

# Эффективность и безопасность препарата «Фосфоглив®» при алкогольной болезни печени: предварительные результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования «Ягуар» (PHG-M2/P03-12)

М.А. Винникова<sup>1,2</sup>, Н.Н. Усманова<sup>1,2</sup>, А.Ю. Ненастьева<sup>1,2</sup>, Н.В. Пинская<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, кафедра психиатрии и наркологии лечебного факультета

**Винникова Мария Алексеевна** — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела клинической наркологии ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского». Контактная информация: vinnikova@nncp.ru; г Москва, ул. Ставропольская д. 27, корп. 7

**Усманова Нелли Нигматовна** — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения клинических исследований наркоманий ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского»

**Ненастьева Анна Юрьевна** — кандидат медицинских наук, руководитель отделения клинических исследований наркоманий ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского»

**Пинская Наталья Владимировна** — заведующая отделением клинических исследований наркоманий ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского»

**Цель исследования.** Оценить эффективность и безопасность применения препарата «Фосфоглив®» при лечении пациентов с *алкогольной болезнью печени* (АБП).

**Материал и методы.** Исследование проводили в 20 клинических центрах Российской Федерации, в него были включены 120 пациентов с верифицированным диагнозом АБП. В рамках первичных задач оценивали влияние препарата «Фосфоглив®» и плацебо на динамику активности *аланинаминотрансферазы* (АлАТ) и *аспартатаминотрансферазы* (АсАТ), а также основные параметры безопасности. В качестве вторичной задачи проводили сравнительную оценку влияния препарата на динамику состояния ткани печени по результатам неинвазивного теста FibroMax™. Предварительный анализ был основан на результатах лечения 29 пациентов, прошедших 24-недельный курс терапии.

**Результаты.** У пациентов основной группы уже через 2 нед лечения отмечалось достоверно более значимое снижение активности АлАТ, чем в группе контроля. Достоверные различия между группами сохранялись до конца 24-недельного курса терапии. Статистически значимое снижение среднего значения активности АсАТ наблюдалось через 2 нед терапии только в группе пациентов, получавших Фосфоглив®. Введение Фосфоглива® приводило к положительной динамике показателей, характеризующих выраженность стеатоза, воспаления и фиброза с большей частотой, чем в группе контроля. Профиль безопасности Фосфоглива® был сопоставим с таковым плацебо.

**Выводы.** Использование препарата «Фосфоглив®» в дополнение к полному отказу от алкоголя обеспечивает более значимое и быстрое снижение активности АлАТ и АсАТ, а также увеличивает частоту случаев положительной динамики показателей неинвазивного теста FibroMax™. При этом препарат обладает благоприятным профилем безопасности.

**Ключевые слова:** препарат «Фосфоглив®», глицирризиновая кислота, алкогольная болезнь печени, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, фиброз.

## Efficacy and safety of Phosphogliv® at alcoholic liver disease: pilot report on multicenter randomized double blind placebo-controlled study «Jaguar» (PHG-M2/P03-12)

M.A. Vinnikova, N.N. Usmanova, A.Yu. Nenastyeva, N.V. Pinskaya

**Aim of the investigation.** To estimate efficacy and safety of «Phosphogliv®» in therapy of *alcoholic liver disease* (ALD).

**Material and methods.** Original study was carried out in 20 clinical centers of the Russian Federation. Overall 120 patients with verified diagnosis of ALD have been enrolled. Within the primary goals the effect of Phosphogliv® and placebo on dynamics of *alanine transaminases* (ALT) and *aspartate aminotransferases* (AST) activity as well as key safety parameters were evaluated.

Secondary goal included comparative estimation of Phosphogliv effect on dynamics of liver tissue state by non-invasive FibroMax™ test. Preliminary analysis has been based on results of treatment of 29 patients, who completed 24-week treatment course.

