

Вплив біциклолу на стан компонентів сполучної тканини позаклітинного матриксу печінки у складі комплексної терапії неалкогольного стеатогепатиту із фіброзом печінки у хворих на цукровий діабет типу 2 із діабетичною нефропатією

Хухліна О.С., Коцюбійчук З.Я., Антонів А.А.

Кафедра внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна; Кафедра ортопедичної стоматології,

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна;

Кафедра патологічної анатомії, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

Резюме. Обстежено в динаміці лікування 60 хворих на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) 1-3 стадій фіброзу печінки із коморбідними цукровим діабетом типу 2 (ЦД2) середньої важкості та діабетичною хворобою нирок (ДХН) I-IV стадій. Додавання Біциклолу до комплексної терапії ЦД2 та НАСГ з ДХН упродовж 3 місяців сприяло усуненню синдрому цитолізу гепатоцитів, істотному зниженню показників стеато-тесту та фібротесту, вірогідному зниженню інтенсивності фіброзування печінкової тканини завдяки оптимізації спектру компонентів сполучної тканини позаклітинного матриксу у крові зі зниженням вмісту маркерів анаболізму колагену (білковозв'язаний оксипролін), підвищенням вмісту в крові маркерів катаболізму колагену (вільний оксипролін) завдяки підвищенню сумарної колагенолітичної активності плазми крові, зниженню вмісту в крові гексозамінів та вуглеводно-білкових маркерів деградації фукоглікопротеїнів.

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит, цукровий діабет типу 2, діабетична хвороба нирок, стеатоз печінки, фіброз печінки, біциклол.

Актуальність проблеми коморбідного перебігу неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), цукрового діабету типу 2 (ЦД2) та діабетичної хвороби нирок (ДХН) полягає в швидкому прогресуванні усіх коморбідних захворювань, декомпенсації процесів вуглеводного обміну, розвитку печінковоклітинної та ниркової недостатності [1, 10, 12].

Зазначені коморбідні захворювання мають низку механізмів взаємообтяження, усунення яких сприятиме досягненню клінічної ремісії захворювань, компенсації функціонального потенціалу печінки та нирок. Провідними ланками патогенезу НАСГ є стеатоз гепатоцитів та мезенхімальне запалення, кожна самостійно із яких здатна індукувати фіброзування печінкової тканини та прогресування НАСГ до цирозу печінки [1, 6, 8, 10]. В основі фіброзування печінкової тканини лежить активація перисинусоїдальних зірчастих клітин Іто, які під впливом численних прозапальних чинників, гіпоксії та оксидативного стресу перетворюються на міофібробластоподібні клітини, активуються і здатні синтезувати велику кількість колагену та білково-вуглеводних компонентів позаклітинного матриксу у просторі Діссе, перицелюлярно, перисинусоїдально, перивенулярно (центролобулярно) і далі проникати углиб часточки, формуючи септальний фіброз печінки [9, 10, 12, 13, 24, 26].

Одним із ймовірних патогенетичних механізмів прогресування ЦД та ДХН також є фіброзування підшлункової залози у ділянках острівців Лангерганса та паренхіми нирок, як наслідку мікроангіопатій та дисфункції ендотелію [12, 20].

Цим процесам протистоять різномантні протизапальні чинники природного походження – низка протизапальних цитокінів, природних антиоксидантів, викид у кров глюкокортикоїдних гормонів (ГКГ), реперфузія після ішемії тощо, однак усі ці заходи мають компенсаторний вплив, потребують ретельного моніторингу процесів фіброзування і застосування контролюючих протизапальних агентів [3, 8, 11, 15, 18]. Водночас, перелік лікувальних засобів, які володіють доведеною антифіброзною дією досить обмежений [3]. Застосування при дисметаболічному та запальному захворюванні печінки – НАСГ препаратів ГКГ не виправдане і навіть протипоказане, оскільки ГКГ переводять усі види обміну на рейки вуглеводного, стимулюють гіперглікемію та гіперліпідемію, посилюють стеатоз гепатоцитів [3]. При гепатитах вірусного походження (В, С, В+D) була доведена ефективність інтерферону- α 2a та 2b з реалізацією потужної протизапальної та антифібротичної дії [2, 4, 6, 17, 21, 23, 25, 28]. Однак, при НАСГ ця терапія застосування не знайшла в силу неефективності, клінічної маніфестації низки суттєвих побічних ефектів α -інтерферонів. Є повідомлення про застосування препарату

гепатопротекторної, протизапальної дії – гепаризину, який містить гліцеризинову кислоту, і справляє м'яку антифіброзну дію при НАСГ [3, 11].

