

# Ефективність застосування гепатопротекторів у практиці сімейного лікаря

Є.Х. Заремба, О.В. Смалюх, О.В. Заремба

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Гепатопротектори – лікарські засоби, що є основою патогенетичного лікування різноманітних захворювань печінки. Вони сприяють відновленню порушених функцій гепатоцитів, підвищують стійкість клітин печінки до впливу патологічних факторів, посилюють детоксикаційну функцію гепатоцитів, володіють антиоксидантними властивостями. Загальноприйнятої класифікації гепатопротекторів на сьогодні немає, їх поділяють на декілька груп залежно від походження: засоби рослинного, тваринного, синтетичного походження; засоби, що містять есенціальні фосфоліпіди, амінокислоти, вітаміни та інші групи.

Одним із широко відомих гепатопротекторів рослинного походження є гліцирризин – основний активний компонент кореня солодки. Корінь солодки (*Glycyrrhiza glabra*) – лікарський засіб, який застосовують у медицині з давніх часів, на це вказують історичні відомості з Китаю, Японії, Індії, Греції та Європи. Корінь солодки на сьогодні широко використовується в медицині і в харчовій промисловості. Гліцирризин – калієва та кальцієва сіль гліцирризинової кислоти, володіє широким спектром властивостей. Застосовується переважно для лікування хронічних захворювань печінки. При неалкогольній жировій хворобі печінки застосування гліцирризину зумовлює зменшення стеатозу, знижує ризик розвитку запалення в печінці, чинить антифібротичний ефект.

Активно проводяться дослідження щодо застосування гліцирризинової кислоти при гепатоцелюлярній карциномі, оскільки відомі її протипухлинні властивості. Вона входить у схеми лікування хронічних вірусних гепатитів. Дослідження *in vitro* продемонстрували противірусну активність гліцирризину проти ВІЛ-1, вірусу, пов'язаного з ГРВІ, респіраторно-синцитіального вірусу, арбовірусів, тому обговорюються його потенційні можливості у боротьбі з коронавірусом. Вивчаються можливості застосування гліцирризину і при серцево-судинних захворюваннях.

У статті представлено огляд сучасних літературних даних про гліцирризин, його властивості та можливості застосування при захворюваннях печінки, інших хворобах, а також свої власні клінічні спостереження.

**Ключові слова:** гепатопротектори, гліцирризин, гепаризин, неалкогольна жирова хвороба печінки, гепатит, цирроз печінки, ішемічна хвороба серця.

## Effectiveness of hepatoprotectors in the practice of a family doctor

Ye.H. Zaremba, O.V. Smalyukh, O.V. Zaremba

Hepatoprotectors – drugs that form the basis of pathogenetic treatment of various liver diseases. They help restore impaired hepatocyte function, increase the resistance of liver cells to the effects of pathological factors, enhance the detoxification function of hepatocytes, have antioxidant properties. There is no generally accepted classification of hepatoprotectors today, they are divided into several groups depending on the origin: plant, animal, synthetic origin, products containing essential phospholipids, amino acids, vitamins, and other groups.

One of the well-known hepatoprotectors of plant origin is glycyrrhizin – the main active ingredient of licorice root. Licorice root (*Glycyrrhiza glabra*) is a drug used in medicine since ancient times, as evidenced by historical data from China, Japan, India, Greece, and Europe. Licorice root is widely used today in medicine and the food industry. Glycyrrhizin – potassium and calcium salt of glycyrrhizinic acid, has a wide range of properties. It is used mainly for the treatment of chronic liver disease. In non-alcoholic fatty liver disease, the use of glycyrrhizin helps reduce steatosis, inflammation in the liver has an antifibrotic effect. Studies on the use of glycyrrhizinic acid in hepatocellular carcinoma are actively conducted, as its antitumor properties are known. It is included in the treatment of chronic viral hepatitis. *In vitro* studies have shown the antiviral activity of glycyrrhizin against HIV-1, SARS-associated virus, respiratory syncytial virus, arboviruses, and its potential for coronavirus control is being discussed. Possibilities of application of glycyrrhizin and cardiovascular diseases are studied. In this article, we present a review of current literature data on glycerol, its properties, and applications in liver disease, other diseases, and our own clinical observations.

**Keywords:** hepatoprotectors, glycyrrhizin, heparizin, nonalcoholic fatty liver disease, hepatitis, liver cirrhosis, coronary heart disease.

