



## Комбинированная гепатопротекторная фармакотерапия заболеваний печени

Оковитый С. В.<sup>1,2</sup>, Райхельсон К. Л.<sup>2</sup>, Приходько В. А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, РФ, 197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14А

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

**Для цитирования:** 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

✉ Для переписки:

**Оковитый Сергей Владимирович**

*sergey.okovity*  
*@pharminnotech.com*

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

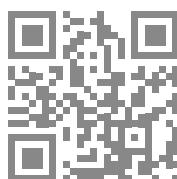
### Резюме

В клинической практике нередко используются одновременно несколько гепатопротективных средств в виде отдельных препаратов или фиксированных комбинаций, выпускаемых фармацевтической промышленностью. Комбинированное применение может обеспечивать как усиление того или иного фармакологического эффекта, так и расширение спектра гепатотропного действия. Наиболее часто в комбинациях изучаются и применяются эссенциальные фосфолипиды, глицирризиновая кислота, урсодезоксихолевая кислота, силибинин и S-аденозилметионин. В работе обсуждены патогенетические обоснования комбинированного использования гепатотропных лекарственных средств и проведен анализ результатов доклинических и клинических исследований, посвященных использованию комбинаций при различных заболеваниях печени.

**Ключевые слова:** заболевания печени, гепатопротекторы, эссенциальные фосфолипиды, глицирризиновая кислота, урсодезоксихолевая кислота, силибинин, S-аденозилметионин

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: YKQVVI



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-203-7-5-20>

## Combined hepatoprotective pharmacotherapy for liver disease

S. V. Okovityi<sup>1,2</sup>, K. L. Raikhelson<sup>2</sup>, V. A. Prikhodko<sup>1</sup><sup>1</sup> Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, 14A Prof. Popov str., 197376 Saint Petersburg, Russia<sup>2</sup> Scientific, Clinical and Educational Center of Gastroenterology and Hepatology, Saint Petersburg State University, 7–9 Universitetskaya emb., 199034 Saint Petersburg, Russia

**For citation:** Okovityi S. V., Raikhelson K. L., Prikhodko V. A. Combined hepatoprotective pharmacotherapy for liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;203(7): 5–20. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-203-7-5-20

✉ *Corresponding author:*

**Sergey V. Okovityi**

*Sergey.Okovityi*

*@pharminnotech.com*

**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*

**Karina L. Raikhelson**, PhD, MD, Prof., professor at the Scientific, Clinical and Educational Center of Gastroenterology and Hepatology; *ORCID: 0000-0002-8821-6142*; *Researcher ID: P-1574-2014*; *Scopus Author ID: 56152954700*

**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*

### Summary

Fixed-dose drug products as well as non-fixed hepatoprotective drug combinations are commonly used in modern clinical practice. Combined and concurrent drug use makes it possible to augment the pharmacological effects of individual agents, or extend the range of their potential indications. The drugs most commonly considered for combination therapy include essential phospholipids, glycyrrhizic acid, ursodeoxycholic acid, silibinin, and S-adenosylmethionine. This paper discusses the rationale for combined use of liver-targeting drugs from a pathogenetic viewpoint, and provides a review of the evidence from clinical trials on combined pharmacotherapy for liver disease.

**Keywords:** liver disease, hepatoprotective agents, essential phospholipids, glycyrrhizic acid, ursodeoxycholic acid, silibinin, S-adenosylmethionine

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

В практической деятельности врачи часто используют для лечения различных заболеваний гепатобилиарной системы не один, а несколько препаратов одновременно. Комбинированное применение гепатопротекторов может преследовать цель либо расширения спектра гепатотропного действия, либо однонаправленного увеличения того или иного фармакологического эффекта благодаря явлениям аддитивности, суммации или потенцирования. Существует ряд достаточно изученных комбинаций, клиническая эффективность которых доказана при некоторых нозологических формах, в том числе некоторые фиксированные комбинации, выпускаемые фармацевтической промышленностью. Кроме того, предложены патогенетические обоснования синергетического совместного использования некоторых гепатотропных лекарственных средств. Тем не менее, как позитивные, так и негативные аспекты фармакологического взаимодействия гепатопротекторов в составе большинства известных комбинаций не изучались ни в экспериментальных, ни в клинических исследованиях.

Мы рассмотрим существующие доказательства эффективности комбинаций различных гепато-

тропных лекарственных средств (ЛС), применяемых в составе фиксированных комбинаций либо в виде нескольких отдельных препаратов. Сразу заметим, что доказательная ценность результатов большинства клинических исследований (КИ) невысока: оценка эффективности комбинаций в сравнении с их отдельными компонентами часто не проводилась вообще либо же выполнялась с использованием преимущественно суррогатных конечных точек. Тем не менее, анализируемые работы могут как лечь в основу проведения дальнейших плацебо-контролируемых исследований, основанных на жестких конечных точках, так и служить обоснованием выбора сочетанного применения гепатотропных препаратов в рутинной клинической практике.

Наиболее часто в комбинациях изучаются и применяются следующие хорошо известные гепатотропные средства: эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ), глицирризиновая кислота (ГК), урсодезоксихолевая кислота (УДХК), препараты расторопши пятнистой (*Silybum marianum*) и S-аденозилметионин (SAMe).

## 1. Комбинации с включением эссенциальных фосфолипидов

ЭФЛ представляют интерес не только как ЛС с собственной фармакологической активностью, но и как биоэнхансеры, или биопотенциаторы, которые при использовании в виде комплекса или совместном введении с другим веществом могут изменять его фармакологические или фармацевтические показатели [1–3]. В частности, некоторая часть перорально введенных ЭФЛ в кишечнике под действием фосфолипаз гидролизуются с высвобождением высших жирных кислот и моноацилглицерина. Последний вместе с солями желчных кислот (ЖК) способен образовывать

мицеллы – надмолекулярные ассоциаты, в которые могут включаться вводимые вместе с ЭФЛ другие лекарственные вещества, в первую очередь липофильные. Это потенциально обеспечивает их более высокую степень абсорбции (фармакокинетический энхансинг), а следовательно, и увеличение фармакологического эффекта (фармакодинамический энхансинг) [4]. Эта особенность действия ЭФЛ позволяет увеличивать системную биодоступность лекарственных веществ, которые либо имеют низкую растворимость, либо в значительной мере подвержены пресистемному метаболизму.

### 1.1. Эссенциальные фосфолипиды + метионин

Незаменимая аминокислота L-метионин является субстратом для биосинтеза фосфолипидов и аминокислоты холина, являющихся прямыми предшественниками фосфатидилхолина [5]. Под действием метионинаденозилтрансферазы метионин превращается в S-аденозилметионин (SAME), который, в свою очередь, может также выступать в качестве донора метильных групп для синтеза фосфатидилхолина. Кроме этого, метионин и SAME могут потенцировать антиоксидантный и антистеатозный эффекты ЭФЛ за счет участия в метаболизме глутатиона и активации сигнальных путей транскрипционного фактора Nrf2, играющих важную роль в поддержании антиоксидантной защиты гепатоцитов [5].

Фиксированная комбинация ЭФЛ и метионина была изучена в ряде исследований, проведенных преимущественно у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). К сожалению, лишь небольшая часть этих исследований были сравнительными, что позволило бы оценить взаимопотенцирующее действие двух компонентов. При неалкогольном стеатогепатите (НАСГ) прием

600 мг ЭФЛ и 200 мг метионина 3 р/сут в течение 12 нед приводил к более быстрому купированию цитолитического синдрома по сравнению с монотерапией ЭФЛ без достоверного влияния на показатели липидного и углеводного обмена, а также выраженность стеатоза печени [6]. В другой работе применение аналогичной схемы комбинированной терапии в течение 2 мес также позволило достичь более быстрого снижения уровней печеночных трансаминаз, общего холестерина (ОХС) и триацилглицеридов (ТАГ), а также уменьшения выраженности стеатоза печени (по данным ультрасонографии) по сравнению с контролем – препаратом расторопши [7].

В неинтервенционной наблюдательной программе GOLD прием фиксированной комбинации ЭФЛ (1,8 г/сут) и метионина (600 мг/сут) в течение 1–4 мес при НАЖБП (1001 пациент) обеспечил уменьшение уровней лабораторных показателей цитолиза и холестаза при улучшении липидного профиля. Одновременно наблюдалось уменьшение выраженности или исчезновение боли в правом подреберье [8].

## 2. Комбинации с включением глицирризиновой кислоты

Как и ЭФЛ, ГК привлекает устойчивое внимание не только благодаря широкому спектру собственной биологической активности [9], но и не так давно обнаруженным свойствам биоэнхансера. По данным экспериментальных исследований, ГК способна

образовывать комплексы с гидрофобными лекарственными веществами, тем самым многократно увеличивая их растворимость и, как следствие, общую экспозицию и фармакологическую активность [10].

### 2.1. Глицирризиновая кислота + эссенциальные фосфолипиды

Согласно экспериментальным данным, ЭФЛ улучшают реологические свойства желчи [11], в то время как ГК вызывает снижение концентрации в ней липофильных ЖК [12], что в конечном итоге способствует разрешению внутривнутрипеченочного 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, наблюдаемого, в частности, у больных алкогольной болезнью печени (АБП), вносит ее противовоспалительное и антифибротическое действие, связанное со снижением сывороточных концентраций

фактора некроза опухоли-α (ФНО-α), интерлейкинов (ИЛ) 6 и 10 [13–15], угнетением пролиферации CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов и активацией литического комплекса системы комплемента [15].

Еще в доклинических исследованиях комбинация ГК + ЭФЛ оказалась более эффективной, чем ЭФЛ в качестве средства монотерапии [16]. Благодаря формированию смешанных мицелл в такой комбинации почти в два раза увеличивается биодоступность ГК, исходно достаточно низкая [2].