**Results.** In the of main group patients in 2 weeks of treatment decrease of an ALT activity was significantly more pronounced than in control group. Significant differences between groups were maintained up to the end of 24-week course of therapy. Statistically significant decrease of mean AST activity was observed in 2 weeks of treatment only in the Phosphogliv group. Phosphogliv treatment resulted in improvement of scores associated to severity of steatosis, inflammation and fibrosis in the majority of patients of the main group in comparison to controls. The safety profile of Phosphogliv® has been comparable to that of placebo.

**Conclusion.** Addition of «Phosphogliv®» to complete alcohol abstinence provides more significant and rapid decrease of ALT and AST activity as well as it increases rate of FibroMax™ test results improvement. Thus the drug possesses favorable safety profile.

**Key words:** Phosphogliv®, glycyrrhizinic acid, alcoholic liver disease, alanine transaminase, aspartate aminotransferase, fibrosis.

### Актуальность проблемы

Проблема распространённости злоупотребления алкоголем и алкоголизма чрезвычайно актуальна для Российской Федерации и является не только медико-социальной, но и государственной. Так, по данным официальной статистики, общее число больных, зарегистрированных наркологической службой в 2014 г., составило 2766025 (1499,3 на 100 тыс. населения), а это почти 1,5% общей численности населения (включены лица с синдромом зависимости от алкоголя, алкогольными психозами и употребляющие алкоголь с вредными последствиями). Подавляющее большинство больных алкоголизмом (88% от общего числа зарегистрированных больных) трудоспособного возраста (18–59 лет) [6]. При этом следует иметь в виду, что речь идет именно о пациентах, зарегистрированных

наркологической службой, число же неучтенных пациентов больше, по данным некоторых источников, в 4–5 раз [1].

По официальным данным, в РФ примерно 40% населения имеют факторы риска развития *алкогольной болезни печени* (АБП) [5]. Однако в это число не входят незарегистрированные больные алкоголизмом и употребляющие алкоголь с вредными последствиями, а также лица, не относящиеся к данным категориям, но употребляющие алкоголь в гепатотоксичных дозах (более 2 бутылок пива, 1 бокал вина или 1 рюмка водки в день). Таким образом, реальная распространенность АБП в нашей стране значительно выше.

Основная проблема в борьбе с АБП состоит не в ее распространенности и даже не в том, что не выработаны четкие диагностические критерии, а в отсутствии эффективной лекарственной тера-

пии. Если при лечении тяжелого алкогольного гепатита и цирроза печени препаратами выбора являются кортикостероиды, достоверно повышающие выживаемость больных [20], то для лечения более легких форм таких средств, тем более специфических патогенетических, нет.

Полный отказ от алкоголя — единственный вариант лечения с доказанной эффективностью для большинства пациентов с АБП. При соблюдении данного принципа у 80% пациентов болезнь не достигает стадии цирроза [14]. Именно такой подход как безальтернативный на сегодняшний день рекомендован Европейской ассоциацией по изучению печени [13] и Американской ассоциацией по изучению заболеваний печени [25].

Следует отметить, что попытки обосновать возможность применения различных видов лечения АБП предпринимались, однако эффек-

тивность назначаемых лекарственных препаратов имеет уровень доказательности, в лучшем случае соответствующий когортным исследованиям, а иногда ограничивающийся опытом применения.

Вместе с тем патогенез АБП изучен достаточно глубоко, и вовлеченные в него рецепторы, сигнальные пути и биологически активные вещества — наиболее перспективные мишени для поиска специфической терапии.

### Место глицирризиновой кислоты в современной концепции патогенетической терапии алкогольной болезни печени

Перспективы использования *глицирризиновой кислоты* (ГК) в качестве средства специфической патогенетической терапии АБП появились после публикации результатов ряда экспериментальных исследований, в которых было показано, что ГК способна ингибировать миелопероксидазу [9], а также связывать активные формы кислорода [12, 30], участвующие в развитии оксидативного стресса при АБП.