## Эффективность применения гепатопротекторов в практике семейного врача

Е.Х. Заремба, О.В. Смалюх, О.В. Заремба

Гепатопротекторы – лекарственные средства, составляющие основу патогенетического лечения различных заболеваний печени. Они способствуют восстановлению нарушенных функций гепатоцитов, повышают устойчивость клеток печени к воздействию патологических факторов, усиливают детоксикационную функцию гепатоцитов, обладают антиоксидантными свойствами. Общепринятой классификации гепатопротекторов на сегодняшний день нет, их разделяют на несколько групп в зависимости от происхождения: средства растительного, животного, синтетического происхождения; средства, содержащие эссенциальные фосфолипиды, аминокислоты, витамины и другие группы.

Одним из широко известных гепатопротекторов растительного происхождения является глицерризин – основной активный компонент корня солодки. Корень солодки (*Glycyrrhiza glabra*) – лекарственное средство, применяемое в медицине с давних времен, на это указывают исторические сведения из Китая, Японии, Индии, Греции и Европы. Корень солодки на сегодня широко используется в медицине и в пищевой промышленности. Глицерризин – калиевая и кальциевая соль глицерризиновой кислоты, обладает широким спектром свойств. Применяется преимущественно для лечения хронических заболеваний печени. При неалкогольной жировой болезни печени применение глицерризина способствует уменьшению стеатоза, снижает риск развития воспаления в печени, имеет антифибротический эффект.

Активно проводятся исследования по применению глицерризиновой кислоты при гепатоцеллюлярной карциноме, поскольку известны ее противоопухолевые свойства. Она входит в схемы лечения хронических вирусных гепатитов. Исследования *in vitro* показали противовирусную активность глицерризина против ВИЧ-1, вируса, связанного с ОРВИ, респираторно-синцитиального вируса, арбовирусом, поэтому обсуждаются его потенциальные возможности в борьбе с коронавирусом. Изучаются возможности применения глицерризина и при сердечно-сосудистых заболеваниях.

В статье представлен обзор современных литературных данных о глицерризине, его свойствах и возможности применения при заболеваниях печени, других болезнях, а также свои собственные клинические наблюдения.

**Ключевые слова:** гепатопротекторы, глицерризин, гепаризин, неалкогольная жировая болезнь печени, гепатит, цирроз печени, ишемическая болезнь сердца.

Корінь солодки (*Glycyrrhiza glabra*) (або «лакриця») використовується в Європі ще з доісторичних часів. Його широко застосовували у традиційній китайській та японській медицині [12, 13, 31]. Екстракт солодки та її основний компонент (гліциризин) широко використовуються у харчовій промисловості (як підсолоджувач та ароматизатор у харчових продуктах), виробництві тютюну, у традиційній та народній медицині [16, 18, 23]. Екстракт солодки та гліциризин дозволено використовувати в харчових продуктах Управлінням з контролю за продуктами та ліками США, Радою Європи та Спільним комітетом експертів FAO / WHO з харчових добавок. Американська асоціація виробників ароматизаторів та екстрактів визнала її загальною безпечною [16, 28].

Гліциризин (гліциризова, гліциризова кислота) – тритерпеновий глікозид, що складається з однієї молекули 18β-гліциретинової кислоти та двох молекул глюкуронової кислоти (18β-гліциретинова кислота-3-О-β-D-глюкуронопіранозил-(1→2)-β-D-глюкуронід) [21, 27, 31]. Має широкий спектр фармакологічної та біологічної активності [18, 23, 31]. Багато експериментальних, фармакологічних і клінічних досліджень свідчать, що гліциризин має протизапальні, протівірусні, гепатопротекторні, нефропротекторні, протипухлинні, гіпоглікемічні, антиоксидантні, протиалергічні, противиразкові, протимікробні, протигрибкові, антидіуретичні властивості, чинить відхаркувальну, протикашлеву, жовчогінну, протисудомну дію [18, 26]. Володіє гепатопротекторною активністю – сприяє пригніченню апоптозу та некрозу гепатоцитів, тому широко використовується для лікування хронічних захворювань печінки [18]. Також вважають, що гліциризин може запобігти медикаментозному пошкодженню печінки [35].

У ХХІ столітті було виявлено властивість гліциризину посилювати активність інших лікарських засобів [31]. Ще однією важливою особливістю гліциризинової кислоти, що може бути ключовим фактором її терапевтичної активності, є здатність гліциризину включатися в ліпідний бішар та збільшувати проникність мембран. Ця здатність біомолекул та їхніх агрегатів змінювати властивості клітинних мембран має велике значення як з фундаментальної, так і з практичної точки зору [31].

Сьогодні активно досліджуються властивості гліциризину та можливості його застосування у гастроентерології, ендокринології, кардіології, пульмонології, офтальмології, дерматології, онкології, неврології, алергології [18].