Клиническая эффективность комбинации ГК + ЭФЛ была изучена в многочисленных исследованиях. В рандомизированном КИ «ГЕПАРД» у больных с НАЖБП, получавших комбинацию ГК + ЭФЛ (внутривенно 5 мг/сут 3 р/нед в течение 2 нед, затем

перорально 70 мг 3 р/сут в течение 10 нед), статистически значимо снизились оценки по шкале фиброза при НАЖБП (NAFLD fibrosis score) (43% против 26% в группе плацебо) и повысились показатели качества жизни [17]. Кроме этого, на фоне лечения ГК + ЭФЛ, доля пациентов с положительной динамикой уровня адипонектина составила 57,9% против 10% в группе плацебо. В других работах применение этой комбинации также позволяло добиться уменьшения уровней лабораторных маркеров цитолиза и холестаза, а также выраженности фиброза (по данным эластографии) [18, 19].

В близком по дизайну рандомизированном исследовании «ЯГУАР» больные с алкогольной болезнью печени (АБП) получали 2 курса терапии, аналогичной описанной выше. Было отмечено достоверно более выраженное снижение активности печеночных трансаминаз и  $\gamma$ -глутамилтрансферазы (ГГТ) по сравнению с плацебо, уменьшение интегральных оценок по шкалам АктиТест и ФиброТест, а также нормализация жизненной активности и социального функционирования пациентов [20].

Комбинация ГК + ЭФЛ исследовалась при лекарственных поражениях печени (ЛПП), ассоци-

ированных с проведением противотуберкулезной полихимиотерапии (ПХТ). При добавлении данного препарата (в пересчете на ГК 400 мг 2 р/нед в/в + 210 мг/сут п/о 5 р/нед) к схеме ПХТ уже через 1 мес лечения наблюдалось значительное снижение активности аланиновой трансаминазы (АлАТ) [21]. В другом исследовании были зафиксированы не только нормализация биохимических показателей, включая активность антиоксидантных ферментов, но и меньшая частота возникновения тяжелых нежелательных реакций (включая гепатотоксические) на противотуберкулезные препараты по сравнению с группой, получавшей монотерапию ЭФЛ [22].

Эффективность комбинации ГК + ЭФЛ была продемонстрирована в когортном исследовании, включившем 65 пациентов с хроническим вирусным гепатитом С (ВГС) и инфекцией вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), получавших антиретровирусную терапию (в схемах не использовался невирапин). При применении комбинации (2 капс. 3 р/д в течение 3 мес) отмечались достоверно меньшие уровни печеночных трансаминаз, показателей холестаза, ОХС и глюкозы плазмы крови, а также меньшая частота развития симптомов гепатотоксичности [23].

## 2.2. Глицирризиновая кислота + урсодезоксихолевая кислота

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 [24, 25], что может усиливать антихолестатический эффект ГК. Оба соединения обладают выраженной противовоспалительной и антиапоптотической активностью, связанной с подавлением процессов, регулируемых ядерным фактором NF- $\kappa$ B и митоген-активируемыми протеинкиназами (МАРК) [15, 26], активности криопиринных инфламмасом [24] и продукции провоспалительных цитокинов [15, 27]. Кроме этого, посредством активации сигнальных путей Nrf2, как ГК, так и УДХК могут стимулировать экспрессию супероксиддисмутазы и оказывать положительное влияние на метаболизм глутатиона [24, 25].

У больных с хроническим ВГС сочетанное применение ГК (в/в 200 мг 3 р/нед) и УДХК (600 мг/сут) в течение 24 недель привело к более выраженному снижению активности печеночных трансаминаз по сравнению с монотерапией УДХК, а уменьшение уровня ГГТ наблюдалось только на фоне комбинированной терапии [28].

Фиксированная комбинация ГК + УДХК изучалась преимущественно у пациентов с билиарной патологией. Ее использование в течение 3 месяцев у больных функциональными расстройствами желчевыводящих путей с билиарным сладжем на фоне НАЖБП не только положительно влияло на общее состояние билиарной системы, но и приводило к более выраженному снижению уровней трансаминаз по сравнению с монотерапией УДХК [29], что, вероятно, объясняется взаимным потенцированием противовоспалительного, антихолестатического и холеретического эффектов двух компонентов.

## 2.3. Глицирризиновая кислота + эссенциальные фосфолипиды + урсодезоксихолевая кислота

Совместное применение фиксированной комбинации ГК + ЭФЛ с препаратом УДХК оказалось эффективным при ЛПП, в частности, связанных с приемом паклитаксела, доцетаксела, оксалиплатина, трастузумаба, доксорубина, циклофосфида и других антинеопластических средств. Использование инициальной терапии

с ежедневным внутривенным введением ГК и ЭФЛ в течение 2 нед с последующим переходом на поддерживающее применение 3 р/нед в течение 6–9 мес с добавлением УДХК (250 мг п/о 3 р/сут) позволило уменьшить или предотвратить поражение печени и вести лечение противоопухолевыми препаратами без перерыва [30].

## 2.4. Глицирризиновая кислота + силимарин

Силимарин и ГК, а также 18 $\alpha$ -глицирретининовая кислота (агликон ГК) демонстрируют способность индуцировать экспрессию фактора Nrf2 *in vitro* и *in vivo*, что, вероятно, может обуславливать их синергичное взаимодействие и увеличение антиоксидантного, противовоспалительного,

антиапоптотического и антицитолитического эффектов [31, 32]. Экспериментальные данные свидетельствуют, что совместное применение этих соединений обеспечивает дополнительное повышение уровня восстановленного глутатиона в печени, активности супероксиддисмутазы и каталазы

[33]. За счет увеличения активности деацетилазы сиртуина-1 (SIRT1) [34] силимарин и входящий в его состав силибинин могут потенцировать стимуляцию аутофагии и ингибирование апоптоза

клеток печени, наблюдаемые при применении ГК и ее агликона [35, 36]. Тем не менее, на настоящий момент эффективность комбинации силимарин + ГК не оценена в сравнительных КИ.

### 3. Комбинации с включением урсодезоксихолевой кислоты

УДХК является одним из наиболее часто используемых препаратов при заболеваниях печени. Ее эффективность при холестатических поражениях печени не вызывает сомнений [37], в то время как применение при нехолестатических заболеваниях органа нуждается в дополнительном изучении [38]. Тем не менее, благодаря наличию многочисленных плейотропных эффектов УДХК традиционно

рекомендуется отечественными специалистами к применению при ряде заболеваний печени, таких как НАЖБП [39, 40], в то время как зарубежные руководства воздерживаются от такой рекомендации [41, 42]. Возможным направлением повышения эффективности УДХК может быть ее комбинирование с другими гепатотропными средствами.

#### 3.1. Урсодезоксихолевая кислота + витамин Е

Установлено, что УДХК и витамин Е ( $\alpha$ -токоферол) обладают сонаправленным противовоспалительным действием за счет подавления ядерной транслокации NF- $\kappa$ B, что уменьшает экспрессию циклооксигеназы-2 и провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8) [27, 43]. Общими мишенями для УДХК и витамина Е являются антионкоген p53, его эффектор Вах и каспазы-3, -8 и -9, что позволяет предположить усиление их антиапоптоического, а также потенциального антинеопластического действия при совместном использовании [43, 44, 45]. Выраженные антиоксидантные свойства витамина Е могут быть дополнены способностью УДХК поддерживать целостность митохондриальных мембран, тем самым предупреждая развитие митохондриальной дисфункции [43, 46].

В сравнительном исследовании у больных с НАСГ добавление к УДХК (12–15 мг/кг/сут) витамина Е (800 МЕ/сут) в течение 2 лет позволило статистически значимо увеличить средний уровень адипонектина в крови, что коррелировало с уменьшением выраженности стеатоза печени [47].

#### 3.2. Урсодезоксихолевая кислота + силибинин

Основным механизмом, лежащим в основе антихолестатической, противовоспалительной и антиоксидантной активности как УДХК, так и препаратов расторопши, является активация сигнальных путей Nrf2 и репрессия фактора NF- $\kappa$ B [24, 31]. Влияние двух соединений на транскрипционную активность p53 и индуцируемые им процессы аутофагии и апоптоза, напротив, может быть противоположным [44, 51, 52]. Исследования на животных с экс-

периментальным холестаозом продемонстрировали примерно одинаковый противовоспалительный и антипролиферативный эффекты УДХК, силибинина и их комбинации, однако влияние на активность печеночных трансаминаз было наиболее выражено при комбинированной фармакотерапии [53]. При АБП добавление к УДХК (450 мг/сут) силибинина (400 мг/сут) увеличивало степень снижения уровней гепатоспецифичных ферментов [54].

В идентичном по дизайну исследовании анализ повторных биопсий показал, что только на фоне комбинированной терапии происходило уменьшение индекса гистологической активности с регрессией стеатоза печени. Кроме того, при использовании комбинации двух средств наблюдалось достоверное уменьшение активности АлАТ и аспарагиновой аминотрансферазы (АсАТ), в то время как на монотерапии УДХК – только АлАТ [48]. Длительное (4 года, диапазон: 1–12 лет) использование комбинации УДХК (в среднем 16,6 мг/кг/сут) и витамина Е (в среднем 555 МЕ/сут) у пациентов с НАСГ позволило достигнуть значимого снижения уровней АлАТ, АсАТ и ГГТ у 80%, 70% и 65% больных соответственно. Из 10 пациентов, которым была проведена парная биопсия печени, гистологическая картина улучшилась у семи и ухудшилась у одного. Частота развития побочных эффектов, потребовавших отмены препаратов, составила 5% [49]. В то же время комбинация УДХК и витамина Е оказалась малоэффективной в профилактике лекарственной гепатотоксичности у детей с лимфобластным лейкозом, получавших метотрексат [50].

#### 3.3. Урсодезоксихолевая кислота + эссенциальные фосфолипиды

УДХК + ЭФЛ теоретически представляется интересной комбинацией, позволяющей потенцировать эффект обоих препаратов. В доклинических исследованиях конъюгированное соединение, представляющее собой амид УДХК и лизофосфатидилэтаноламина, продемонстрировало способность увеличивать синтез фосфатидилхолина в гепатоцитах, стимулировать их рост, ингибировать ФНО- $\alpha$ -индуцированный апоптоз, ограничивать повреждающее действие свободных жирных кислот

на паренхиматозные клетки печени и подавлять фиброгенез [55–57].

Клинически такая комбинация оценивалась только при холестазе беременных и оказалась более эффективна, чем монотерапия каждым из средств, что позволило сделать вывод о целесообразности ее назначения, особенно в случае раннего начала и/или тяжелого течения патологии [58]. Это дает возможность рассматривать комбинацию УДХК + ЭФЛ как потенциально интересную для дальнейшего изучения.

