

Препарат «Фосфоглив®» в терапии неалкогольной жировой болезни печени: предварительные результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования «Гепард» (PHG-M2/P02-12)

С.В. Недогода¹, Е.В. Чумачек¹, М.С. Санина², Д.А. Почепцов²

¹ ФГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей

² ГБУЗ «Волгоградская областная клиническая больница № 3»

Недогода Сергей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет»

Чумачек Елена Валерьевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет»

Санина Марина Сергеевна — заведующая клинико-диагностической лабораторией ГБУЗ «Волгоградская областная клиническая больница № 3»

Почепцов Дмитрий Александрович — кандидат медицинских наук, врач-гастроэнтеролог ГБУЗ «Волгоградская областная клиническая больница № 3»

Цель исследования. Оценить эффективность и безопасность препарата «Фосфоглив®» при лечении больных с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП).

Материал и методы. Исследование проводили в 23 клинических центрах Российской Федерации. В него были включены 180 пациентов, которым был установлен диагноз «неалкогольная жировая болезнь печени». Первичным критерием эффективности служила динамика активности аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ), вторичными — динамика индекса фибротической активности и качества жизни больных по результатам заполнения опросника. Кроме того, оценивали влияние Фосфоглива® и плацебо на основные параметры безопасности. Предварительные результаты основаны на анализе эффективности и безопасности препарата у 65 пациентов, завершивших лечение.

Результаты. Включение препарата «Фосфоглив®» в схему немедикаментозной терапии позволило ускорить положительную динамику активности АлАТ и АсАТ и достичь ее более значимого снижения. Кроме того, в основной группе была зарегистрирована более выраженная, чем в контрольной, положительная динамика индекса фибротической активности и качества жизни. Профиль безопасности терапии в группах был сопоставимым.

Выводы. При анализе промежуточных результатов сравнительной оценки эффективности и безопасности Фосфоглива® и плацебо при лечении больных с НАЖБП выявлено достоверно более значимое влияние Фосфоглива® на воспаление и цитолиз гепатоцитов; продемонстрировано наличие у него антифиброзного эффекта; показано, что он по профилю безопасности не отличался от плацебо.

Ключевые слова: препарат «Фосфоглив®», глицирризиновая кислота, неалкогольная жировая болезнь печени, воспаление, цитолиз, фиброз.

«Phosphogliv®» for non-alcoholic fatty liver disease: multicenter randomized double blind placebo-controlled trial «Cheetah» (PHG-M2/P02-12). Pilot report.

S.V. Nedogoda, Ye.V. Chumachek, M.S. Sanina, D.A. Pocheptsov

Aim of investigation. To estimate efficacy and safety of the drug «Phosphogliv®» at the treatment of *non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD).

Material and methods. The trial was carried out at 23 clinical centers of the Russian Federation that included overall 180 patients with the diagnosis of «non-alcoholic fatty liver disease». Dynamics of *alanine transaminase* (ALT) and *aspartate aminotransferase* (AST) activity were used as primary efficacy criteria, changes of fibrosis activity index and quality of life according to questionnaire testing — served as secondary criteria. Besides that, the effect of Phosphogliv® and placebo on key safety parameters was estimated. The pilot report was based on efficacy and safety analysis in 65 patients, who completed the treatment course.

Results. Inclusion of «Phosphogliv®» to nonpharmaceutical treatment allowed to facilitate improvement of ALT and AST activity and to achieve more prominent decrease. Besides that, more noticeable improvement of fibrotic activity index and quality of life has been registered in the basic group vs control. Safety profile of treatment was comparable in both groups.

Conclusions. Analysis of preliminary data of comparative evaluation of efficacy and safety of Phosphogliv® and placebo at treatment of NAFLD revealed notably more significant effect of Phosphogliv® on inflammation and cytolysis of hepatocytes; antifibrotic effect was demonstrated as well; no alteration of safety profile was revealed in comparison to placebo group.