Установлено также, что ГК снижает уровень провоспалительных цитокинов — *интерлейкинов* (ИЛ-1 [26] и ИЛ-18 [29]) и *фактора некроза опухоли альфа* (ФНО $\alpha$ ) [9, 32], обуславливающих прогрессирование алкогольного гепатита. Кроме того, нельзя забывать о ее неспецифическом противовоспалительном эффекте, в основе которого лежит сходство молекулярной структуры ГК и эндогенных стероидов [7]. ГК ингибирует  $11\beta$ -оксистероиддегидрогеназу, приводя к накоплению эндогенного кортизола [21], и оказывает прямое стимулирующее действие на кортикостероидные рецепторы (псевдо-кортикостероидная активность).

ГК способна уменьшать фиброгенез, с которым связано развитие алкогольного цирроза. Этот эффект реализуется через подавление

экспрессии гена коллагена 1-го типа и угнетение его синтеза звездчатыми клетками печени [16]. ГК ингибирует *Толл-подобные рецепторы 4-го типа* (TLR4) [32], а также индуцирует выработку эндогенного гамма-интерферона и активирует натуральные киллеры, которые обеспечивают уничтожение активированных звездчатых клеток печени [17].

Способность ГК оказывать угнетающее действие на ФНО $\alpha$  и TLR4 имеет значение еще и с той точки зрения, что именно эти цитокины играют ключевую роль в поражении печени эндотоксинами грамотрицательной флоры кишечника, рост которой стимулирует этанол [24].

Через ингибирование каспазы-3 ГК оказывает антиапоптотическое действие [22]. Это важно, поскольку в настоящее время апоптозу отводят важное место в патогенезе АБП [15].

ГК продемонстрировала потенциал средства, предотвращающего развитие гепатоцеллюлярной карциномы, ассоциированной с АБП. Это связано с ее способностью угнетать активность сигнальных систем и цитокинов, обуславливающих трансформацию воспаления в рак, таких как ядерный фактор каппа «Би» [9, 32], митогенактивируемые протеинкиназы [16], трансдукторы сигналов и активаторы транскрипции 3-го типа [8], ИЛ-6 [31] и ФНО $\alpha$  [9, 32]. ГК также способствует увеличению количества натуральных киллеров [17] и повышению уровня ИЛ-12 [31], участвующих в противоопухолевой защите организма.

Подтверждение эффективности ГК при АБП было получено в нескольких клинических исследованиях препарата «Фосфоглив®», в которых было доказано его положительное влияние на динамику активности печеночных трансаминаз [2–4]. В одном из них [4] на фоне введения препарата было отмечено достоверное снижение уровня ФНО $\alpha$ , значение которого имеет прямую корреляционную

связь с тяжестью алкогольной зависимости (чем выше уровень ФНО $\alpha$  в сыворотке крови, тем больше продолжительность употребления алкоголя после последней абстиненции и выраженность алкогольной зависимости по шкале тяжести алкогольной зависимости — SESA) [19].

Все эти данные послужили основанием для проведения рандомизированного контролируемого исследования отечественного препарата ГК «Фосфоглив®» при АБП.

### Клиническое исследование «Ягуар» (PHG-M2/P03-12)

«Ягуар» — двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое многоцентровое пострегистрационное клиническое исследование по изучению эффективности и безопасности препарата «Фосфоглив®» при лечении пациентов с АБП.

*Цель исследования* — оценить эффективность и безопасность применения двух лекарственных форм препарата «Фосфоглив®» при лечении больных с АБП.

### Задачи исследования

К основным задачам относятся: оценка влияния препарата «Фосфоглив®» на динамику активности *аланинаминотрансферазы* (АлАТ) и *аспартатаминотрансферазы* (АсАТ) в сравнении с плацебо, а также оценка безопасности этого препарата, также в сравнении с плацебо.

Чувствительность и специфичность повышения активности трансаминаз при АБП составляют 35 и 86% для АлАТ и 50 и 82% — для АсАТ [10, 11, 23]. Благодаря простоте и скорости выполнения данных тестов они стоят на первом месте среди всех лабораторных анализов в качестве показателей, характеризующих эффективность проводимой терапии.

В рамках вторичной задачи проводили сравнительную оценку влияния терапии препаратом

«Фосфоглив®» и плацебо на динамику состояния ткани печени по результатам неинвазивного теста FibroMax™.