### 3.4. Урсодезоксихолевая кислота + адеметионин

Такая комбинация обладает несомненным антихолестатическим потенциалом, который обусловлен, главным образом, сонаправленным влиянием УДХК и САМе на скорость биотрансформации и эффлюкса ЖК, а также активность антиоксидантных систем клетки [24, 59]. Антинеопластический эффект обоих соединений, предположительно, может быть связан с предупреждением митохондриальной дисфункции и косвенной индукцией каспаз [26, 60].

Как и предыдущая комбинация, УДХК + САМе изучалась прежде всего при холестазах беременных. По сравнению с монотерапией УДХК, совместное применение УДХК (600 мг/сут) и САМе (500 мг/сут в/в) в течение 20 дней более эффективно уменьшало зуд и уровень общего билирубина, а по сравнению с монотерапией САМе – снижало концентрации ЖК и активность щелочной фосфатазы (ЩФ) [61]. В другой работе был описан небольшой синергичный эффект в виде более быстрого снижения уровней ЖК и трансаминаз по сравнению с монотерапией УДХК [62]. Однако в исследовании Zhang et al. комбинированная терапия практически не отличалась по эффективности от монотерапии УДХК [63].

Тем не менее, два метаанализа проведенных исследований позволили установить, что комбинированная терапия при холестазах беременных

достоверно снижает уровни общего билирубина и АсАТ, а также частоту преждевременных родов и кесаревых сечений в сравнении с применяемыми отдельно УДХК или САМе [64, 65]. Это позволило рекомендовать использование комбинации УДХК + САМе у беременных с признаками внутрипеченочного холестаза при неэффективности УДХК в стандартных дозах [66].

У пациентов с первичным билиарным холангитом (ПБХ) на доцирротической стадии добавление САМе (1200 мг/сут) к стандартному лечению УДХК (13–15 мг/кг/д) в течение 6 мес позволило достичь значительного снижения уровней АлАТ, ГГТ и ОХС. Кроме того, наблюдалось уменьшение утомляемости и выраженности зуда (по опроснику РВС-40), а также тревожности (по опроснику STAI 2) [67]. Аналогичные данные были ранее получены в отечественных работах, когда добавление САМе к базисной терапии УДХК приводило к уменьшению слабости у больных ПБХ [68, 69]. Большое значение имеет длительность проводимого лечения, так как краткосрочные курсы комбинированной терапии не обеспечивают достаточного улучшения лабораторных показателей [70].

Комбинация УДХК + САМе также может быть использована при лекарственных поражениях печени, связанных с проведением ПХТ злокачественных новообразований [71].

### 3.5. Урсодезоксихолевая кислота + тиоктовая кислота

Добавление тиоктовой (липоевой) кислоты (ТК) к УДХК может повышать ее антиоксидантный, противовоспалительный и антифибротический потенциал благодаря активному участию ТК в нейтрализации активных форм кислорода [72], уменьшению продукции NO и ФНО- $\alpha$  клетками Купфера [73], а также ингибированию сигнальных путей трансформирующего фактора роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) [74].

В контролируемом КИ у больных НАЖБП применение фиксированной комбинации УДХК (300 мг/сут) и ТК (400 мг/сут) в течение 12 мес превосходило монотерапию УДХК или ТК по влиянию на активность печеночных трансаминаз, ГГТ и выраженность фиброза печени [75].

## 4. Комбинации с включением извлечений из расторопши

Гепатопротекторной активностью обладают суммарные извлечения из расторопши пятнистой *Silybum marianum* (L.) Gaertn., а также их основной компонент силимарин. Силибинин является одним из флаволигнанных изомеров, входящих в состав силимарина, и традиционно рассматривается как перспективный кандидат для включения в схемы комбинированной гепатотропной терапии.

### 4.1. Силимарин + витамин Е

Силимарин и витамин Е обладают выраженной антиоксидантной активностью [34, 43], а также могут оказывать синергичное антицитолитическое, противовоспалительное и антифибротическое действие, связанное с угнетением сигнальных путей NF- $\kappa$ B и продукции провоспалительных цитокинов, подавлением проапоптогена p53 [43, 76] и предупреждением митохондриальной дисфункции [43, 46].

Комбинированное применение силимарина (1080 мг/сут) и витамина Е (72 мг/сут) при НАСГ в течение 3 мес приводило к более заметному снижению уровней печеночных трансаминаз, чем

в контрольной группе. Даже у тех пациентов, которые похудели менее чем на 5% от исходной массы, наблюдалось снижение уровня ГГТ и расчетных индексов фиброза, в то время как в контрольной группе этого не произошло [77]. В другом исследовании у пациентов с метаболическим синдромом и НАЖБП использование такой комбинации (силибинин 126 мг/сут +  $\alpha$ -токоферол 30 мг/сут) позволило достичь в опытной группе снижения уровня триглицеридов, уменьшения размеров печени и улучшения индексов стеатоза печени (HIS) и накопления продуктов липидов (LAP) [78].

### 4.2. Силибинин + эссенциальные фосфолипиды

Согласно данным доклинических исследований, в такой комбинации не только значительно

увеличивается биодоступность силибинина, но и обеспечивается взаимопотенцирование

антиоксидантного эффекта, достигается коррекция митохондриальной дисфункции при НАСГ, уменьшается выраженность поражения печени при амиодарон-индуцированном стеатозе [79–81]. Отмечается, что добавление фосфатидилхолина компенсирует нежелательный проапоптогенный эффект силибинина в условиях оксидативного стресса [80].

#### 4.3. Силибинин + эссенциальные фосфолипиды + витамин E

Экспериментальные исследования продемонстрировали наличие положительного влияния такой тройной комбинации на проявления митохондриальной дисфункции гепатоцитов, уменьшение цитолиза, подавление некровоспалительных и фибротических изменений в печени [83, 84].

У пациентов с ожирением и НАЖБП присоединение к изменению образа жизни (средиземноморская диета и физические нагрузки) терапии комбинацией силибинина (94 мг), фосфатидилхолина (194 мг) и  $\alpha$ -токоферола ацетата (30 мг), используемой 1 р/д в течение 6 мес, достоверно увеличивало снижение уровня инсулина и значений индекса НОМА [85]. Применение той же комбинации при НАЖБП с частотой приема 2 р/д на протяжении 12 мес позволило достичь нормализации массы тела у 15% больных (против 2,1% в контрольной группе), снижения активности АлАТ и ГГТ в плазме крови, уменьшения уровня инсулина и значений индекса НОМА, а также улучшения гистологической

У больных с АБП комбинация флаволигнанов расторопши (420 мг/сут) и ЭФЛ (1200 мг/сут) при применении в течение 3 нед в целом существенно не отличалась по эффективности от монотерапии ЭФЛ (1800 мг/сут), хотя скорость уменьшения симптомов заболевания и купирования цитолитического синдрома была несколько выше при применении комбинации [82].

картины печени по сравнению с контрольной группой [86]. Схожие данные были получены и при применении комбинации 4 р/д в течение 12 мес [87]. Тем не менее, последующий метаанализ подтвердил способность этой комбинации уменьшать активность только ГГТ, но не печеночных трансаминаз [88].

У пациентов с ХВГС и НАЖБП добавление комбинации силибинин + ЭФЛ + витамин E к модификации образа жизни оказывало позитивное влияние на уровни маркеров фиброгенеза [86, 89]. Влияние на показатели инсулинорезистентности, по-видимому, является характерным эффектом данной комбинации, так как даже у больных с инфекцией вирусом гепатита С, как и в других исследованиях, наряду с уменьшением уровней трансаминаз, ГГТ и ОХС было продемонстрировано достоверное положительное влияние на плазменные концентрации глюкозы и инсулина, а также значения индекса НОМА [90].

#### 4.4. Силибинин + эссенциальные фосфолипиды + витамин D + витамин E

По данным исследований *in vitro*, биологически активные формы витамина D подавляют эффекторные функции активированных макрофагов и продукцию ими хемоаттрактантов, интерлейкинов (ИЛ) и фибронектина путем репрессии фактора NF- $\kappa$ B [91] и p38-MAPK [92], а также уменьшают выраженность стресса эндоплазматического ретикулаума [93]. Кроме этого, дефицит витамина D выявляется у подавляющего большинства пациентов с хроническими заболеваниями печени и ассоциирован с множеством осложнений, в число которых входят повышение общей и сердечно-сосудистой смертности, частоты бактериальных инфекций, выраженности фиброза печени и развития портальной гипертензии [94].

#### 4.5. Силибинин + адеметионин

В исследовании *in vitro* было показано, что такая комбинация может приводить к эффективному снижению окислительного стресса в гепатоцитах и подавлению воспалительных реакций через воздействие на разные сигнальные пути факторов NF- $\kappa$ B и Nrf2 [96]. В небольшом пилотном КИ у пациен-

У больных с НАЖБП прием фиксированной комбинации, включающей 303 мг силибинин-фосфолипидного комплекса с содержанием силибинина не менее 100 мг, 10 мг витамина D и 15 мг витамина E 2 р/д на протяжении 6 мес приводил к достоверному уменьшению уровней АлАТ, ГГТ, С-реактивного белка, ФНО- $\alpha$ , инсулина и значений индекса НОМА, а также снижению выраженности стеатоза печени и эндотелиальной дисфункции [95]. Тем не менее, сложно сказать, насколько значимое влияние на фармакологический эффект такой комбинации оказывают добавленные витамины в столь низких дозировках; так, количество витамина E в препарате было очень мало и обеспечивало лишь стабильность компонентов при хранении [95].

тов с НАЖБП прием в течение 12 мес комбинации силимарина (140 мг/сут) и SAMe (200 мг/сут) без модификации диеты и физической активности приводил к минимальному, но значимому снижению уровней ОХС, АлАТ, ЩФ, инсулина и значений индекса НОМА на фоне регрессии стеатоза печени [97].