Key words: «Phosphogliv®», glycyrrhizinic acid, non-alcoholic fatty liver disease, inflammation, cytolysis, fibrosis.

Актуальность проблемы

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — наиболее распространенная патология печени во всем мире. Согласно данным крупного эпидемиологического исследования DIREG L 01903, в которое были включены более 30 тыс. пациентов, в Российской Федерации распространенность данного заболевания составляет 27%, из которых 80,3% приходится на стеатоз, 16,8% — на стеатогепатит и 2,9% — на цирроз [3].

Актуальность НАЖБП как проблемы современного отечественного здравоохранения обусловлена не только эпидемиологическими факторами. Ее медицинскую, социальную и экономическую значимость определяет коморбидность с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, такими как артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца. У пациентов с НАЖБП выше риск развития инфаркта и инсульта, при этом она представляет собой независимый

фактор риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [15, 17, 25] вследствие раннего и выраженного снижения эластичности стенок сосудов, проявляющегося увеличением толщины комплекса интима — медиа. Кроме того, при НАЖБП отмечается увеличение содержания лептина на фоне снижения уровня адипонектина и повышения уровня провоспалительных цитокинов [22].

Основная сложность при ведении пациентов с этой патологией заключается в выборе подхода к лечению. Ведущие международные организации, занимающиеся данной проблемой, в качестве единственной рекомендации с уровнем убедительности доказательств «А» предлагают нормализацию массы тела с помощью диеты и физических упражнений. Только этот метод в многочисленных клинических исследованиях продемонстрировал положительное влияние на течение заболевания и получил право считаться современным стандартом лечения НАЖБП.

Попытки применения лекарственной терапии (сартаны, статины, метформин, пиоглитазон, ситаглиптин, орлистат) дают противоречивые результаты. В настоящее время продолжают активно изучать так называемые гепатопротекторы, однако в большинстве случаев результаты свидетельствуют о недостаточной эффективности либо недостаточной безопасности этих препаратов. Немногочисленные положительные оценки, как правило, получены в небольших клинических исследованиях, дизайн которых не позволяет сделать окончательные выводы.

На основании накопленных научных данных выделены ключевые патогенетические факторы развития и прогрессирования болезни, являющиеся наиболее перспективными терапевтическими мишенями: оксидативный стресс, стресс эндоплазматического ретикулула, воспаление, фиброгенез, апоптоз и канцерогенез [18].

В связи с этим особый интерес представляет глицирризиновая кис-

лота (ГК), давно с успехом применяется в гепатологии. Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о способности ГК подавлять реакции, обуславливающие развитие оксидативного стресса при НАЖБП. Она может ингибировать миелопероксидазу [9], связывать активные формы кислорода [11, 24], угнетать сигнальный путь NF-κB и подавлять выработку фактора некроза опухоли альфа (ФНОα) [9, 13]. Уменьшая выраженность оксидативного стресса, ГК опосредованно способствует уменьшению выраженности стресса эндоплазматического ретикулама.

Выявлена способность ГК подавлять воспалительный процесс, блокируя его звенья, специфичные для НАЖБП. Так, ГК подавляет выработку провоспалительных цитокинов, участвующих в развитии неалкогольного стеатогепатита, — интерлейкина-6 (ИЛ-6) [13, 27] и ФНОα [9, 13], ингибирует сигнальные пути JNK [10] и STAT3 [8]. Кроме того, она оказывает универсальное противовоспалительное действие, связанное с ее псевдокортикостероидной активностью. ГК ингибирует 11β-оксистероиддегидрогеназу, что приводит к накоплению эндогенного кортизола в организме [7], а также оказывает прямое стимулирующее действие на кортикостероидные рецепторы, объясняющееся сходством молекулярного строения ГК и эндогенных стероидов [28].