### Гліциризин та неалкогольна хвороба печінки

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) – це поширене хронічне захворювання печінки, що вважається однією з провідних причин криптогенного цирозу та хронічних захворювань печінки. Особи з ожирінням, інсулінорезистентністю та цукровим діабетом, гіперліпідемією та гіпертонічною хворобою мають високий ризик розвитку НАЖХП. Розвиток НАЖХП варіюється від простого стеатозу до неалкогольного стеатогепатиту. Печінковий стеатоз характеризується накопиченням жиру, що представляє ранню стадію НАЖХП. Потім запалення, викликане стеатозом, призводить до раннього прогресування НАЖХП у неалкогольний стеатогепатит [38].

Неалкогольний стеатогепатит характеризується запаленням, стеатозом печінки та фіброзом. Хворі з неалкогольним стеатогепатитом з вираженим фіброзом мають підвищений ризик розвитку цирозу та печінкової недостатності. На сьогодні неалкогольний стеатогепатит є другою причиною трансплантації печінки в США. Також важливим є ризик розвитку гепатоцелюлярної карциноми від неалкогольного стеатогепатиту [29].

У патогенезі неалкогольного стеатогепатозу лежить активація запального процесу, який спричинюють накопичення

кристалів холестерину, керамідів, вторинних жовчних кислот. У процесі запалення вивільняється ІЛ-1β, що разом з іншими прозапальними цитокінами в кінцевому рахунку сприяє патологічному розвитку неалкогольного стеатогепатиту. Yan T. (2018) у своєму дослідженні засвідчив, що застосування гліциризину сприяє зменшенню ризику розвитку печінкового стеатозу, зниженню ймовірності запалення та фіброзу, покращує метаболізм жовчних кислот та ліпідів [39, 35], що є надзвичайно важливим у лікуванні НАЖХП [29, 38].

Фіброз печінки, який є однією з ознак неалкогольного стеатогепатиту, характеризується великим накопиченням сполучної тканини, що виникає після значного пошкодження тканин. Після того як відкладення колагену виявляється у більшості гепатоцитів, неалкогольний стеатогепатит прогресує до цирозу печінки [17].

Вважається, що процес фіброгенезу в печінці регулюється насамперед зірчастими клітинами печінки, типом клітини-попередника печінки, що перебуває в спокійному стані у фізіологічних умовах [30, 34]. Печінкова зірчаста клітина є однією з найважливіших фіброгенних клітин печінки. Вона зазнає трансформації під час пошкодження, що називається «активацією» [30]. Активація зірчастих клітин печінки призводить до запалення внаслідок вивільнення прозапальних цитокінів, що провокують апоптоз, фіброгенез та некроз гепатоцитів [24]. Процес активації складний, але однією з найважливіших його особливостей є синтез великої кількості позаклітинного матриксу, що призводить до утворення рубця або фіброзної тканини [30]. Більше того, пошкоджені гепатоцити вивільняють медіатори, цитокіни та гепатотоксини, які пов'язані з активацією зірчастих клітин. Дезактивація зірчастих клітин печінки сприяє завершенню фіброгенезу та регресії позаклітинного матриксу [10]. Отже, печінкова зірчаста клітина є терапевтичною мішенню [30].

Встановлено, що гліциризин володіє антифібротичними властивостями. Гліциризин впливає на декілька основних патогенетичних механізмів розвитку і прогресування фіброзу, а саме:

- знижує активність зірчастих клітин,
- блокує TGF-β,
- інгібує активацію NF-κB,
- зменшує рівень фактору некрозу пухлин-альфа,
- активує синтез колагену,
- сприяє зменшенню некроза запалення та гальмування канцерогенезу [1, 2].

О.С. Хухліна у своїй роботі також зазначала, що при лікуванні хворих на неалкогольний стеатогепатит застосування гліциризину сприяло зниженню активізації компонентів сполучної тканини, доказом чого стало зниження індексу фіброзування печінки (за даними фібротесту) [3].

В. Liang у своєму дослідженні засвідчив, що лікування гліциризином значно покращило патологічні зміни в печінці щурів, які мали індукований тетрахлоридом вуглецю фіброз печінки. Гліциризинова кислота чинила інгібуючу дію на апоптоз гепатоцитів та фіброз печінки, що пов'язано зі зниженою регуляцією активації зірчастих клітин печінки, регулювала фактори пов'язані з фіброзом, а саме: фактори росту сполучної тканини, білків MMP2 і MMP9 та мРНК колагену I та III типу [19].