#### 4.6. Силимарин + тиоктовая кислота + аскорбиновая кислота

Как и ТК, аскорбиновая кислота потенциально может увеличивать антиоксидантную и противовоспалительную активность силимарина; показано, что прием аскорбиновой кислоты способствует уменьшению уровней С-реактивного белка, ИЛ-6 и глюкозы в плазме крови у пациентов с сахарным диабетом и/или артериальной гипертензией [98].

Эффективность такой тройной комбинации была оценена в доклиническом исследовании на модели парацетамолового повреждения печени у крыс. Было установлено, что по влиянию на уровни трансаминаз, супероксиддисмутазы и малонового диальдегида как монопрепараты, так и их комбинация превосходят контроль, но не различаются между собой. При этом комбинация

равноэффективно с силимарином увеличивала выживаемость гепатоцитов в тестах *in vitro*, что

говорит об определяющем влиянии именно этого компонента в использованной схеме [99].

#### 4.7. Силимарин + лактулоза

Синтетический невсасывающийся дисахарид лактулоза является не только пребиотическим, детоксицирующим и осмотическим слабительным средством, но и проявляет противовоспалительную активность, способствуя уменьшению системной экспрессии ИЛ-17а, ФНО- $\alpha$  и Toll-подобных рецепторов-4, а также активации сигнального пути Nrf2 [100]. Наличие у лактулозы собственной противовоспалительной и антифибротической активности было подтверждено в условиях поражения печени метотрексатом у крыс [101].

Экспериментальное исследование показало, что силимарин, лактулоза и их комбинация приблизительно равноэффективно уменьшают выраженность некровоспалительных изменений в печени, уровень малонового диальдегида, печеночных трансаминаз и ЩФ у крыс с тиаоацетамид-индуцированным циррозом печени [102]. Комбинация силимарина с лактулозой, но не сам силимарин в аналогичных условиях, способствовала восстановлению когнитивных и мнестических функций у животных [103].

#### 4.8. Силимарин + поликомпонентный пробиотик

В исследовании на крысах с фиброзом печени, индуцированным тиаоацетамидом, смесь бактерий родов *Lactobacillus* и *Weissella* практически не уступала силимарину по величине снижения активности АлАТ, АсАТ и ЩФ, а также степени нормализации уровней маркеров воспаления и фиброза печени [104]. Комбинация силимарин + поликомпонентный

пробиотик, в числе прочих также содержащий лактобациллы, в экспериментальной работе обладала более выраженным антиоксидантным, противовоспалительным, антифибротическим и антиапоптотическим действием, чем силимарин или пробиотик по отдельности [105]. Клиническая значимость этих эффектов в настоящее время не оценена.

#### 4.9. Силимарин + полиненасыщенные жирные кислоты

Предположительно,  $\omega$ -3-полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) могут обладать синергичным с силимарином действием, направленным преимущественно на уменьшение продукции провоспалительных цитокинов-производных арахидоновой кислоты, а также нейтрализацию активных форм кислорода и стимуляцию регенераторных процессов [106]. В исследовании на

животных с метаболическим синдромом такая комбинация значительно более эффективно по сравнению с контролем и монотерапией ПНЖК уменьшала содержание ОХС, ТАГ и свободных высших жирных кислот в плазме крови, накопление ТАГ в периферических мышцах, а также увеличивала уровень восстановленного глутатиона в печени [107].

#### 4.10. Силимарин + экстракты других растений

С учетом достаточно низкого содержания силибинина, этим комбинациям в большей степени присуще холеретическое, нежели истинное гепатопротекторное действие. Исследования их эффективности также проводились преимущественно при билиарной патологии.

Хорошо известен комбинированный препарат, содержащий сухие экстракты плодов расторопши пятнистой (в 1 капс. 50 мг силимарина, в т.ч. не менее 22 мг силибинина) и травы дымянки лекарственной *Fumaria officinalis* L. Виды рода дымянка содержат изохинолиновые алкалоиды протопин, аллокриптин и фумарин, фумаровую кислоту, дубильные вещества, смолы, витамины С и К. Протопин уменьшал проявления гепатотоксичности тетрахлорметана [108] и симвастина у грызунов [109]. Аллокриптопин оказывал антицитолитическое и антифибротическое действие на моделях тетрахлорметан-алкогольного фиброза печени у крыс и шистосомоза у мышей [110]. Суммарный препарат *F. officinalis* был сопоставим с силимарином по выраженности антицитолитического, антихолестатического и противовоспалительного эффектов в условиях экспериментального НАСГ у крыс [111]. Фумарин нормализует моторно-эвакуационную функцию желчевыводящих путей и тонус сфинктера Одди, оказывая спазмолитический и холекинетикический эффекты [112].

Эффективность этой комбинации оценена в открытых нерандомизированных неконтролируемых КИ. У пациентов с НАЖБП при ее приеме в течение 12 нед наряду с улучшением моторной функции желчного пузыря, влиянием на болевой и диспепсический синдромы отмечалась положительная динамика лабораторных показателей [113]. В другой работе при НАСГ наряду с позитивным влиянием на симптомы поражения и функцию желчного пузыря отмечена нормализация уровней трансаминаз, ГГТ, общего билирубина, а также в 30% случаев – уменьшение спленомегалии, в 8% – выраженности жировой инфильтрации печени [114].

Существует комбинированный фитопрепарат, содержащий сухие экстракты плодов расторопши пятнистой, цветков пижмы обыкновенной *Tanacetum vulgare* L., листьев березы повислой *Betula pendula* Roth. и пушистой *B. pubescens* Ehrh. и травы зверобоя продырявленного *Hypericum perforatum* L. На животных моделях патологий печени препараты пижмы оказывали антицитолитический, антихолестатический, холеретический, антиоксидантный, гипогликемизирующий и гиполипидемический эффекты [115]. Экстракты зверобоя обладали антицитолитическим, противовоспалительным и антиоксидантным действием в условиях экспериментальных поражений печени, вызванных тетрахлорметаном, парацетамолом, оланзапином и ишемией/реперфузией органа [116–119].



У крыс с тетрахлорметан-индуцированным гепатитом наблюдался умеренный синергизм экстракта *H. perforatum* и силимарина [120]. Бетулин, содержащийся в различных извлечениях из растений рода *Betula*, уменьшал токсичность этанола для звездчатых клеток печени линии LX-2 *in vitro* и оказывал антицитолитический и гипотриглицеридемический эффекты у мышей путем активации сигнальных путей SIRT1, SREBP-1 и AMPK [121]. Бетулиновая кислота обладает выраженным антиоксидантным и антицитолитическим действием

и в эксперименте на мышах предупреждала развитие АБП [122]. *In vitro* на клетках линий HSC-T6 и V79-4 была продемонстрирована антиоксидантная, антифиброгическая и антипролиферативная активность спиртовых экстрактов березы плосколистной *B. platyphylla* [123, 124].

В небольшом КИ у пациентов с хроническим холециститом, 52% которых имели НАЖБП, данная комбинация позитивно влияла на уровни печеночных трансаминаз, ГГТ, ЩФ, общего билирубина и липопротеинов низкой плотности [125].

## 5. Другие комбинации

### 5.1. Янтарная кислота + инозин + меглюмин + метионин + никотинамид

Янтарная кислота обладает антиоксидантной и метаболической активностью за счет участия в реакциях цикла трикарбоновых кислот и электронтранспортной цепи (ЭТЦ), осуществления сопряжения окисления и фосфорилирования, агонизма к сукцинатным рецепторам SUCNR1 и стабилизации транскрипционного фактора, индуцируемого гипоксией (HIF) [126]. Инозин играет роль структурного предшественника макроэргических соединений, пуриновых нуклеотидов и нуклеиновых кислот и оказывает системное противовоспалительное действие путем модуляции активности фактора NF-κB [127]. Никотинамид играет роль кофермента NAD-зависимых ферментных систем, акцептора и переносчика протонов в ЭТЦ, тем самым косвенно стимулируя процессы клеточного дыхания, энергопродукции, клеточной регенерации, биосинтеза и обмена белков, углеводов и липидов [128].

Данная фиксированная комбинация хорошо зарекомендовала себя при острых поражениях печени (лекарственных, алкогольных) или как средство инициальной терапии при ряде заболеваний печени [39, 129, 130]. Основной точкой приложения препарата является митохондриальная дисфункция, развивающаяся в гепатоцитах как универсальный патогенетический механизм поражения паренхиматозных клеток печени [131,

132]. Ввиду комплексности препарата, проведение сравнительных исследований с включением схем терапии отдельными его компонентами представляется нецелесообразным.

Заметим также, что в последние годы проводится активное изучение комбинаций новых и экспериментальных препаратов (например, агонистов фарнезоидных рецепторов) с различными средствами метаболической направленности при НАЖБП [106, 132], однако окончательные результаты этих исследований остаются впереди.

Наиболее изученные и часто применяемые сочетания гепатотропных препаратов отображены графически на рисунке; данные по клинической эффективности и спектру возможностей применения этих комбинаций обобщены в таблицах 1 и 2.

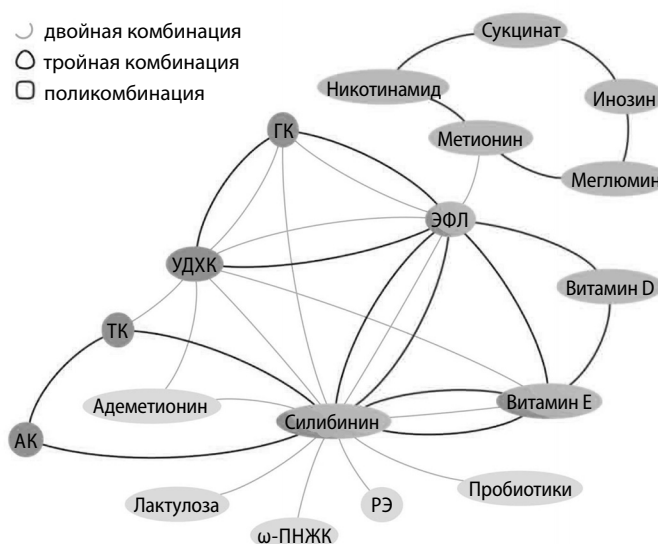
В заключение скажем, что грамотное одновременное использование гепатопротективных препаратов и применение фиксированных комбинаций позволяет добиться большего клинического эффекта, а также расширить спектр показаний к применению отдельных средств. Несомненно, для формирования оптимальных рекомендаций по применению различных гепатотропных комбинированных препаратов требуется проведение дальнейших клинических исследований их эффективности при различных нозологических формах.