Установлено антифиброзное действие ГК, связанное в первую очередь с подавлением экспрессии гена коллагена 1-го типа и угнетением его синтеза звездчатыми клетками печени [19]. ГК также ингибирует *Толл-подобные рецепторы 4-го типа* (TLR4), участвующие в запуске фиброгенеза [13]. Кроме того, ГК активирует натуральные киллеры и индуцирует выработку эндогенного гамма-интерферона, тем самым способствуя обратному развитию фиброза [14].

Отмечено антиапоптотическое действие ГК, реализующееся через ингибирование каспа-

зы-3 — фермента, запускающего апоптоз [20].

Также следует обратить внимание на потенциальное значение ГК как средства профилактики гепатоканцерогенеза, ассоциированного с НАЖБП. Механизм этого действия обусловлен угнетением выработки ИЛ-6 [13, 27], ФНОα [9, 13], ингибированием NF-κB [9, 13], JNK [10] и STAT3 [8].

Данные, полученные в экспериментах, послужили основанием для проведения клинических исследований. Опубликован ряд работ, посвященных изучению возможности применения отечественного препарата ГК «Фосфоглив®» при НАЖБП [1, 2, 4, 5]. Их результаты продемонстрировали его достоверное положительное влияние на динамику активности печеночных ферментов — *аланинаминотрансферазы* (АлАТ) и *аспартатаминотрансферазы* (АсАТ) — при благоприятном профиле безопасности. Для подтверждения эффективности и безопасности препарата при лечении больных с НАЖБП было организовано и проведено исследование «Гепард» (PHG-M2/P02-12).

Материал и методы исследования

«Гепард» — многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, выполненное с целью оценки эффективности и безопасности препарата «Фосфоглив®» при лечении больных с НАЖБП.

Для достижения цели исследования поставлены такие первичные задачи, как сравнительная оценка динамики активности АлАТ и АсАТ на фоне терапии Фосфогливом® и плацебо, а также сравнительная оценка их профилей безопасности. Выбор первичных критериев эффективности был обусловлен тем, что печеночные ферменты, характеризующие цитолиз гепатоцитов, являются универсальными маркерами течения гепатита независи-

мо от его этиологии, в том числе неалкогольного стеатогепатита, а благодаря доступности и простоте выполнения теста для определения активности этих ферментов они играют ведущую роль в качестве диагностических показателей при заболеваниях печени.

Среди вторичных задач исследования — сравнительная оценка влияния Фосфоглива® и плацебо на динамику *индекса фибротической активности* (NAFLD fibrosis score), а также сравнительная оценка их влияния на качество жизни больных. Важность наличия антифиброзного эффекта лекарственного препарата связана с тем, что каскад патологических реакций, запускаемых в паренхиме печени при НАЖБП, активирует процессы фиброгенеза.

«Золотым стандартом» морфологической диагностики заболеваний печени является биопсия. Однако ввиду ее инвазивности и болезненности все более актуальным становится использование неинвазивных методов в качестве альтернативы. Для НАЖБП таковым является NAFLD fibrosis score, основанный на логарифмическом расчете индекса по таким параметрам, как возраст, *индекс массы тела* (ИМТ), активность АлАТ и АсАТ, уровни тромбоцитов и альбумина, с учетом наличия или отсутствия нарушения толерантности к глюкозе или сахарного диабета. Значения менее -1,455 свидетельствуют о большой доле вероятности отсутствия выраженного фиброза (F0–F2), более 0,675 являются предикторами выраженного фиброза (F3–F4). Таким образом, чем выше значение индекса, тем больше вероятность выраженного фибротического поражения печени, равно как уменьшение его значения отражает положительную динамику. Валидность метода была доказана в клинических исследованиях [6], а использование его для диагностики НАЖБП рекомендовано Всемирной организацией здравоохранения и Американской ассоциацией по изучению заболеваний печени [21, 26].

НАЖБП может протекать бессимптомно, однако нередко она сопровождается субъективными симптомами, такими как боль или дискомфорт в животе, слабость, недомогание, тревога, часто имеющими функциональную природу и психосоматический характер. Именно поэтому одним из вторичных критериев эффективности лечения НАЖБП было улучшение качества жизни пациента, заключающееся в купировании психосоматических симптомов, с целью оценки которого использовали «Опросник качества жизни для пациентов с хроническим заболеванием печени».