FibroMax™ — это комплекс расчётных тестов для определения морфологического состояния ткани печени при различных формах ее патологии. Расчёт проводят путем математической обработки десяти биохимических показателей крови ( $\alpha_2$ -макроглобулин, гаптоглобин, апополипротеин А1, гамма-глутамилтранспептидаза, общий билирубин, АлАТ, АсАТ, триглицериды, общий холестерин и глюкоза) с учетом возраста, пола, роста и массы тела больного.

Алгоритм вычислений апробирован в ходе ряда клинических исследований [18, 27, 28]. При этом чувствительность тестов, характеризующих степень выраженности стеатоза, фиброза и некрвоспалительной активности при АБП, составляет не менее 80%.

#### Дизайн исследования

Исследование проводили в 20 клинических центрах РФ с соблюдением норм действующего законодательства и в соответствии с Национальным стандартом РФ «Надлежащая клиническая практика» ГОСТ Р 52379–2005.

Основные критерии включения:

- два и более положительных ответа на вопросы опросника CAGE, что свидетельствует об употреблении спиртных напитков либо уже сформировавшемся систематическом употреблении алкоголя;

- повышенный уровень трансаминаз — биохимических маркеров алкогольного поражения печени.

В исследование не включали пациентов с циррозом печени (по результатам FibroTest); заболеваниями печени неалкогольной этиологии, в том числе вирусной; продолжающих употреблять алкоголь или находящихся в состоянии алкогольного делирия; принимавших в последние 6 мес гепатотоксичные лекарственные препараты или гепатопротекторы (эссенци-

#### Основные демографические, антропометрические и клинические показатели пациентов на скрининге

Параметры сравнения	Основная группа	Контрольная группа
Число пациентов, абс.	15	14
Мужчины, %	95,0±9,5	89,5±13,8
Женщины, %	5,0±9,5	10,5±13,8
Возраст, годы	44,5±6,9	46,1±9,5
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,1±3,1	27,2±4,1
АлАТ, Ед/л	78,4±32,9	103,0±37,5
АсАТ, Ед/л	59,9±25,2	55,1±18,2
SteatoTest, у.е.	0,7±0,2	0,7±0,1
ActiTest, у.е.	0,4±0,1	0,5±0,1
FibroTest, у.е.	0,2±0,2	0,2±0,1

Примечание. ИМТ — индекс массы тела.

альные фосфолипиды, колхицин и др.).

В настоящее время набор пациентов завершен. Всего в исследование включены 120 пациентов, которые методом блоковой рандомизации были распределены в группы равной численности. Все пациенты соблюдали режим полной трезвости, так как соблюдение этого принципа является современным стандартом лечения АБП. Пациентам основной группы вводили препарат «Фосфоглив®» в дозе 5 мг/сут внутривенно струйно в течение 2 нед, а затем переводили их на прием препарата внутрь по 2 капсулы 3 раза в сутки в течение 10 нед. Далее проводили повторный курс с внутривенным введением препарата и приемом его внутрь. Общая продолжительность терапевтического курса составляла 24 нед. Пациенты контрольной группы получали плацебо по идентичной схеме.

В том случае, если динамика активности АлАТ и/или АсАТ достигала клинической значимости, пациенты завершали участие в исследовании (24 нед терапии). Если же динамика активности АлАТ и/или АсАТ была положительной, но не достигала клинической значимости, то дополнительно проводили еще два терапевтических курса. В этом случае общая продолжительность лечения составляла 48 нед.

#### Предварительные результаты исследования

Анализ основан на результатах лечения 29 пациентов, прошедших 24-недельный курс терапии. Сравнительная оценка демографических, антропометрических и клинических показателей показала, что основная и контрольная группы по выбранным параметрам сопоставимы, достоверных различий между группами не выявлено (см. таблицу).

Сравнительный анализ эффективности показал следующее. У пациентов основной группы уже через 2 нед лечения отмечалось достоверно более значимое снижение активности АлАТ, чем в группе контроля. Достоверные различия между группами сохранялись до конца 24-недельного курса терапии. Следует подчеркнуть, что активность АлАТ достигала нормальных значений только в группе пациентов, получавших Фосфоглив® (рис. 1).

