2019.01.047.
43. Varlamova A.I., Arkhipov I. A. Biological activity of fenbendazole based on supramolecular delivery system with disodium salt of glycyrrhizic acid. *Agricultural Biol.* 2020;55(4):830–842. (In Russ.) doi: 10.15389/agrobiology.2020.4.830eng.
Варламова А. И., Архипов И. А. Биологическая активность фенбендазола на основе супрамолекулярной системы доставки с динатриевой солью глицирризиновой кислоты. *Сельскохозяйственная биология.* 2020;55(4):830–842. doi: 10.15389/agrobiology.2020.4.830eng.
44. Dajani A.I., Popovic B. Essential phospholipids for nonalcoholic fatty liver disease associated with metabolic syndrome: A systematic review and network meta-analysis. *World J Clin Cases.* 2020;8(21):5235–5249. doi: 10.12998/wjcc.v8.i21.5235.
45. Aleynik S.I., Leo M. A., Takeshige U., Aleynik M. K., Lieber C. S. Dilinoleoylphosphatidylcholine is the active antioxidant of polyenylphosphatidylcholine. *J Investig Med.* 1999;47(9):507–512.
46. Poniachik J., Baraona E., Zhao J., Lieber C. S. Dilinoleoylphosphatidylcholine decreases hepatic stellate cell activation. *J Lab Clin Med.* 1999;133(4):342–348. doi: 10.1016/s0022-2143(99)90064-1.
47. Mak K.M., Wen K., Ren C., Lieber C. S. Dilinoleoylphosphatidylcholine reproduces the antiapoptotic actions of polyenylphosphatidylcholine against ethanol-induced hepatocyte apoptosis [published correction appears in *Alcohol Clin Exp Res.* 2003 Jul;27(7):1212]. *Alcohol Clin Exp Res.* 2003;27(6):997–1005. doi: 10.1097/01.ALC.0000071901.62432.09.
48. Leuschner F., Wagener H. H., Neumann B. Die antihyperlipämische und antiatherogene Wirksamkeit der “essentiellen” Phospholipide (EPL) im pharmakologischen Versuch [The anti-hyperlipemic and anti-atherogenic effect of “essential” phospholipids: a pharmacologic trial]. *Arzneimittelforschung.* 1976;26(9a):1743–1772.
49. Ipatova O.M., Torkhovskaia T. I., Kniazhev V. A., et al. Tormozhenie s pomoshch'iu novogo gepato-protektornogo preparata “fosfoliv” razvitiia khronicheskogo gepatita u krysa [Use of a novel hepato-protective preparation “phospholiv” for inhibition of development of chronic hepatitis in rats]. *Vopr Med Khim.* 1998;44(6):537–543. (in Russ.)
50. Khan M.S., Krishnaraj K. Phospholipids: a novel adjuvant in herbal drug delivery systems. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst.* 2014;31(5):407–428. doi: 10.1615/critrevtherdrugcarriersyst.2014010634.
51. Medvedeva N.V., Prossorovskiy V. N., Ignatov D. V., et al. *Biomed Khim.* 2015;61(2):219–230. (in Russ.) doi: 10.18097/PBMC20156102219.

52. Wang H., Cui Y., Fu Q., et al. A phospholipid complex to improve the oral bioavailability of flavonoids. *Drug Dev Ind Pharm.* 2015;41(10):1693–1703. doi: 10.3109/03639045.2014.991402.
53. Kuche K., Bhargavi N., Dora C. P., Jain S. Drug-Phospholipid Complex-a Go Through Strategy for Enhanced Oral Bioavailability. *AAPS PharmSciTech.* 2019;20(2):43. doi: 10.1208/s12249-018-1252-4.
54. Paumgartner G., Beuers U. Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease: mechanisms of action and therapeutic use revisited. *Hepatology.* 2002;36(3):525–531. doi: 10.1053/jhep.2002.36088.
55. Milani M. Ursodeoxycholic Acid (UDCA) in Biliary Diseases: A Clinical Review. *Br J Med Med Res.* 2014;4(9):1783–1790.
56. Payen L., Sparfel L., Courtois A., Vernhet L., Guillouzo A., Fardel O. The drug efflux pump MRP2: regulation of expression in physiopathological situations and by endogenous and exogenous compounds. *Cell Biol Toxicol.* 2002;18(4):221–233. doi: 10.1023/a:1016020626941.
57. Okada K., Shoda J., Taguchi K., et al. Ursodeoxycholic acid stimulates Nrf2-mediated hepatocellular transport, detoxification, and antioxidative stress systems in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2008;295(4):G735–G747. doi: 10.1152/ajpgi.90321.2008.
58. Amaral J.D., Viana R. J., Ramalho R. M., Steer C. J., Rodrigues C. M. Bile acids: regulation of apoptosis by ursodeoxycholic acid. *J Lipid Res.* 2009;50(9):1721–1734. doi: 10.1194/jlr.R900011-JLR200.
59. Ko W.K., Lee S.H., Kim S.J., et al. Anti-inflammatory effects of ursodeoxycholic acid by lipopolysaccharide-stimulated inflammatory responses in RAW 264.7 macrophages. *PLoS One.* 2017;12(6): e0180673. doi: 10.1371/journal.pone.0180673.
60. Keely S.J., Steer C. J., Lajczak-McGinley N. K. Ursodeoxycholic acid: a promising therapeutic target for inflammatory bowel diseases?. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2019;317(6): G872–G881. doi: 10.1152/ajpgi.00163.2019.
61. Rodrigues C.M., Fan G., Ma X., Kren B. T., Steer C. J. A novel role for ursodeoxycholic acid in inhibiting apoptosis by modulating mitochondrial membrane perturbation. *J Clin Invest.* 1998;101(12):2790–2799. doi: 10.1172/JCI1325.