Исследование проводили в 23 клинических центрах РФ в соответствии с действующим законодательством и Национальным стандартом «Надлежащая клиническая практика» ГОСТ Р 52379-2005.

В исследование были включены 180 пациентов с НАЖБП. Основанием для установления диагноза было рутинное обследование: сбор анамнеза, физикальное обследование, биохимический анализ крови, анализ крови на наличие вирусных гепатитов В и С, тест на α -фетопроtein, УЗИ органов брюшной полости, а также заполнение опросника CAGE для исключения злоупотребления алкоголем.

Критериями включения в исследование были подписанный информационный листок с формой информированного согласия; способность пациента к адекватному сотрудничеству; возраст от 18 до 60 лет; установленный диагноз «жировая дегенерация печени»; значение ИМТ не более 40 кг/м², а также повышение уровня АлАТ и/или АсАТ в 1,5–4,5 раза при соотношении АсАТ: АлАТ < 1.

Основными критериями исключения являлись заболевания печени другой этиологии, цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома, прием в течение последних 6 мес лекарственных препаратов, обладающих гепатотоксическими или гепатопротекторными свойствами.

Основные демографические, антропометрические и лабораторные параметры пациентов

Параметры сравнения	Основная группа (Фосфоглив®)	Контрольная группа (плацебо)
Число пациентов, из них:	49	16
мужчины, %	66,7	66,7
женщины, %	33,3	33,3
Средний возраст, годы	41,7±11,7	43,4±13,0
ИМТ, кг/м ²	30,5±3,4	30,9±4,9
Средний уровень в крови:		
глюкозы, ммоль/л	5,8±1,0	6,0±0,6
триглицеридов, ммоль/л	2,4±1,4	2,0±1,0
АлАТ, Ед/л	88,6±38,9	95,3±32,3
АсАТ, Ед/л	45,4±16,7	57,1±26,2

При расчёте численности выборки предпочтение было отдано модели с неравным числом пациентов в группах исследуемого препарата и препарата сравнения (2:1), численность которых была статистически обоснована. Распределение пациентов в основную и контрольную группы проводили случайным образом методом блоковой рандомизации.

Больным из обеих групп были рекомендованы диета и умеренная физическая активность, являющиеся на сегодняшний день терапией выбора при НАЖБП. Пациенты, включенные в основную группу, получали Фосфоглив®, вошедшие в контрольную — плацебо. Режим дозирования препаратов в двух группах был аналогичным. В течение первых 2 нед пациентам внутривенно вводили лиофилизат в суточной дозе 5 г, в следующие 10 нед они принимали препарат внутрь по 2 капсулы 3 раза в день.

В связи с завершением набора и включения пациентов в исследование с целью промежуточной оценки эффективности и безопасности режимов лечения были проанализированы его результаты у 65 пациентов (около трети всей выборки), завершивших исследование. Они были «расслеплены» в установленном порядке, а доступные данные подвергнуты статистической обработке.

Результаты исследования

Исходно сравниваемые группы были сопоставимы по основным демографическим, антропометрическим и лабораторным параметрам (см. таблицу).

Оценка эффективности лечения

Уже после первых 2 нед терапии среднее значение активности АлАТ в группе Фосфоглива® было достоверно ниже, чем в группе плацебо, причем более низкие значения этого показателя сохранялись в основной группе до конца лечения. Кроме того, положительная динамика активности АлАТ имела статистическую значимость только у пациентов, получавших Фосфоглив® (рис. 1). Через 12 нед в основной группе нормализации показателя удалось достичь у 33% больных, в то время как в контрольной — только у 19%.

Положительная динамика активности АсАТ в основной группе также была достоверной. К 12-й неделе среднее значение показателя достигло референсных границ. В контрольной группе снижение показателя ко 2-й неделе не имело статистической значимости, а к моменту отмены лечения наблюдалась тенденция к повышению его значений (рис. 2).