Динамика активности АсАТ была несколько иной: статистически значимое снижение ее среднего значения с 59,9±25,2 Ед/л до нормы — 33,6±23,9 Ед/л ( $p<0,01$ ) наблюдалось через 2 нед терапии только в группе пациентов, получавших Фосфоглив®. В контрольной группе за этот же временной период отмечалась недостоверная положительная динамика показателя — с 55,1±18,2 до 44,1±29,5

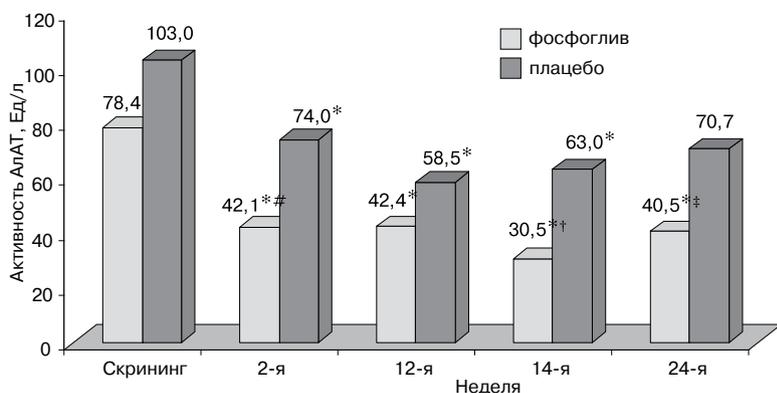


Рис. 1. Динамика средних значений активности АлАТ на фоне терапии.  
\*Различия со скринингом,  $p < 0,01$ ; # межгрупповые различия,  $p = 0,015$ ; † межгрупповые различия,  $p = 0,008$ ; ‡ межгрупповые различия,  $p = 0,037$ .

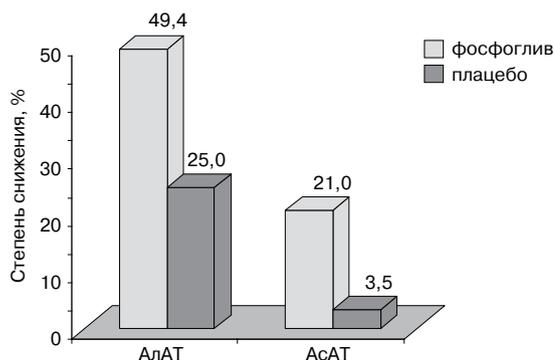


Рис. 2. Степень снижения активности АлАТ и АсАТ на фоне терапии.

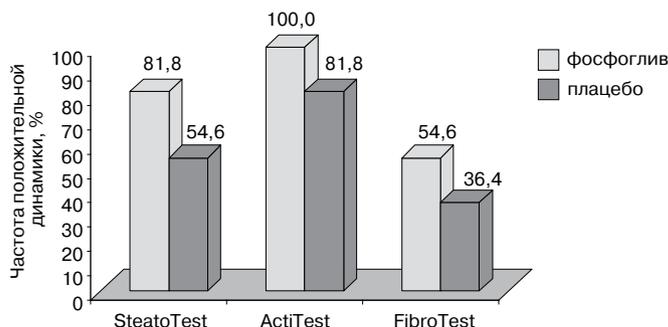


Рис. 3. Частота положительной динамики результатов теста FibroMax™ на фоне терапии.

Ед/л. Статистической значимости снижение среднего значения активности АсАТ в контрольной группе достигало только через 14 нед терапии —  $42,8 \pm 17,0$  Ед/л ( $p < 0,01$ ).

Через 24 нед в основной группе наблюдалось значимое снижение

активности АлАТ и АсАТ в сравнении с показателями в контрольной группе (рис. 2).

Анализ результатов неинвазивного теста FibroMax™ показал, что введение препарата «Фосфоглив®» приводило к положительной дина-

мике показателей, характеризующих выраженность стеатоза (SteatoTest), воспаления (ActiTest) и фиброза (FibroTest) у большинства пациентов основной группы в сравнении с контрольной группой. При этом уменьшение выраженности воспаления было достигнуто у всех пациентов основной группы (рис. 3).