Слід зазначити, що фіброгенний процес є динамічним, а навіть запущений фіброз є зворотнім. Найкраща антифібротична терапія – усунення основного процесу захворювання [30].

### Гліциризин та гепатоцелюлярна карцинома

Гепатоцелюлярна карцинома у всьому світі є четвертою за частотою причиною смерті, що пов'язана з раком. Факторами ризику гепатоцелюлярної карциноми є хронічний гепатит В та гепатит С, алкогольна залежність, метаболічні

захворювання печінки (особливо неалкогольна жирова хвороба печінки) та вплив харчових токсинів. Усім цим факторам ризику потенційно можна запобігти, зменшуючи ризик виникнення гепатоцелюлярної карциноми [4, 40].

Для лікування гепатоцелюлярної карциноми використовують кілька протоколів лікування, але їхнє застосування може супроводжуватися різноманітними побічними ефектами. Багато натуральних рослин можуть бути корисні для комплексного лікування та профілактики гепатоцелюлярної карциноми за рахунок різних механізмів дії рослинних речовин та їхніх біоактивних сполук. Вони можуть інгібувати розвиток і прогресування раку печінки кількома способами, захищаючи від канцерогенів печінки, посилюючи ефекти хімотерапевтичних препаратів, пригнічуючи ріст і метастазування пухлинних клітин, окисний стрес та хронічне запалення [4].

Гліциризин відомий своїми протипухлинними властивостями. X. Zhang у своїй роботі демонструє, що гліциризин у пацієнтів із гепатоцелюлярною карциномою виявляє високу протипухлинну ефективність *in vitro* та *in vivo*. Тому потрібні подальші дослідження щодо можливих клінічних застосувань гліциризину у пацієнтів з гепатоцелюлярною карциномою [43]. Комбіноване застосування гліциризину в комплексі з доксорубіцином послаблювало активацію макрофагів та підвищувало терапевтичну ефективність лікування гепатоцелюлярної карциноми [36].

### Гліциризин та вірусні гепатити

Лікарські засоби на основі трав протягом століть використовували для лікування різних захворювань, включаючи вірусні. Вони стали основним джерелом нових сполук для лікування бактеріальних та вірусних захворювань [5]. Історичні джерела для використання видів *Glycyrrhiza* включають стародавні рукописи з Китаю, Індії та Греції. Усі вони згадують про його застосування при симптомах вірусних інфекцій дихальних шляхів та гепатиту [13].

Гліциризин застосовується в Японії для лікування хворих на хронічний вірусний гепатит як протизапальний препарат для зниження рівня аланінамінотрансферази в сироватці крові. Відомо, що він також проявляє різну біологічну активність, включаючи протівірусні ефекти [6, 22].

Рандомізовані контрольовані випробування підтвердили, що сполука гліциризину та її похідні зменшують гепатоцелюлярні пошкодження при хронічних гепатитах В і С. При цирозі, викликаному вірусом гепатиту С, ризик гепатоцелюлярної карциноми знижується [13]. Відомо, що гліциризин інгібує вірусні частинки вірусного гепатиту С залежно від дози, має синергетичний ефект з інтерфероном [5]. Гліциризин модифікує глікозилювання та сіалювання поверхнево-го антигену вірусу гепатиту В (HBsAg) [13].

### Гліциризин і метаболічний синдром

Метаболічний синдром – це сукупність метаболічних порушень, що включає висцеральне ожиріння, дисліпідемію та інсулінорезистентність. Метаболічний синдром розвивається через надмірне харчування та недостатню фізичну активність. Набуте ожиріння, що виникає в результаті такого способу життя, призводить до інсулінорезистентності.

Гліциризин ефективний у боротьбі з гіперглікемією та супутніми патологічними ускладненнями, такими, як гіперліпідемія, окислювальний стрес, реакції вільних радикалів [18]. Lim W. у своєму дослідженні продемонстрував, що гліциризин може протидіяти розвитку висцерального ожиріння, а також стримувати розвиток інсулінорезистентності, пов'язаної із стеатозом. Може зменшити дисліпідемію та сприяти покращенню показників ліпідів у сироватці крові. Дисліпідемія є ознакою метаболічного синдрому та пов'язана зі зниженням активності ліпопротеїнової ліпази, ферменту,

що регулюється класом ядерних рецепторів, відомим як рецептор, активований проліфератором пероксисом (PPAR). Дослідження продемонстрували, що гліциризинова кислота може виступати в ролі агоністів PPAR, тому вона поступово відновлює експресію ліпопротеїнової ліпази в інсулінорезистентному стані. Крім цього, підвищення ліпопротеїдів високої щільності свідчить про антиатеросклеротичні властивості гліциризину [11, 20].