Рисунок.

Наиболее изученные и широко применяемые комбинации гепатопротективных препаратов. Граф создан в системе управления базами данных Neo4j 4.4.4, визуализирован на платформе CytoScape 3.9.1 с использованием плагина cyNeo4j 1.2 [133, 134]. ГК – глицирризиновая кислота; УДХК – урсодезоксихолевая кислота; ТК – тиоктовая кислота; АК – аскорбиновая кислота; ЭФЛ – эссенциальные фосфолипиды; ω-ПНЖК – ω-полиненасыщенные жирные кислоты; РЭ – растительные экстракты.

Figure.

Most studied and widely used hepatoprotective drug combinations. Graph created in Neo4j 4.4.4 and visualized in CytoScape 3.9.1 using the cyNeo4j 1.2 app [133, 134]. GA – glycyrrhizinic acid; UDCA – ursodeoxycholic acid; TA – thioctic acid; AA – ascorbic acid; SAME – S-adenosylmethionine; EPL – essential phospholipids; ω-PUFA – ω-polyunsaturated fatty acids; PE – plant extracts.



**Таблица 1.**  
Основные комбинации гепатопротективных средств, изучавшиеся в клинических исследованиях при заболеваниях печени

Комбинация	Нозологические формы				
	НАЖБП	АБП	ЛПП	ХБ	ПБХ
ГК + ЭФЛ	+	+	+		
ГК + УДХК	+				
ГК + ЭФЛ + УДХК			+		
ЭФЛ + метионин	+				
УДХК + витамин Е	+				
УДХК + ЭФЛ				+	
УДХК + SAmе				+	+
УДХК + тиоктовая кислота	+				
Силибинин + α-ТФ	+				
Силибинин + ЭФЛ		+			
Силибинин + ЭФЛ + α-ТФ	+				
Силибинин + ЭФЛ + α-ТФ + витамин D	+				
Янтарная кислота + инозин + меглюмин + метионин + никотинамид		+	+		

**Примечание:**

НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени, АБП – алкогольная болезнь печени, ЛПП – лекарственные поражения печени, ХБ – холестаз беременных, ПБХ – первичный билиарный холангит, ГК – глицирризиновая кислота, ЭФЛ – эссенциальные фосфолипиды, УДХК – урсодезоксихолевая кислота, SAmе – адеметионин, α-ТФ – α-токоферол.

**Таблица 2.**  
Эффективность комбинаций гепатопротективных средств

Компонент	СИЛ	ЭФЛ	α-ТФ	SAmе	ГК	ТК	ЛК	МЕТ
α-ТФ		++						
СИЛ		+	+	+	+	±*	±*	
ЭФЛ	+				++			+
УДХК	+	+	++	+	+	+		
ПНЖК	+							

**Примечание:**

СИЛ – силибинин; ЭФЛ – эссенциальные фосфолипиды; α-ТФ – α-токоферол; SAmе – адеметионин; ГК – глицирризиновая кислота; ТК – тиоктовая кислота; ЛК – лактулоза; МЕТ – метионин; УДХК – урсодезоксихолевая кислота; ПНЖК – ω-3-полиненасыщенные жирные кислоты. + – комбинация влияет только на биохимические маркеры заболевания; ++ – комбинация влияет на биохимические и морфологические маркеры заболевания; ± – комбинация не превосходит эффект монопрепаратов; \* – по данным доклинических исследований.

## Литература | References

- Fong S.Y., Brandl M., Bauer-Brandl A. Phospholipid-based solid drug formulations for oral bioavailability enhancement: A meta-analysis. *Eur J Pharm Sci.* 2015;80:89–110. doi:10.1016/j.ejps.2015.08.005
- Medvedeva N.V., Prozorovskiy V. N., Ignatov D. V., et al. *Biomed Khim.* 2015;61(2):219–230. (In Russ.) doi:10.18097/PBMC20156102219  
Медведева Н. В., Прозоровский В. Н., Игнатов Д. В. и др. Лекарственные препараты и транспортные наносистемы на основе растительных фосфолипидов. *Биомедицинская химия.* 2015;61(2):219–230. doi:10.18097/PBMC20156102219
- Okovityi S.V., Bolotova V. Ts., Anisimova N. A., et al. Prospects for using plant extracts to correct fat and carbohydrate metabolism disorders. *Pharmacy.* 2020;69(2):17–22. (In Russ.) doi:10/29296/25419218–2020–02–03  
Оковитый С. В., Болотова В. Ц., Анисимова Н. А. и др. Перспективы применения растительных извлечений для коррекции нарушений жирового и углеводного обмена. *Фармация.* 2020;69(2):17–22. doi:10/29296/25419218–2020–02–03
- 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
- Li Z., Wang F., Liang B., et al. Methionine metabolism in chronic liver diseases: an update on molecular mechanism and therapeutic implication. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):280. doi:10.1038/s41392–020–00349–7
- Fadieienko G.D., Kushnir I. E. Efficacy of the Eslidin in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Modern Gastroenterology.* 2015;(4):32–40. (In Ukr.)  
Фадеенко Г. Д., Кушнир И. Е. Эффективность препарата «Эслидин» у больных с неалкогольным стеатогепатитом. *Сучасна гастроентерологія.* 2015;(4):32–40.
- Tkach S.M., Dorofeyev A. E. Efficacy and safety of Eslidine in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Modern Gastroenterology.* 2016;3(89):91–95. (In Russ.)  
Ткач С. М., Дорофеев А. Э. Эффективность и безопасность препарата «Эслидин» при неалкогольной жировой болезни печени. *Сучасна гастроентерологія.* 2016;3(89):91–95.
- Ivashkin V.T., Maevskaya M. V., Shirokova E. N., Morozova M. A. Global Observation of Liver Disease treatment with Eslidin®, «GOLD». *RMJ.* 2015;(21):1272–1277. (In Russ.)  
Ивашкин В. Т., Маевская М. В., Широкова Е. Н., Морозова М. А. Опыт применения препарата Эслидин у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени в практике врача амбулаторного

- звена (Global Observation of Liver Disease treatment with Eslidin®, «GOLD»). *PMЖ*. 2015;(21):1272–1277.
9. 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
  10. 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
  11. 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
  12. 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
  13. Nikitin I.G., Bajkova I. E., Kisliakov V. A., et al. Dynamics of Proinflammatory Cytokines in Patients with Alcoholic Liver Disease during Treatment with Phosphogliv. *Lechebnoe Delo*. 2009;(3):66–74. (In Russ.)  
Никитин И. Г., Байкова И. Е., Кисляков В. А. и др. Динамика провоспалительных цитокинов у пациентов с алкогольной болезнью печени на фоне лечения Фосфогливом. *Лечебное дело*. 2009;(3):66–74.
  14. Mekhtiev S. N. Perspectives for complex therapy of patients with advanced fibrosis due to alcoholic liver disease. *Effektivnaya Farmakoterapiya*. 2011;(2):15–22. (In Russ.)  
Мехтиев С. Н. Перспективы комплексной терапии больных алкогольной болезнью печени с выраженными стадиями фиброза. *Эффективная фармакотерапия*. 2011;(2):15–22.
  15. Li J.Y., Cao H. Y., 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
  16. Ipatova O.M., Torkhovskaia T. I., Kniazhev V. A., et al. Use of a novel hepato-protective preparation “Phosphogliv” for inhibition of development of chronic hepatitis in rats. *Vopr Med Khim*. 1998;44(6):537–543. (In Russ.)  
Ипатова О. М., Торховская Т. И., Княжев В. А. и др. Торможение с помощью нового гепатопротекторного препарата «Фосфоглив» развития хронического гепатита у крыс. *Вопросы Медицинской Химии*. 1998;44(6):537–542.
  17. 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.) doi:10.22416/1382–4376–2017–27–2–34–43  
Ивашкин В. Т., Бакулин И. Г., Богомолов П. О. и др. Результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого 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. *Российский Журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии*. 2017;27(2):34–43.
  18. Vyuchnova Ye.S., Mayev I. V., Babina S. M. Efficacy of essential phospholipids in treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Klinicheskie Perspektivy Gastroenterologii, Gepatologii*. 2010;(3):3–11. (In Russ.)  
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.
  19. Moiseyenko V.O., Manzhaliy E. G. Possibilities of the use of Phosphogliv preparation in the treatment of steatohepatitis with concomitant chronic colitis. *Modern Gastroenterology*. 2014;2(76):107–115. (In Russ.)  
Мойсеенко В. А., Манжалий Э. Г. Возможности применения препарата «Фосфоглив» в лечении стеатогепатита с сопутствующим хроническим колитом. *Сучасна Гастроентерологія*. 2014;2(76):107–115.
  20. 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  
Бакулин И. Г., Бохан Н. А., Богомолов П. О. и др. Результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого 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. *Российский Журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии*. 2017;27(3):57–68.
  21. Novikova T.I., Novikov V. S. Experience of “Phosphogliv” use for the treatment of liver injury associated with lung chemotherapy. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2011;(5):76. (In Russ.)  
Новикова Т. И., Новиков В. С. Опыт применения препарата «ФОСФОГЛИВ» в терапии поражения печени на фоне химиотерапии легких. *Туберкулез и болезни легких*. 2011;(5):76.
  22. Shovkun L. A., Kudlay D. A., Nikolenko N. Yu. Accompanying and prevention therapy of undesirable reactions in patients with pulmonary tuberculosis. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2019;(27):12–18. (In Russ.)  
Шовкун Л. А., Кудлай Д. А., Николенко Н. Ю. и др. Терапия сопровождения и предупреждения нежелательных реакций у больных туберкулезом легких. *Эффективная Фармакотерапия*. 2019;(27):12–18.
  23. Bayjanov A. K. Protective efficiency of “Phosphogliv” at high active antiretroviral therapy in patients with HIV-infection, associated with chronic viral hepatitis C. *European Sciences Review*. 2016;(3–4):67–69.
  24. 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
  25. Abo El-Magd N.F., El-Mesery M., El-Karef A., El-Shishtawy M. M. Glycyrrhizin ameliorates high fat di-