Оценка значений NAFLD fibrosis score в исследовании «Гепард»

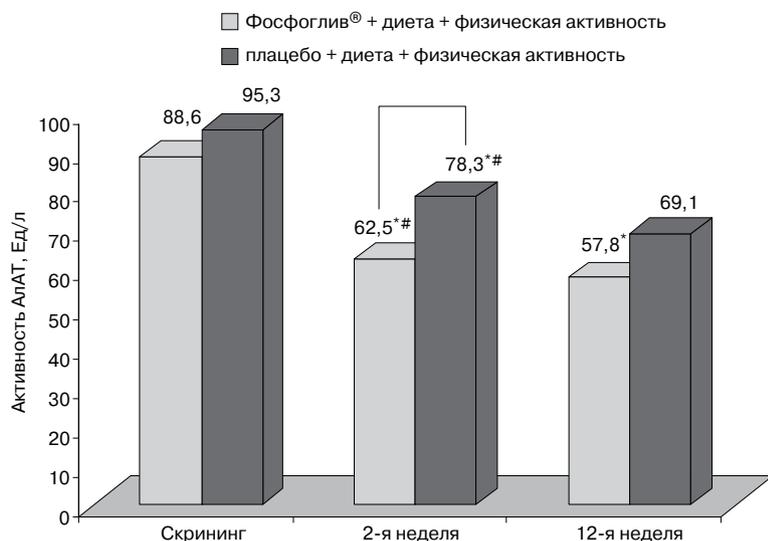


Рис. 1. Динамика средних значений активности АлАТ в течение 12 нед терапии.
* Различия со скринингом ($p < 0,001$); # межгрупповые различия ($p < 0,05$).

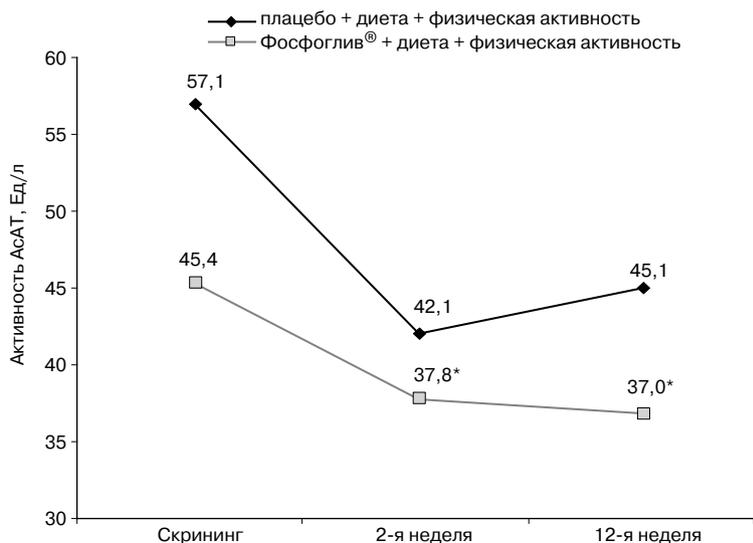


Рис. 2. Динамика средних значений активности АсАТ в течение 12 нед терапии.
* Различия со скринингом ($p < 0,001$).

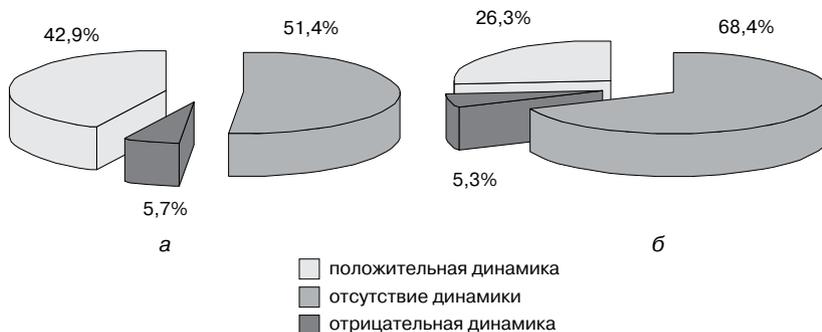


Рис. 3. Динамика NAFLD fibrosis score через 12 нед. а — Фосфоглив®, б — плацебо).