Результаты сравнительного анализа безопасности свидетельствуют, что Фосфоглив® является высокобезопасным препаратом, его профиль безопасности сравним с таковым плацебо: ни в одной группе не наблюдалось выраженных нежелательных явлений, не зарегистрированы также нежелательные явления, для которых была бы установлена причинно-следственная связь с приемом препарата.

## Заключение

Согласно предварительным результатам исследования, добавление препарата «Фосфоглив®» к существующему стандарту лечения АБП обеспечивает более значимое и быстрое снижение активности АлАТ и АсАТ, а также увеличивает частоту случаев положительной динамики показателей теста FibroMax™, характеризующих степень выраженности стеатоза, воспаления и фиброза. При этом препарат обладает благоприятным профилем безопасности. Есть все основания ожидать сопоставимых окончательных результатов исследования и рекомендовать препарат «Фосфоглив®» (парентеральная и пероральная формы) в качестве средства патогенетической терапии АБП.

## Список литературы

1. Киржанова В.В. Медико-социальные последствия инъекционного употребления наркотиков в России (методы оценки и пред-

упреждения): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2009. — 35 с.

2. Мехтиев С.Н. Перспективы комплексной терапии больных алкогольной болезнью печени с выраженными стадиями

фиброза // Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. — 2011. — № 2. — С. 15–22.