- et-induced obesity in rats by activating Nrf2 pathway. *Life Sci.* 2018;193:159–170. doi:10.1016/j.lfs.2017.11.005
26. Amaral J.D., Viana R. J., Ramalho R. M., et al. Bile acids: regulation of apoptosis by ursodeoxycholic acid. *J Lipid Res.* 2009;50(9):1721–1734. doi:10.1194/jlr.R900011-JLR200
  27. 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
  28. 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.
  29. Mekhtiev S.N., Mekhtieva O. A., Ibragimova Z. M. Functional gall-bladder disorders and non-alcoholic fatty liver disease: clinical features and new approaches to therapy. *Medical Council.* 2020;(15):54–64. (In Russ.) doi:10.21518/2079–701X-2020–15–54–64  
Мехтиев С. Н., Мехтиева О. А., Ибрагимова З. М. Функциональные расстройства желчного пузыря и неалкогольная жировая болезнь печени: клинические особенности и новые подходы к терапии. *Медицинский совет.* 2020;(15):54–64. doi:10.21518/2079–701X-2020–15–54–64
  30. Alyeva A.A., Nikitin I. G., Arkhipov A. V. The treatment of acute chemotherapy-induced liver injury in women with breast cancer. *Lechebnoe Delo.* 2018;(2):74–84. (In Russ.)  
Альева А. А., Никитин И. Г., Архипов А. В. Сопроводительная терапия остро лекарственного повреждения печени на фоне химиотерапевтического лечения у пациенток с раком молочной железы. *Лечебное дело.* 2018;(2):74–84.
  31. Jin J., Xiong T., Hou X., et al. Role of Nrf2 activation and NF- $\kappa$ B inhibition in valproic acid induced hepatotoxicity and in diammonium glycyrrhizinate induced protection in mice. *Food Chem Toxicol.* 2014;73:95–104. doi:10.1016/j.fct.2014.08.009
  32. Vargas-Mendoza N., Morales-González Á., Morales-Martínez M., et al. Flavolignans from Silymarin as Nrf2 Bioactivators and Their Therapeutic Applications. *Biomedicines.* 2020;8(5):122. doi:10.3390/biomedicines8050122
  33. Rasool M., Iqbal J., Malik A., et al. Hepatoprotective effects of Silybum marianum (Silymarin) and Glycyrrhiza glabra (Glycyrrhizin) in combination: a possible synergy. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2014;2014:641597. doi:10.1155/2014/641597
  34. Surai P. F. Silymarin as a Natural Antioxidant: An Overview of the Current Evidence and Perspectives. *Antioxidants (Basel).* 2015;4(1):204–247. doi:10.3390/antiox4010204
  35. Tang Z.H., Li T., Chang L. L., et al. Glycyrrhetic Acid triggers a protective autophagy by activation of extracellular regulated protein kinases in hepatocellular carcinoma cells. *J Agric Food Chem.* 2014;62(49):11910–11916. doi:10.1021/jf503968k
  36. 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
  37. Beuers U., Trauner M., Jansen P., Poupon R. New paradigms in the treatment of hepatic cholestasis: from UDCA to FXR, PXR and beyond. *J Hepatol.* 2015;62(1 Suppl): S25–37. doi:10.1016/j.jhep.2015.02.023
  38. Reardon J., Hussaini T., Alshafiq M., et al. Ursodeoxycholic acid in treatment of non-cholestatic liver diseases: a systematic review. *J Clin Transl Hepatol.* 2016;4(3):192–205. doi:10.14218/JCTH.2016.00023
  39. Lazebnik L.B., Golovanova E. V., Tarasova L. V., et al. Adult Alcoholic Liver Disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2020;174(2):4–28. (In Russ.) doi:10.31146/1682–8658-ecg-174–2–4–28  
Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Еремина Е. Ю. и др. Алкогольная болезнь печени (АБП) у взрослых. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2020;174(2):4–28. doi:10.31146/1682–8658-ecg-174–2–4–28
  40. Lazebnik L.B., Golovanova E. V., Turkina S. V., et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnostics, treatment. Guidelines for therapists, third version. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2021;1(1):4–52. (In Russ.) doi:10.31146/1682–8658-ecg-185–1–4–52  
Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Туркина С. В. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2021;1(1):4–52. doi:10.31146/1682–8658-ecg-185–1–4–52
  41. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016;64(6):1388–402. doi:10.1016/j.jhep.2015.11.004
  42. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E., et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018;67(1):328–357. doi:10.1002/hep.29367
  43. Perumpail B.J., Li A. A., John N., et al. The Role of Vitamin E in the Treatment of NAFLD. *Diseases.* 2018;6(4):86. Published 2018 Sep 24. doi:10.3390/diseases6040086
  44. Amaral J.D., Castro R. E., Solá S., Steer C. J., Rodrigues C. M. p53 is a key molecular target of ursodeoxycholic acid in regulating apoptosis. *J Biol Chem.* 2007;282(47):34250–34259. doi:10.1074/jbc.M704075200
  45. Tsagarakis N.J., Drygiannakis I., Batistakis A. G., et al. A concentration-dependent effect of ursodeoxycholate on apoptosis and caspases activities of HepG2 hepatocellular carcinoma cells. *Eur J Pharmacol.* 2010;640(1–3):1–7. doi:10.1016/j.ejphar.2010.04.023
  46. Rodrigues C.M., Fan G., Wong P. Y., et al. Ursodeoxycholic acid may inhibit deoxycholic acid-induced apoptosis by modulating mitochondrial transmembrane potential and reactive oxygen species production. *Mol Med.* 1998;4(3):165–178.
  47. Balmer M.L., Siegrist K., Zimmermann A., Dufour J.F. Effects of ursodeoxycholic acid in combination with vitamin E on adipokines and apoptosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Int.* 2009;29(8):1184–1188. doi:10.1111/j.1478–3231.2009.02037.x
  48. Dufour J.F., Oneta C. M., Gonvers J. J., et al. Randomized, placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin E in nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4(12):1537–43. doi:10.1016/j.cgh.2006.09.025

49. Pietu F., Guillaud O., Walter T., et al. Ursodeoxycholic acid with vitamin E in patients with nonalcoholic steatohepatitis: long-term results. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2012;36(2):146–155. doi:10.1016/j.clinre.2011.10.011
50. Bordbar M., Shakibazad N., Fattahi M., et al. Effect of ursodeoxycholic acid and vitamin E in the prevention of liver injury from methotrexate in pediatric leukemia. *Turk J Gastroenterol.* 2018;29(2):203–209. doi:10.5152/tjg.2018.17521
51. Castro R.E., Ferreira D. M., Afonso M. B., et al. miR-34a/SIRT1/p53 is suppressed by ursodeoxycholic acid in the rat liver and activated by disease severity in human non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2013;58(1):119–125. doi:10.1016/j.jhep.2012.08.008
52. Katiyar S.K., Roy A. M., Baliga M. S. Silymarin induces apoptosis primarily through a p53-dependent pathway involving Bcl-2/Bax, cytochrome c release, and caspase activation. *Mol Cancer Ther.* 2005;4(2):207–216.
53. Alaca N., Ozbeyli D., Uslu S., et al. Treatment with milk thistle extract (*Silybum marianum*), ursodeoxycholic acid, or their combination attenuates cholestatic liver injury in rats: role of the hepatic stem cells. *Turk J Gastroenterol.* 2017;28(6):476–484. doi:10.5152/tjg.2017.16742
54. Bettini R., Gorini M. Use of ursodeoxycholic acid combined with silymarin in the treatment of chronic ethyltoxic hepatopathy. *Clin Ter.* 2002;153(5):305–307.
55. Chamulitrat W., Zhang W., Xu W., et al. Hepatoprotectant ursodeoxycholy lysophosphatidylethanolamide increasing phosphatidylcholine levels as a potential therapy of acute liver injury. *Front Physiol.* 2012;3:24. doi:10.3389/fphys.2012.00024
56. Pathil A., Liebisch G., Okun J. G., et al. Ursodeoxycholy lysophosphatidylethanolamide modifies aberrant lipid profiles in NAFLD. *Eur J Clin Invest.* 2015;45(9):925–931. doi:10.1111/eci.12486
57. Su J., Gan-Schreier H., Goeppert B., et al. Bivalent ligand UDCA-LPE inhibits pro-fibrogenic integrin signalling by inducing lipid raft-mediated internalization. *Int J Mol Sci.* 2018; 19(10): E3254. doi:10.3390/ijms19103254
58. Marciniak B., Kimber-Trojnar Z., Leszczynska-Gorzela B., et al. Treatment of obstetric cholestasis with polyunsaturated phosphatidylcholine and ursodeoxycholic acid. *Ginekol Pol.* 2011;82(1):26–31.
59. Mato J.M., Lu S.C. Role of S-adenosyl-L-methionine in liver health and injury. *Hepatology.* 2007;45(5):1306–1312. doi:10.1002/hep.21650
60. Lu S.C., Mato J.M. S-Adenosylmethionine in cell growth, apoptosis and liver cancer. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008;23(Suppl 1): S73–S77. doi:10.1111/j.1440–1746.2007.05289.x
61. Nicastrì P.L., Diaferia A., Tartagni M., et al. A randomised placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1998;105(11):1205–1207.
62. Binder T., Salaj P., Zima T., Vitek L. Randomized prospective comparative study of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Perinat Med.* 2006;34(5):383–391. doi:10.1515/JPM.2006.077
63. Zhang L., Liu X.H., Qi H.B., et al. Ursodeoxycholic acid and S-adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: a multi-centered randomized controlled trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19(19):3770–3776.
64. Zhou F., Gao B., Wang X., Li J. Meta-analysis of ursodeoxycholic acid and S-adenosylmethionine for improving the outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Chinese Journal of Hepatology.* 2014;22(4):299–304. doi:10.3760/cma.j.issn.1007–3418.2014.04.013
65. Zhang Y., Lu L., Victor D. W., et al. Ursodeoxycholic acid and S-adenosylmethionine for the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: a meta-analysis. *Hepat Mon.* 2016;16(8): e38558. doi:10.5812/hepatmon.38558
66. Russian Society of Obstetricians and Gynaecologists. *Intrahepatic cholestasis in pregnancy: clinical guidelines.* Moscow; 2019.  
Российское общество акушеров-гинекологов (РОАГ). *Внутрипеченочный холестаз при беременности: клинические рекомендации.* Москва; 2019.
67. Wunsch E., Raszeja-Wyzomirska J., Barbier O., et al. Effect of S-adenosyl-L-methionine on liver biochemistry and quality of life in patients with primary biliary cholangitis treated with ursodeoxycholic acid. A prospective, open label pilot study. *J Gastrointest Liver Dis.* 2018;27(3):273–279. doi:10.15403/jgl.2014.1121.273.icz
68. Podymova S.D., Nadinskaia M. Yu. Clinical trial of Heptral in patients with chronic diffuse liver disease with intrahepatic cholestasis syndrome. *Klinicheskaja Meditsina.* 1998;76(10):45–8 (In Russ.)  
Подымова С. Д., Надинская М. Ю. Оценка эффективности препарата Гептрал у больных хроническими диффузными заболеваниями печени с синдромом внутрипеченочного холестаза. *Клиническая медицина.* 1998;76(10):45–8.
69. Raykhel'son K.L., Mitel'glik U.A., Zubareva A.S., et al. Principles and perspectives of primary biliary cirrhosis therapy. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2012;(3):90–5 (In Russ.)  
Райхельсон К. Л., Мительглик У. А., Зубарева А. С. и др. Принципы и перспективы лечения первичного билиарного цирроза. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2012;(3):90–5.
70. Avezov S.A., Mansurova F. Kh. Efficacy of combined administration of ursodeoxycholic acid and Heptral in the treatment of primary biliary cirrhosis. *Klinicheskaja Meditsina.* 2004;82(2):46–50. (In Russ.)  
Авезов С. А., Мансурова Ф. Х. Эффективность комбинированного применения урсоеоксихолевой кислоты и гептрала в лечении первичного билиарного цирроза. *Клиническая медицина.* 2004;82(2):46–50.
71. Larionova V.B., Gromova E. G., Snegovoy A. V. *Clinical guidelines on the correction of hepatotoxicity induced by antineoplastic chemotherapy.* Moscow; 2014.  
Ларионова В. Б., Громова Е. Г., Снеговой А. В. Клинические рекомендации по коррекции гепатотоксичности, индуцированной противоопухолевой химиотерапией. Москва; 2014.
72. Salehi B., Berkay Yılmaz Y., Antika G., et al. Insights on the Use of  $\alpha$ -Lipoic Acid for Therapeutic Purposes. *Biomolecules.* 2019;9(8):356. Published 2019 Aug 9. doi:10.3390/biom9080356
73. Kiemer A.K., Müller C., Vollmar A.M. Inhibition of LPS-induced nitric oxide and TNF-alpha production by alpha-lipoic acid in rat Kupffer cells and in RAW 264.7 murine macrophages. *Immunol Cell Biol.* 2002;80(6):550–557. doi:10.1046/j.1440–1711.2002.01124.x
74. Liu G., Liu J., Pian L., Gui S., Lu B.  $\alpha$ -lipoic acid protects against carbon tetrachloride-induced liver cirrhosis through the suppression of the TGF- $\beta$ /Smad3 pathway and autophagy. *Mol Med Rep.* 2019;19(2):841–850. doi:10.3892/mmr.2018.9719