продемонстрировала его выраженную положительную динамику на фоне терапии препаратом «Фосфоглив®». Улучшение показателя через 12 нед было достигнуто у 42,9% пациентов. В контрольной группе диета и физическая активность обеспечили положительную динамику только у 26,3%, т. е. у почти в 2 раза меньшего числа больных (рис. 3).

Анализ ответов участников исследования на вопросы опросника для определения качества жизни показал достоверное положительное влияние Фосфоглива® на такие симптомы, как слабость, боль и дискомфорт в животе, тревога за семью, страх развития тяжелого заболевания, беспокойство, связанное с возможным ухудшением или отсутствием улучшения (рис. 4). В группе плацебо динамика восприятия пациентом указанных симптомов была недостоверной.

Такое действие препарата «Фосфоглив®» может быть обусловлено анксиолитико- и антидепрессантоподобными эффектами ГК, которые были выявлены в экспериментальных исследованиях [12, 23]. Они объясняются ее способностью оказывать влияние на уровень моноаминов в пресинаптической щели [16].

Оценка безопасности лечения

Профиль безопасности лечения в основной и контрольной группах был сопоставимым. На фоне внутривенного введения Фосфоглива® был зарегистрирован один случай развития умеренно выраженной артериальной гипертензии, скоррегированной с помощью лекарственных препаратов. При лечении плацебо были зарегистрированы один случай незначительного повышения уровня щелочной фосфатазы и один случай развития миозита, выраженность которого была расценена как слабая, а связь с получаемой терапией — как сомнительная. Ни одному пациенту коррекция лечения не потребовалась.

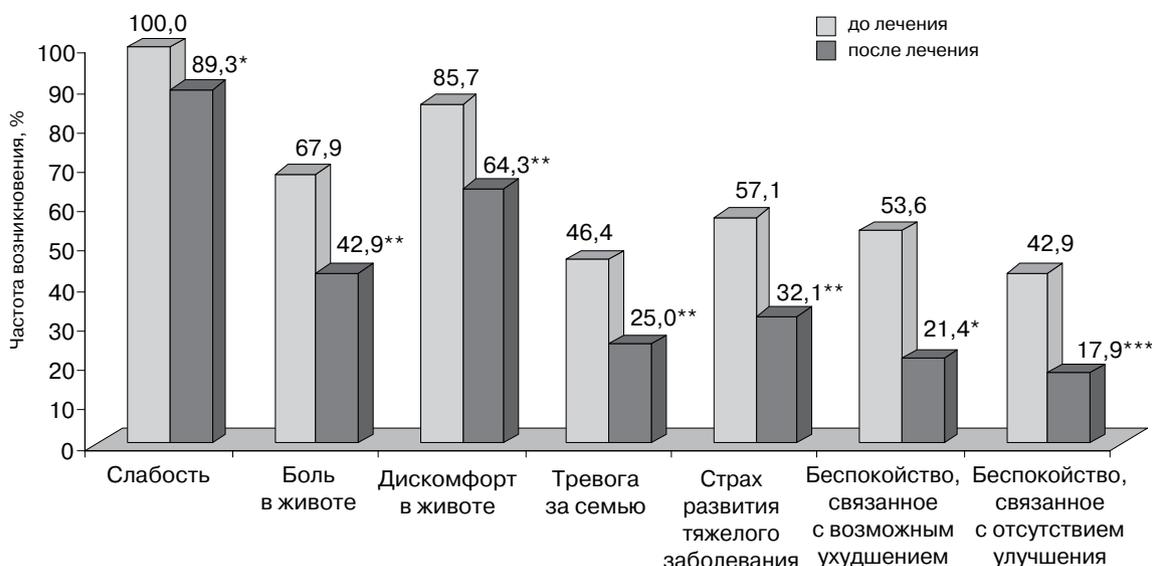


Рис. 4. Динамика психосоматических симптомов, ассоциированных с НАЖБП, на фоне лечения Фосфогливом®.
* $p < 0,01$; ** $p < 0,05$; *** $p < 0,02$.