### Гліциризин і COVID-19

Всесвітня організація охорони здоров'я визначила епідемію пневмонії (COVID-19), спричинену новою коронавірусною інфекцією (SARS-CoV-2), як надзвичайну ситуацію в галузі охорони здоров'я, що викликає міжнародне занепокоєння. Ступінь шкоди визначається як глобальна «пандемія». На сьогодні зусилля країн зосереджені на швидкій діагностиці, ізоляції пацієнтів та пошуку методів лікування, які можуть боротися з найсерйознішим наслідком захворювання.

Кількість зареєстрованих вірусів COVID-19 все ще зростає [7, 15, 41]. Уточнення шляхів передачі та патогенних механізмів та визначення потенційної мети лікування сприятиме розробці ефективних заходів профілактики та лікування. За відсутності підтверджених ефективних методів лікування через надзвичайні ситуації в галузі охорони здоров'я необхідно знати про можливі наслідки існуючих затверджених протівірусних лікарських засобів або китайських рослинних засобів для ГРВІ-CoV-2 [6, 7, 8, 15].

Дослідження *in vitro* виявили протівірусну активність гліциризину проти ВІЛ-1, коронавірусу, пов'язаного з ГРВІ, респіраторно-синцитіального вірусу, арбовірусів [6, 13]. Гліциризин є перспективним агентом проти ГРВІ-CoV-2, оскільки його протівірусна активність щодо ГРВІ-CoV вже доведена [8, 32, 41]. Слід екстраполювати з доведених терапевтичних ефектів, оскільки є велика схожість у структурі та геномі ГРВІ-CoV та SARS-CoV-2. Існує багато можливих механізмів, за допомогою яких гліциризин діє проти вірусів: збільшує вироблення запуску азоту в макрофагах, впливаючи на фактори транскрипції та клітинні сигнальні шляхи, безпосередньо змінюючи вірусну ліпід-двошарову мембрану та зв'язуючись з рецептором ACE2.

J. Chrzanowski вважав перспективним місцеве введення гліциризину, оскільки носова та ротова порожнина є потужним місцем з точки зору вірусного навантаження [8]. S. Yu та його колеги після проведення скринінгу природних продуктів виявили, що гліциризинова кислота є кандидатом широкого спектра проти коронавірусу з низькою токсичністю. Гліциризин або його похідні можуть бути використані для інгібування SARS-CoV-2 та інших нових та невідомих коронавірусів у майбутньому [32, 41]. Сьогодні обговорюються раціональні допоміжні комбінації з гідроксихлорохіном та тенофовіром (двома лікарськими засобами, активними проти ГРВІ-CoV-2) або з іншими лікарськими засобами [6, 8].

### Гліциризин та ішемічна хвороба серця

Доведена ефективність застосування гліциризину для лікування захворювань печінки. Крім цього є дані, що гліциризинова кислота позитивно впливає на серцево-судинну систему, зокрема обмежує розміри інфаркту та захищає від розвитку аритмії. Однак механізми, що лежать в основі впливу гліциризинової кислоти на серцево-судинну систему, залишаються недостатньо вивченими [33, 37].

Однією з причин ішемічної хвороби серця є гіпоксія, що зумовлена пошкодженням ендотеліальних клітин коронарних артерій. Гліциризинова кислота – природний глікозид, що запобігає виникненню гіпоксії, запалення та апоптозу в ішемізованому міокарді [33]. При інфаркті вона пригнічує окислювальний стрес, впливає на синтез оксиду азоту та

зменшує запальні реакції [9]. Крім цього, діє як потужний антиоксидант та знижує рівень гідропероксиду ліпідів міокарда [14]. У щурів спостерігали кардіопротекторну дію гліциризину та її метаболітів, які були пов'язані з антиоксидантними властивостями. Тридцять днів вживання солодки покращили функцію серця та зберегли гістологію кардіоміоцитів за рахунок збільшення ендогенних антиоксидантів або за рахунок пригнічення окисного стресу. Отже, солодка може затримати прогресування ішемічної хвороби серця [25].

С.-L. Zhai та співавтори (2012) у своєму дослідженні продемонстрували, що застосування гліциризину у дозі 10 мг/кг зменшувало розмір інфаркту міокарда, знижувало рівні показників запалення (фактор некрозу пухлин-альфа та інтерлейкін-6) у сироватці щурів, зменшувало апоптоз клітин. Застосування таких доз не викликало побічних ефектів, не впливало на показники гемодинаміки, електрофізіологію серця та інші життєво важливі органи (печінку, селезінку, легені, нирки, мозок) [42].