75. Gianturco V., Troisi G., Bellomo A., et al. Impact of combined therapy with alpha-lipoic and ursodeoxycholic acid on nonalcoholic fatty liver disease: double-blind, randomized clinical trial of efficacy and safety. *Hepatol Int.* 2013;7(2):570–576. doi:10.1007/s12072-012-9387-y
76. Li C.C., Hsiang C.Y., Wu S.L., Ho T.Y. Identification of novel mechanisms of silymarin on the carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in mice by nuclear factor- $\kappa$ B bioluminescent imaging-guided transcriptomic analysis. *Food Chem Toxicol.* 2012;50(5):1568–1575. doi:10.1016/j.fct.2012.02.025
77. Aller R., Izaola O., Gomez S., et al. Effect of silymarin plus vitamin E in patients with non-alcoholic fatty liver disease. A randomized clinical pilot study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19(16):3118–3124.
78. Sorrentino G., Crispino P., Coppola D., De Stefano G. Efficacy of lifestyle changes in subjects with non-alcoholic liver steatosis and metabolic syndrome may be improved with an antioxidant nutraceutical: a controlled clinical study. *Drugs R D.* 2015;15(1):21–25. doi:10.1007/s40268-015-0084-x
79. Serviddio G., Bellanti F., Giudetti A.M., et al. A silybin-phospholipid complex prevents mitochondrial dysfunction in a rodent model of nonalcoholic steatohepatitis. *J Pharmacol Exp Ther.* 2010;332(3):922–32. doi:10.1124/jpet.109.161612
80. Federico A., Dallio M., Di Fabio G., et al. Silybin-Phosphatidylcholine complex protects human gastric and liver cells from oxidative stress. *In Vivo.* 2015;29(5):569–575.
81. Sun S.S., Wu Y.X., Cheng M.L., et al. Experimental study of silybin-phospholipid complex intervention on amiodarone-induced fatty liver in mice. *Chin J Hepatol.* 2019;27(1):45–50. doi:10.3760/cma.j.isn.1007-3418.2019.01.010
82. Khadzhieva B.R. *Comparative efficacy of different silymarin preparations in course therapy of alcoholic liver disease. Abstr. cand. diss. ... med. sciences.* Moscow; 2009. (In Russ.)  
Хаджиева Б.Р. Сравнительная эффективность различных лекарственных препаратов силимарина в курсовой терапии алкогольной болезни печени. Автореф. канд. дисс. ... мед. наук. Москва, РФ; 2009.
83. Di Sario A., Bendia E., Taffetani S., et al. Hepatoprotective and antifibrotic effect of a new silybin- phosphatidylcholine- Vitamin E complex in rats. *Dig Liver Dis.* 2005;37(11):869–876. doi:10.1016/j.dld.2005.05.011
84. Grattagliano I., Diogo C.V., Mastrodonato M., et al. A silybin-phospholipids complex counteracts rat fatty liver degeneration and mitochondrial oxidative changes. *World J Gastroenterol.* 2013;19(20):3007–3017. doi:10.3748/wjg.v19.i20.3007
85. Abenavoli L., Greco M., Nazionale I., et al. Effects of Mediterranean diet supplemented with silybin-vitamin E-phospholipid complex in overweight patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;9(4):519–527. doi:10.1586/17474124.2015.1004312
86. Loguercio C., Andreone P., Brisc C., et al. Silybin combined with phosphatidylcholine and vitamin E in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *Free Radic Biol Med.* 2012;52(9):1658–1665. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2012.02.008
87. Federico A., Trappoliere M., Tuccillo C., et al. A new silybin-vitamin E-phospholipid complex improves insulin resistance and liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease: preliminary observations. *Gut.* 2006;55(6):901–902. doi:10.1136/gut.2006.091967
88. Derakhshandeh-Rishehri S.M., Heidari-Beni M., Eftekhari M.H. The effects of Realsil (silybin-phospholipid-vitamin e complex) on liver enzymes in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) or non-alcoholic steato-hepatitis (NASH): a systematic review and meta-analysis of RCTs. *Acta Endocrinol (Buchar).* 2020;16(2):223–231. doi:10.4183/aeb.2020.223
89. Malaguarnera M., Motta M., Vacante M., et al. Silybin-vitamin E-phospholipids complex reduces liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C treated with pegylated interferon  $\alpha$  and ribavirin. *Am J Transl Res.* 2015;7(11):2510–2518.
90. Falasca K., Ucciferri C., Mancino P., et al. Treatment with silybin-vitamin E-phospholipid complex in patients with hepatitis C infection. *J Med Virol.* 2008;80(11):1900–1906. doi:10.1002/jmv.21292
91. Sanchez-Niño M.D., Bozic M., Córdoba-Lanús E., et al. Beyond proteinuria: VDR activation reduces renal inflammation in experimental diabetic nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2012;302(6): F647–F657. doi:10.1152/ajprenal.00090.2011
92. Liu W., Zhang L., Xu H.J., et al. The Anti-Inflammatory Effects of Vitamin D in Tumorigenesis. *Int J Mol Sci.* 2018;19(9):2736. doi:10.3390/ijms19092736
93. Helming L., Böse J., Ehrchen J., et al. 1 $\alpha$ ,25-Dihydroxyvitamin D3 is a potent suppressor of interferon gamma-mediated macrophage activation. *Blood.* 2005;106(13):4351–4358. doi:10.1182/blood-2005-03-1029
94. Iruzubieta P., Terán Á., Crespo J., Fábrega E. Vitamin D deficiency in chronic liver disease. *World J Hepatol.* 2014;6(12):901–915. doi:10.4254/wjh.v6.i12.901
95. Federico A., Dallio M., Masarone M., et al. Evaluation of the effect derived from silybin with vitamin D and vitamin E administration on clinical, metabolic, endothelial dysfunction, oxidative stress parameters, and serological worsening markers in nonalcoholic fatty liver disease patients. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;2019:8742075. doi:10.1155/2019/8742075
96. Au A.Y., Hasenwinkel J.M., Frondoza C.G. Hepatoprotective effects of S-adenosylmethionine and silybin on canine hepatocytes in vitro. *J Anim Physiol Anim Nutr.* 2013;97(2):331–341. doi:10.1111/j.1439-0396.2012.01275.x
97. Giangrandi I., Dinu M., Pagliai G., et al. Efficacy of oral supplementation with silymarin and s-adenosyl-l-methionine in patients with non-alcoholic fatty liver disease – a pilot study. *Altern Integr Med.* 2016;5(4):224. doi:10.4172/2327-5162.1000224
98. Ellulu M.S., Rahmat A., Patimah I., et al. Effect of vitamin C on inflammation and metabolic markers in hypertensive and/or diabetic obese adults: a randomized controlled trial. *Drug Des Devel Ther.* 2015;9:3405–3412. doi:10.2147/DDDT.S83144
99. Abdulrazzaq A.M., Badr M., Gammoh O., et al. Hepatoprotective actions of ascorbic acid, alpha lipoic acid and silymarin or their combination against acetaminophen-induced hepatotoxicity in rats. *Medicina (Kaunas).* 2019;55(5): E181. doi:10.3390/medicina55050181
100. Yuan Q., Xin L., Han S., et al. Lactulose Improves Neurological Outcomes by Repressing Harmful Bacteria and Regulating Inflammatory Reactions in Mice After Stroke. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:644448. doi:10.3389/fcimb.2021.644448