Обсуждение полученных результатов

Предварительные результаты исследования «Гепард» (PHG-M2/P02-12) свидетельствуют о том, что включение препарата «Фосфоглив®» в схему современной терапии НАЖБП первой линии (диета, физическая активность) позволяет ускорить положительную динамику активности АлАТ и АсАТ и достичь ее более значимого снижения. Фосфоглив® обеспечивает более выраженный антифиброзный эффект лечения (по данным неинвазивного теста NAFLD fibrosis score). Кроме того, Фосфоглив® способен оказывать влияние на психосоматические симптомы заболевания, улучшая качество жизни больных,

и характеризуется благоприятным профилем безопасности.

В настоящее время исследование входит в завершающую стадию. Предварительные данные подтверждают выводы об эффективности и безопасности препарата, полученные в ранее проведенных исследованиях, дают основания ожидать сопоставимых результатов после статистической обработки всей выборки и позволяют рекомендовать препарат «Фосфоглив®» в качестве терапии НАЖБП в режиме 5 г/сут внутривенно в течение 14 дней с последующим переходом на прием внутрь по 2 капсулы 3 раза в сутки в течение нескольких месяцев. При этом положительная динамика клинико-биохимических показателей в группе плацебо,

хотя и менее выраженная, чем при лечении Фосфогливом®, позволяет продолжить исследование и не прерывать его по этическим соображениям.

Выводы

1. При анализе промежуточных результатов сравнительной оценки Фосфоглива® и плацебо при лечении 65 пациентов с НАЖБП выявлено достоверно более значимое влияние Фосфоглива® на воспаление и цитолиз гепатоцитов.
2. Фосфоглив® продемонстрировал антифиброзный эффект при НАЖБП.
3. Фосфоглив® по профилю безопасности не отличался от плацебо.

Список литературы

1. Вьючнова Е.С., Маев И.В., Бабина С.М. Эффективность эссенциальных фосфолипидов в лечении больных с неалкогольным стеатогепатитом // Клинический журнал гастроэнтерологии, гепатологии. – 2010. – № 3. – С. 3–11.
2. Гейвандова Н.И., Белова Н.Г., Фалеева О.В. и др. Клинико-патогенетическое значение некоторых показателей воспаления и возможности их фармакологической коррекции у больных неалкогольной жировой болезнью печени // Мед. вестн. Северного Кавказа. – 2009. – № 2. – С. 25–30.

3. Драккина О.М., Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (Результаты открытого многоцентрового проспективного исследования-наблюдения DIREG L 01903) // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2014. – Т. 24, № 4. – С. 32–38.
4. Маев И.В., Вьючнова Е.С., Бабина С.М. Применение фосфоглива в лечении больных неалкогольным стеатогепатитом // Рос. мед. вестн. – 2009. – Т. 14, № 4. – С. 28–36.
5. Недогада С.В., Санина Т.Н., Почепцов Д.А. Алгоритм выбора терапии

при неалкогольном гепатите на фоне метаболического синдрома // Вестн. ВолгГМУ. – 2013. – № 2 (46). – С. 92–95.

6. Angulo P., Hui J.M., Marchesini G., Bugianesi E., George J., Farrell G.C. et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007; 45:846–54. PMID: 17393509.
7. Asl M.N., Hosseinzadeh H. Review of pharmacological effects of Glycyrrhiza sp. and its bioactive compounds. *Phytother Res* 2008 Jun; 22(6):709–24.
8. Schröfelbauer B., Raffetseder J., Hauner M., Wolkerstorfer A., Ernst W.,

Szolar O.H.J. 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., Sun X. Glycyrrhizin attenuates endotoxin-induced acute liver injury after partial hepatectomy in rats. *Brazil J Med Biol Res* 2007; 40(12):1637-46.