Н.-J. Wu та співавтори (2015) у своїй роботі зазначили, що гліцирозин зменшує частоту смертельних шлуночкових

аритмій під час реперфузії у серцях щурів за рахунок подовження тривалості потенціалу дії та пригнічення кальцієвих каналів. Гліцирозин – ефективний антиаритмічний засіб при ішемії/реперфузії [37]. Тому гліцирозин є перспективним терапевтичним засобом при ішемічній хворобі серця, асоційованій з ішемією [33].

Були проведені клінічні дослідження щодо застосування гепаризину при хронічних хворобах серця (стенокардії різних функціональних класів, постінфарктному кардіосклерозі) та виявлено позитивний ефект. Отримані результати лікування будуть висвітлені у подальших наших роботах.

## ВИСНОВКИ

Гліцирозин разом з гліцином та L-цистеїном гідрохлоридом входить до складу лікарського засобу гепаризин, який рекомендується використовувати для ефективного лікування захворювань печінки.

Гепаризин потребує подальшого вивчення та дослідження, оскільки має перспективи для застосування при серцево-судинних захворюваннях у практиці сімейного лікаря.

## Відомості про авторів

**Заремба Євгенія Хомівна** – Кафедра сімейної медицини ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69. *E-mail: acad.zaremba@gmail.com*

**Смалюх Ольга Василівна** – Кафедри сімейної медицини ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська 69. *E-mail: olha.sm.v@gmail.com*

**Заремба Ольга Віталіївна** – Кафедра сімейної медицини ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська 69

## Information about authors

**Zaremba Ye.H.** – Department of Family Medicine of the Faculty of Postgraduate Education of Danylo Halytsky Lviv National Medical University, 79010, Lviv, vul. Pekarska 69. *E-mail: acad.zaremba@gmail.com*

**Smalyukh O.V.** – Department of Family Medicine, Faculty of Postgraduate Education of Danylo Halytsky Lviv National Medical University, 79010, Lviv, vul. Pekarska 69. *E-mail: olha.sm.v@gmail.com*

**Zaremba O.V.** – Department of Family Medicine of the Faculty of Postgraduate Education of Danylo Halytsky Lviv National Medical University, 79010, Lviv, vul. Pekarska, 69.

## Сведения об авторах

**Заремба Евгения Фоминична** – Кафедра семейной медицины ФПДО Львовского национального медицинского университета имени Даниила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская 69. *E-mail: acad.zaremba@gmail.com*

**Смалюх Ольга Васильевна** – Кафедра семейной медицины ФПДО Львовского национального медицинского университета имени Даниила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69. *E-mail: olha.sm.v@gmail.com*

**Заремба Ольга Витальевна** – Кафедра семейной медицины ФПДО Львовского национального медицинского университета имени Даниила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Степанов Ю.М., Ягмур В.Б., Саленко А.В. Гліциризинова кислота: патофізіологічні аспекти формування фіброзу та ефективність у лікуванні захворювань печінки // *Gastroenterologia*. 2018;52(3):150-156. doi: 10.22141/2308-2097.52.3.2018.141846.
2. Харченко Н.В. В поиске идеального антифибротического препарата: как сказать "нет" фиброзу печени? *Здоров'я України*. 2017;24:1-7.
3. Хухліна О.С., Антонів А.А., Мандрик О.Е. Вплив гліциризину в комбінації з гліцином і метіоніном на стан компонентів позаклітинного матриксу та інтенсивність фіброзування печінки у хворих на неалкогольний стеатогепатит за коморбідності з хронічною хворобою нирок. *Сучасна гастроентерологія*. 2017;5(97):29-35.
4. Abdel-Hamid N.M., Abass S.A., Mohamed A.A. et al. Herbal management of hepatocellular carcinoma through cutting the pathways of the common risk factors. *Biomed Pharmacother*. 2018;107:1246–1258. doi: 10.1016/j.biopha.2018.08.104.
5. Ashfaq U.A., Masoud M.S., Nawaz Z., Riazuddin S. Glycyrrhizin as antiviral agent against Hepatitis C Virus. *J Transl Med*. 2011;9:112. doi: 10.1186/1479-5876-9-112.
6. 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.
7. Choudhry N., Zhao X., Xu D. et al. Chinese Therapeutic Strategy for Fighting COVID-19 and Potential Small-Molecule Inhibitors against Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *J Med Chem*. 2020;63(22):13205-13227. doi: 10.1021/acs.jmedchem.0c00626.
8. Chrzanowski J., Chrzanowska A., Wojciech G. Glycyrrhizin: An old weapon against a novel coronavirus. *Phytotherapy Research*. 2020;1–8. <https://doi.org/10.1002/ptr.6852>.
9. Cai X., Wang X., Li J., Chen S. Protective effect of glycyrrhizin on myocardial ischemia/reperfusion injury-induced oxidative stress, inducible nitric oxide synthase and inflammatory reactions through high-mobility group box 1 and mitogen-activated protein kinase expression. *Exp Ther Med*. 2017 Aug; 14(2): 1219–1226. doi: 10.3892/etm.2017.4617
10. Czaja A.J. Hepatic inflammation and progressive liver fibrosis in chronic liver disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20:2515–2532. doi: 10.3748/wjg.v20.i10.2515.
11. Eu C.H.A., Lim W.Y.A., Ton S.H., Kadir K. bin A. Glycyrrhizic acid improved lipoprotein lipase expression, insulin sensitivity, serum lipid and lipid deposition in high-fat diet-induced obese rats. *Lipids Health Dis*. 2010;9:81. doi: 10.1186/1476-511X-9-81
12. Fiore C., Eisenhut M., Krause R. et al. A history of the therapeutic use of liquorice in Europe. *J Ethnopharmacol*. 2005;99(3):317-24. doi: 10.1016/j.jep.2005.04.015.
13. Fiore C., Eisenhut M., Ragazzi E. et al. Antiviral effects of Glycyrrhiza species.