3. Никитин И.Г., Байкова И.Е., Волынкина В.М. и др. Опыт использования

- глицирризиновой кислоты в лечении пациентов с алкогольной болезнью печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2009. — Т. 19, № 1. — С. 53–58.
4. 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. — С. 66–74.
5. Сернов С.П., Папшицкая Н.Ю. Эпидемиология алкогольной болезни печени // Саратовский научно-мед. журн.— 2009. — Т. 5, № 4. — С. 564–568.
6. Электронный ресурс: <http://www.nncn.ru/object/nncn01/1436952588.pdf> Статистический сборник: Основные показатели деятельности наркологической службы в Российской Федерации в 2013–2014 годах. — М., 2015. Дата посещения: 21.07.2015
7. Asl M.N., Hosseinzadeh H. Review of pharmacological effects of Glycyrrhiza sp. And its bioactive compounds. *Phytother Res* 2008; 22 (6):709–24.
8. Schräfelbauer B., Raffetseder J., Hauner M. et al. Glycyrrhizin, the main active compound in liquorice, attenuates pro-inflammatory responses by interfering with membrane-dependent receptor signaling. *Biochem J* 2009; 421:473–82.
9. Tang B., Qiao H., Meng F. et al. Glycyrrhizin attenuates endotoxin-induced acute liver injury after partial hepatectomy in rats. *Brazil J Med Biol Res* 2007; 40(12):637–46.
10. Bell H., Tallaksen C.M., Try K. et al. Carbohydrate-deficient transferrin and other markers of high alcohol consumption: a study of 502 patients admitted consecutively to a medical department. *Alcohol Clin Exp Res* 1994; 18:1103–8.
11. Cohen J.A., Kaplan M.M. The SGOT/SGPT ratio — an indicator of alcoholic liver disease. *Dig Dis Sci* 1979; 24:835–8.
12. Crance J.M., Lévêque F., Bizziagos E. et al. Studies on mechanism of action of glycyrrhizin against hepatitis A virus replication in vitro. *Antiviral Res* 1994; 23 (1):63–76.
13. EASL Clinical Practical Guidelines: Management of Alcoholic Liver Disease. *J Hepatol* 2012; 57:399–420.
14. Eric S Orman, Gemma Odena, Ramon Bataller. Alcoholic liver disease: Pathogenesis, management, and novel targets for therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28 (Suppl. 1):77–84.
15. Guicciardi M.E., Gores G.J. Apoptosis as a mechanism for liver disease progression. *Sem Liv Dis.* 2010; 30(4):402–10.
16. Honda H., Nagai Y., Matsunaga T. et al. Glycyrrhizin and isoliquiritigenin suppress the LPS sensor Toll-like receptor 4/MD-2 complex signaling in a different manner. *J Leukocyte Biol* 2012; 91(6):967–76.
17. Gao H.-X., Shao S.-H., Wang G.-Q. Research progress of Radix Glycyrrhizae. *J Jingtangshan Med Coll* 2004; 11(5):8–11.
18. Halfon P., Munteanu M., Poynard T. FibroTest-ActiTest as a non-invasive marker of liver fibrosis. *Gastroenterol Clin Biol* 2008; 32(6; Suppl 1):22–39.
19. Heberlein A., Käser M., Lichtinghagen R. et al. TNF- $\alpha$  and IL-6 serum levels: neurobiological markers of alcohol consumption in alcohol-dependent patients? *Alcohol* 2014; 48(7):671–6.
20. Mathurin P., Mendenhall C.L., Carithers R.L. Jr et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis (AH): individual data analysis of the last three randomized placebo controlled double blind trials of corticosteroids in severe AH. *J Hepatol* 2002; 36:480–7.
21. Moro T., Shimoyama Y., Kushida M. et al. Glycyrrhizin and its metabolite inhibit Smad3-mediated type I collagen gene transcription and suppress experimental murine liver fibrosis. *Life Sci* 2008; 83(15–16):531–9.
22. El-Tahawy N.F., Ali A.H., Saied S.R. et al. Effect of glycyrrhizin on lipopolysaccharide/D-galactosamine-induced acute hepatitis in albino rats: a histological and immunohistochemical study. *Egypt J Histol* 2011; 34(3):518–27.
23. Nalpas B., Vassault A., Charpin S. et al. Serum mitochondrial aspartate aminotransferase as a marker of chronic alcoholism: diagnostic value and interpretation in a liver unit. *Hepatology* 1986; 6:608–14.
24. Purohit V., Bode J.C., Bode C. et al. Alcohol, intestinal bacterial growth, intestinal permeability to endotoxin, and medical consequences: summary of a symposium. *Alcohol* 2008; 42(5):349–61.
25. O'Shea R.S., Dasarathy S., McCullough A.J. et al. Alcoholic Liver Disease. AASLD Practice guidelines. *Hepatology* 2010; 51(1):307–28.
26. Sun Xiao-peng, Shi Ran-ran, Yuan Xue-qiang. Effect of glycyrrhizin on expression of TNF- $\alpha$ , IL-1 and IL-6 in adjuvant arthritis rat // Heilongjiang Medicine and Pharmacy. 2011: [http://en.cnki.com.cn/Article\\_en/CJFDTOTAL-KXJY201101015.htm](http://en.cnki.com.cn/Article_en/CJFDTOTAL-KXJY201101015.htm).
27. Thabut D., Naveau S., Charlotte F., et al. The diagnostic value of biomarkers (AshTest) for the prediction of alcoholic steatohepatitis in patients with chronic alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2006; 44(6):1175–85.
28. Thierry P., Vlad R., Sylvie N. et al. The diagnostic value of biomarkers (SteatoTest) for the prediction of liver steatosis. *Comparative. Hepatology* 2005; 4:10.
29. Tsuyoshi Yoshida, Kazuki Abea, Tadayuki Ikedab et al. Inhibitory effect of glycyrrhizin on lipopolysaccharide and d-galactosamine-induced mouse liver injury. *Eur J Pharmacol* 2007; 576 (1–3):136–42.
30. Van Rossum T.G., Vulto A.G., de Man R.A. et al. Review article: glycyrrhizin as a potential treatment for chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12(3):199–205.
31. Li X.-L., Zhou A.-G. Evaluation of the immunity activity of glycyrrhizin in AR mice. *Molecules* 2012; 17(1):716–27.
32. Yoh T., Nakashima T., Sumida Y. et al. Effects of Glycyrrhizin on Glucocorticoid Signaling Pathway in Hepatocytes. *Dig Dis Sci.* 2002; 47(8):1775–81.