10. Tu C.-T., Li J., Wang F.-P., Li L., Wang J.-Y., Jiang W. Glycyrrhizin regulates CD4+T cell response during liver fibrogenesis via JNK, ERK and PI3K/AKT pathway. *Int Immunopharmacol* 2012; 14(4):410-21.

11. Crance J.M., Lévêque F., Biziagos E., Cuyck-Gandré H., Jouan A., Deloince R. Studies on mechanism of action of glycyrrhizin against hepatitis A virus replication in vitro. *Antiviral Res* 1994 Jan; 23(1):63-76.

12. Dhingra D., Sharma A. Evaluation of antidepressant-like activity of glycyrrhizin in mice. *Indian J Pharmacol* 2005; 37(6):390-4.

13. 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.

14. Gao H.-X., Shao S.-H., Wang G.-Q. Research progress of Radix Glycyrrhizae. *J Jinggangshan Med Coll* 2004; 11(5):8-11.

15. Hamdy Abd El Azeem, El-Shazly Abdul Khalek, Hazem El-Akabawy et al. Association between nonalcoholic fatty liver disease and the incidence of cardiovascular and renal events. *J Saudi Heart Ass* 2013; 25:239-46.

16. Hatano T., Fukuda T., Miyase T. et al. Phenolic constituents of liquorice. III. Structures of glicoricone and licofuranone, and inhibitory effects of licorice constituents on monoamine oxidase. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 1991; 39:1238-43.

17. López-Suárez A., Guerrero J.M., Elvira-González J., Beltrán-Robles M., Cañas-Hormigo F., Bascuñana-Quirell A. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with blood pressure in hypertensive and nonhypertensive individuals from the general population with normal levels of alanine aminotransferase. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011 Nov; 23(11):1011-7.

18. McLain C.J. Alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis: similarities and key differences in treatment options // The AASLD 2014 Postgraduate course «Clinical implications of inflammation and immunity in acute and chronic liver disease». November 8, 2014. Boston.

19. Moro T., Shimoyama Y., Kushida M., Hong Y.Y., Nakao S., Higashiyama R. et al. Glycyrrhizin and its metabolite inhibit Smad3-mediated type I collagen gene transcription and suppress experimental murine liver fibrosis. *Life Sci* 2008 Oct 10; 83(15-16):531-9.

20. El-Tahawy N.F., Ali A.H., Saied S.R., Wahab Z.A. 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.

21. Naga Chalasani, Zobair Younossi, Joel E. Lavine et al. The Diagnosis and Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012; 55(6): 2005-23.

22. Pacifico L., Cantisani V., Ricci P. et al. Nonalcoholic fatty liver disease and carotid atherosclerosis in children. *Pediatr Res* 2008; 63:423-7.

23. Ambawade S., Kasture V.S., Kasture S.B. Anxiolytic activity of Glycyrrhiza glabra Linn. *J Nat Remedies* 2001; 1/2:130-4.

24. Van Rossum T.G., Vulto A.G., de Man R.A., Brouwer J.T., Schalm S.W. Review article: glycyrrhizin as a potential treatment for chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 1998 Mar; 12(3):199-205.

25. Dunn W., Xu R., Wingard D. et al. Suspected Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Mortality Risk in a Population-based Cohort Study. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:2263-71.

26. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis, 2012.

27. Li X.-L., Zhou A.-G. Evaluation of the immunity activity of glycyrrhizin in AR mice. *Molecules* 2012; 17(1):716-27.

28. Yoh T., Nakashima T., Sumida Y., Kakisaka Y., Nakajima Y., Ishikawa H. et al. Effects of Glycyrrhizin on Glucocorticoid Signaling Pathway in Hepatocytes. *Dig Dis Sci* 2002 Aug 1; 47(8):1775-81.