- Phytother Res. 2008;22(2):141–148. doi: 10.1002/ptr.2295.
14. Haleagrahara N., Varkkey J., Chakravarthi S. Cardioprotective Effects of Glycyrrhizic Acid Against Isoproterenol-Induced Myocardial Ischemia in Rats. *Int J Mol Sci.* 2011; 12(10): 7100–7113. doi: 10.3390/ijms12107100.
15. Huang F., Li Y., Leung E.L.-H. et al. A review of therapeutic agents and Chinese herbal medicines against SARS-COV-2 (COVID-19). *Pharmacol Res.* 2020;158: 104929. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104929.
16. Isbruc R.A., Burdock G.A. Risk and safety assessment on the consumption of Licorice root (*Glycyrrhiza* sp.), its extract and powder as a food ingredient, with emphasis on the pharmacology and toxicology of glycyrrhizin. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2006;46(3):167-92. doi: 10.1016/j.yrtph.2006.06.002.
17. Kleiner D.E., Brunt E.M., Van Natta M. et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2005;41:1313–1321. doi: 10.1002/hep.20701.
18. Li J.-Y., Cao H.-yan, Liu P. et al. Glycyrrhizic Acid in the Treatment of Liver Diseases: Literature Review. *Biomed Res Int.* 2014;2014:872139. doi: 10.1155/2014/872139.
19. Liang B., Guo X.-L., Jin J. et al. Glycyrrhizic acid inhibits apoptosis and fibrosis in carbon-tetrachloride-induced rat liver injury. *World J Gastroenterol.* 2015;21(17):5271–5280. doi: 10.3748/wjg.v21.i17.5271.
20. Lim W.Y.A., Yin C.Y., Liong S.Y. et al. Lipoprotein lipase expression, serum lipid and tissue lipid deposition in orally-administered glycyrrhizic acid-treated rats. *Lipids Health Dis.* 2009;8:31. doi: 10.1186/1476-511X-8-31.
21. Matsui S., Matsumoto H., Sonoda Y. et al. Glycyrrhizin and related compounds down-regulate production of inflammatory chemokines IL-8 and eotaxin 1 in a human lung fibroblast cell line. *International immunopharmacology.* 2004;4(13):1633–1644.
22. Matsumoto Y., Matsuura T., Aoyagiet H. et al. Antiviral Activity of Glycyrrhizin against Hepatitis C Virus In Vitro. *PLoS One.* 2013;8(7):e68992. doi: 10.1371/journal.pone.0068992.
23. M rillon J.-M. and Ramawat G.K. The Pharmacological Activities of Glycyrrhizic Acid (“Glycyrrhizin”) and Glycyrrhetic Acid. *Sweeteners.* 2018:245–261. doi: 10.1007/978-3-319-27027-2\_15.
24. Nakamoto N., Kanai T. Role of toll-like receptors in immune activation and tolerance in the liver. *Front Immunol.* 2014;5 doi: 10.3389/fimmu.2014.00221.
25. Ojha S.K., Sharma C., Golechha M.J. et al. Licorice treatment prevents oxidative stress, restores cardiac function, and salvages myocardium in rat model of myocardial injury. *Toxicol. Ind. Health.* 2015;31:140–152. doi: 10.1177/0748233713491800.
26. Öztürk M., Altay V., Hakeem K.R., Akçiçek E. Pharmacological Activities and Phytochemical Constituents Liquorice. 2017:45–72. doi: 10.1007/978-3-319-74240-3\_7.
27. Park H.-Y., Park S.-H., Yoon H.-K., Myung J.H., Kim D.-H. Anti-allergic activity of 18β-glycyrrhetic acid-3-O-β-D-glucuronide. *Archives of Pharmacol Research.* 2004;27(1):57–60.
28. Pastorino G., Cornara L., Soares S. et al. Liquorice (*Glycyrrhiza glabra*): A phytochemical and pharmacological review. *Phytother Res.* 2018;32(12):2323–2339. doi: 10.1002/ptr.6178.