101. Taskin B., Erdoğan M. A., Yiğittürk G., et al. Antifibrotic Effect of Lactulose on a Methotrexate-Induced Liver Injury Model. *Gastroenterol Res Pract.* 2017;2017:7942531. doi:10.1155/2017/7942531
102. Ghobadi Pour M., Mirazi N., Alaei H., et al. Effects of lactulose and silymarin on liver enzymes in cirrhotic rats. *Can J Physiol Pharmacol.* 2017;95(5):522–529. doi:10.1139/cjpp-2016–0454
103. Ghobadi Pour M., Mirazi N., Alaei H., et al. The effects of concurrent treatment of silymarin and lactulose on memory changes in cirrhotic male rats. *Bioimpacts.* 2020;10(3):177–186. doi:10.34172/bi.2020.22
104. Jantararussamee C., Rodniem S., Taweechoitipatr M., et al. Hepatoprotective Effect of Probiotic Lactic Acid Bacteria on Thioacetamide-Induced Liver Fibrosis in Rats. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2021;13(1):40–50. doi:10.1007/s12602–020–09663–6
105. Emam M.A., Farouk S.M., Abdo M. the ameliorative potential of probiotics and/or silymarin on thioacetamide induced hepatotoxicity in rats: histological and immunohistochemical study. *Int J Morphol.* 2018;36(2):661–669.
106. Prikhodko V.A., Bezborodkina N.N., Okovityi S.V. Pharmacotherapy for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Emerging Targets and Drug Candidates. *Biomedicine.* 2022;10(2):274. doi:10.3390/biomedicine10020274
107. Poruba M., Anzenbacher P., Racova Z., et al. The effect of combined diet containing n-3 polyunsaturated fatty acids and silymarin on metabolic syndrome in rats. *Physiol Res.* 2019;68(Suppl 1): S39–S50.
108. Wei H.L., Liu G.T. [Protective action of corynoline, acetylorynoline and protopine against experimental liver injury in mice]. *Yao Xue Xue Bao.* 1997;32(5):331–336.
109. Gupta RK, Swain SR, Sahoo J, et al. Isolation, characterization and hepatoprotective activity of naturally occurring protopine against simvastatin induced liver toxicity in experimental rodents. *Curr Bioact Comp.* 2020;16(5):568–575. doi:10.2174/157340721566619021151306
110. Xiao L., Zeng J., Liu L., et al. Effect of allocryptopine on antagonizing hepatic fibrosis. *Chinese Traditional and Herbal Drugs.* 2011;42(6):1158–1163.
111. Sharma U.R., Prakash T., Surendra V., et al. Hepatoprotective activity of Fumaria officinalis against CCl4-induced liver damage in rats. *Pharmacologia.* 2012;3(1):9–14.
112. Hepabene. Registration certificate P N012369/01. State Register of Medicines of the Russian Federation. (In Russ.)  
Гепабене. Регистрационное удостоверение П N012369/01. Государственный реестр лекарственных средств РФ.
113. Burkov S.G., AT Arutyunov, Yegorova N. V., et al. Efficacy of drug Hepabene in the treatment of fatty liver disease. *Farmateka.* 2010;(15):87–92. (In Russ.)  
Бурков С. Г., Арутюнов А. Т., Егорова Н. В. и др. Эффективность препарата Гепабене в лечении жировой болезни печени. *Фарматека.* 2010;(15):87–92.
114. Vyuchnova E.S., Maev I. V., Babina S. M. Experience of use of Hepabene in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Farmateka.* 2010;(12):76–81. (In Russ.)  
Вьючнова Е. С., Маев И. В., Бабина С. М. Опыт использования Гепабене в лечении неалкогольного стеатогепатита. *Фарматека.* 2010;(12):76–81.
115. Mahmoodzadeh Y., Mazani M., Rezagholizadeh L. Hepatoprotective effect of methanolic Tanacetum parthenium extract on CCl4-induced liver damage in rats. *Toxicol Rep.* 2017;4:455–462. doi:10.1016/j.toxrep.2017.08.003
116. Popović M., Jakovljević M., Mimica-Dukić N., et al. Effects of different extracts of Hypericum perforatum L. on the CCl4-induced hepatotoxicity in rats. *Oxid Commun.* 2002;25:273–278.
117. Hohmann M.S., Cardoso R. D., Fattori V., et al. Hypericum perforatum Reduces Paracetamol-Induced Hepatotoxicity and Lethality in Mice by Modulating Inflammation and Oxidative Stress. *Phytother Res.* 2015;29(7):1097–1101. doi:10.1002/ptr.5350
118. Abd El-Hameed A.M., Eskandrani A. A., Elroby F. A. Assessment of the ameliorative effect of Hypericum perforatum on olanzapine-induced hepatic oxidative stress and metabolic abnormalities in experimental male albino rats. *J Taibah Univ Sci.* 2020;14(1):1496–1502. doi:10.1080/16583655.2020.1834757
119. Bayramoglu G., Bayramoglu A., Engur S., et al. The hepatoprotective effects of Hypericum perforatum L. on hepatic ischemia/reperfusion injury in rats. *Cytotechnology.* 2014;66(3):443–448. doi:10.1007/s10616–013–9595-x
120. Abdel-Salam O., Sleem A., Shaffie N. M. Hypericum perforatum protects against hepatic injury induced by carbon tetrachloride. *Comparative Clinical Pathology.* 2011;21:1149–1157. doi:10.1007/s00580–011–1252–1
121. Bai T., Yang Y., Yao Y.L., et al. Betulin alleviated ethanol-induced alcoholic liver injury via SIRT1/AMPK signaling pathway. *Pharmacol Res.* 2016;105:1–12. doi:10.1016/j.phrs.2015.12.022
122. Yi J., Xia W., Wu J., et al. Betulinic acid prevents alcohol-induced liver damage by improving the antioxidant system in mice. *J Vet Sci.* 2014;15(1):141–148. doi:10.4142/jvs.2014.15.1.141
123. Ji S.J., Kim J.H. Protective effects of Betula platyphylla var. japonica extracts against the cellular damage induced by reactive oxygen species. *Int J Oral Biol.* 2009;34(1):15–20.
124. Lee M., Park J. H., Min D. S., et al. Antifibrotic activity of diarylheptanoids from Betula platyphylla toward HSC-T6 cells. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2012;76(9):1616–1620. doi:10.1271/bbb.110887
125. Karabaeva V.V., Vichkanova S. A., Sidelnikova G. F., et al. The use of Sebektan in the treatment of chronic cholecystitis. *Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry.* 2016;(3):16–20. (In Russ.)  
Карабаева В. В., Вичканова С. А., Сидельникова Г. Ф. и др. Применение сибектана в терапии хронического холецистита. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.* 2016;(3):16–20.
126. Maximov M.L., Shindina T. S., Kropova O. E. Hepatoprotective and infusion therapy in patients with inflammatory liver diseases. *RMJ. Medical Review.* 2018;2(7(II)):82–87. (In Russ.)  
Максимов М. Л., Шиндина Т. С., Кропова О. Е. Гепатопротекторная и инфузионная терапия пациентов с воспалительными заболеваниями печени. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2018;2(7(II)):82–87.
127. Guo W., Xiang Q., Mao B., et al. Protective Effects of Microbiome-Derived Inosine on Lipopolysaccharide-Induced Acute Liver Damage and Inflammation in Mice via Mediating the TLR4/NF-κB Pathway. *J Agric Food Chem.* 2021;69(27):7619–7628. doi:10.1021/acs.jafc.1c01781
128. Wang S., Wan T., Ye M., et al. Nicotinamide riboside attenuates alcohol induced liver injuries via activation of SirT1/PGC-1α/mitochondrial biosynthesis

- pathway. *Redox Biol.* 2018;17:89–98. doi:10.1016/j.redox.2018.04.006
129. Ilchenko L. Yu., Okovity S. V. Remaxol: mechanisms of action and application in real clinical practice. Part I. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2016;6(2):16–21. (In Russ.)
- Ильченко Л. Ю., Оковитый С. В. Ремаксол: механизмы действия и применение в клинической практике. Часть I. *Архивъ внутренней медицины.* 2016;6(2):16–21.
130. Ilchenko L. Yu., Okovity S. V. Remaxol: mechanisms of action and application in real clinical practice. Part II. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2016;6(3):8–18. (In Russ.)
- Ильченко Л. Ю., Оковитый С. В. Ремаксол: механизмы действия и применение в клинической практике. Часть 2. *Архивъ внутренней медицины.* 2016;6(3):8–18.
131. Okovityi S.V., Pad'ko S. V. Mitochondrial dysfunction's role in pathogenesis of different liver disorders. *Doctor. Ru.* 2015;12:30–33. (In Russ.)
- Оковитый С. В., Радько С. В. Митохондриальная дисфункция в патогенезе различных поражений печени. *Доктор.Ру.* 2015;12:30–33.
132. Okovityi S.V., Prikhodko V. A., Bezborodkina N. N., Kudryavtsev B. N. *Hepatoprotectors.* Moscow; 2022. (In Russ.)
- Оковитый С. В., Приходько В. А., Безбородкина Н. Н., Кудрявцев Б. Н. Гепатопротекторы. Москва; 2022.
133. Shannon P., Markiel A., Ozier O., et al. Cytoscape: a software environment for integrated models of biomolecular interaction networks. *Genome Res.* 2003;13(11):2498–2504. doi:10.1101/gr.1239303
134. Summer G., Kelder T., Ono K., et al. cyNeo4j: connecting Neo4j and Cytoscape. *Bioinformatics.* 2015;31(23):3868–3869. doi:10.1093/bioinformatics/btv460