29. Peng C., Stewart A.G., Woodmanet O.L. et al. Non-Alcoholic Steatohepatitis: A Review of Its Mechanism, Models and Medical Treatments. *Front Pharmacol.* 2020;11:603926. doi: 10.3389/fphar.2020.603926.
30. Rockey D.C. Current and Future Antifibrotic Therapies for Chronic Liver Disease. *Clin Liver Dis.* 2008;12(4):939–xi. doi: 10.1016/j.cld.2008.07.011.
31. 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. *Int J Pharm.* 2019;559:271–279. doi: 10.1016/j.ijpharm.2019.01.047.
32. Sinha S.K., Prasad S.K., Islam Md A. Identification of bioactive compounds from *Glycyrrhiza glabra* as possible inhibitor of SARS-CoV-2 spike glycoprotein and non-structural protein-15: a pharmacoinformatics study. *J Biomol Struct Dyn.* 2020:1–15. doi: 10.1080/07391102.2020.1779132.
33. 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.
34. Tsuchida T., Lee Y.A., Fujiwara N. et al. A simple diet- and chemical-induced murine NASH model with rapid progression of steatohepatitis, fibrosis and liver cancer. *J Hepatol.* 2018;69: 385–395. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.011.
35. Wang H., Fang Z.-Z., Meng R. et al. Glycyrrhizin and glycyrrhetic acid inhibits alpha-naphthyl isothiocyanate-induced liver injury and bile acid cycle disruption. *Toxicology.* 2017; 386:133–142. doi: 10.1016/j.tox.2017.05.012.
36. Wang Q.-S., Gao L.-N., Zhu X.-N. et al. Co-delivery of glycyrrhizin and doxorubicin by alginate nanogel particles attenuates the activation of macrophage and enhances the therapeutic efficacy for hepatocellular carcinoma. *Theranostics.* 2019;9(21):6239–6255. doi: 10.7150/thno.35972.
37. Wu H.-J., Yang J.-Y., Jinb M. et al. Glycyrrhetic Acid Protects the Heart from Ischemia /Reperfusion Injury by Attenuating the Susceptibility and Incidence of Fatal Ventricular Arrhythmia During the Reperfusion Period in the Rat Hearts. *Cell Physiol Biochem* 2015;36:741-752. doi: 10.1159/000430134.
38. Xu Y., Guo W., Zhang C. et al. Herbal Medicine in the Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Diseases-Efficacy, Action Mechanism, and Clinical Application. *Front Pharmacol.* 2020; 11:601. doi: 10.3389/fphar.2020.00601.
39. Yan T., Hong W., 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.
40. Yang J.D., Hainaut P., Gores G.J. et al. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;16(10):589–604. doi: 10.1038/s41575-019-0186-y.
41. Yu S., Zhu Y., Xu J. et al. Glycyrrhizic acid exerts inhibitory activity against the spike protein of SARS-CoV-2. *Phytomedicine.* 2020:153364. doi: 10.1016/j.phymed.2020.153364.
42. Zhai C.-L., Zhang M., Zhang Y. et al. Glycyrrhizin protects rat heart against ischemia-reperfusion injury through blockade of HMGB1-dependent phospho-JNK/Bax pathway. *Acta Pharmacol Sin.* 2012; 33(12): 1477–1487. doi: 10.1038/aps.2012.112.
43. Zhang X., Yang H., Yue S. et al. The mTOR inhibition in concurrence with ERK1/2 activation is involved in excessive autophagy induced by glycyrrhizin in hepatocellular carcinoma. *Cancer Med.* 2017;6(8):1941–1951. doi: 10.1002/cam4.1127.