У доступній літературі існує низка повідомлень про застосування препарату Біциклол з протизапальною, антифібротичною метою при захворюваннях печінки різного генезу, перш за все, вірусного гепатиту та цирозу печінки [2-7, 15-30]. Біциклол – це високотехнологічний, оригінальний, синтетичний препарат [3, 4]. На підставі результатів багатоцентрових, рандомізованих, сліпих, плацебо-контрольованих досліджень, проведених із дотриманням принципів доказової медицини, Біциклол здатний усувати цитолітичний синдром – знижувати у крові підвищену активність амінотрансфераз при вірусних гепатитах В, С, жировій хворобі печінки алкогольної та неалкогольної природи, токсичних гепатитах – при ураженні печінки хлороформом, D-галактозаміном та ацетамінофеном, відновлювати порушення структури печінкової тканини різного ступеня тяжкості [2-7, 15-30]. Біциклол пригнічує продукцію активними нейтрофілами, клітинами Купфера та макрофагами фактора некрозу пухлин- α (ФНП α), а також виводить з клітин та нейтралізує вільні радикали кисню та нітрогену [3, 4]. Біциклол пригнічує оксидативний стрес, відновлює структуру ядра та ДНК, функціональний стан мітохондрій гепатоцитів, попереджує апоптоз та некроз гепатоцитів, сприяє відновленню функціонального стану гепатоцитів, гальмує процеси фіброзування печінкової тканини [2-7, 15-30]. Проведені також дослідження, які доводять ефективність Біциклолу при алкогольній та неалкогольній жировій хворобі печінки на тлі ожиріння [1, 8, 10, 24, 29, 30], токсичному та медикамент-індукованому гепатиті [3, 14, 16, 18, 19, 27], для реабілітації печінки після хіміотерапії та хіміопрофілактики ГКГ посттрансплантаційних реакцій при трансплантації нирок [20], раку [22]. Водночас, розгорнутих даних про застосування Біциклолу при НАСГ із фіброзом 1-3 стадій на тлі ЦД2 з ДХН у літературі немає, або є повідомлення про дослідження, проведені у експерименті. Зазначені обставини і зумовили проведення досліджень у цьому напрямку.

Метою дослідження було з'ясувати ймовірний вплив комплексу засобів метформіну, розувастатину та біциклолу на маркери цитолізу гепатоцитів у хворих на неалкогольний стеатогепатит та ЦД2 із ДХН, ступінь стеатозу гепатоцитів та стадію фіброзу печінки, а також на вміст у крові білкових та вуглеводно-білкових компонентів

позаклітинного матриксу печінкової тканини, які є маркерами інтенсивності фіброзування печінки та прогресування НАСГ.

Матеріал та методи. Проведені дослідження в динаміці лікування у 60 хворих на НАСГ із ЦД типу 2 та ДХН I-IV стадії, серед яких у 48 пацієнтів (80,0 %) було встановлено НАСГ м'якої активності, а у 12 (20,0 %) НАСГ помірної активності. Коморбідним захворюванням у 100 % хворих на НАСГ був ЦД2 середнього ступеня тяжкості, серед яких у 15 осіб (25,0 %) ЦД був у стадії компенсації, у 45 (75,0 %) субкомпенсований. Усі хворі на НАСГ та ЦД2 мали коморбідну ДХН, зокрема, 21 випадок ДХН I-II стадії (35,0 %), 20 осіб із ДХН III стадії (33,3 %), 19 осіб із ДХН IV стадії (31,7 %). У 15 (25,0 %) обстежених осіб було встановлено вторинну артеріальну гіпертензію (АГ) ниркового генезу I-II ступеня, у 11 осіб (18,3 %) було встановлено есенціальну АГ I-II стадії, I-II ступеня. Крім ЦД2 та ДХН із АГ у хворих на НАСГ на момент включення в дослідження не було встановлено іншої хронічної загальносоматичної патології в активній фазі або у стадії декомпенсації (серця, судин, нирок, системи травлення, крові та кровотворення, неврологічних, психіатричних, онкологічних, ендокринних, ревматологічних захворювань, жирової хвороби печінки алкогольної етіології), гострих захворювань, вагітності, лактації.

Залежно від призначеного лікування за випадковою ознакою обстежені хворі були поділені на 2 групи: (1 група – контрольна: 28 осіб) отримували гіпокалорійну діету з урахуванням обмежень дієти №9, есенціальні фосфоліпіди (ЕФЛ) (Есенціале форте Н (Санофі-Авенсіс / Наттерман енд Сайї ГмбХ, Німеччина) 300 мг по 2 капс. 3 рази на день) 90 днів з метою лікування активного НАСГ, з приводу ЦД типу 2 та гіперліпідемії призначали метформіну гідрохлорид (Метформін-Тева, ТОВ Тева Оперейшнз, Польща) 1000 мг на добу, розувастатин (Розувастатин-Тева, ТОВ Тева Оперейшнз, Польща) (5 мг 1 раз у день) упродовж 90 днів. 2 групу склали пацієнти (32 особи), які, окрім аналогічних дієтичних рекомендацій, гіпоглікемізувальної та гіполіпідемічної терапії замість ЕФЛ додатково отримували препарат Біциклोल («Beijing Union Pharmaceutical Factory», Китай) по 25 мг 3 рази в день упродовж 90 днів. Середній вік пацієнтів склав (53,8±3,52) років. Групу порівняння для презентації референтних значень показників гомеостазу склали 30 здорових осіб (ЗО) відповідного віку.

НАСГ діагностували відповідно до рекомендацій уніфікованого клінічного протоколу, затвердженого наказом МОЗ України № 826 від 06.11.2014 р., за наявності критеріїв виключення хронічних дифузних захворювань печінки вірусного, спадкового, автоімунного чи медикаментозного генезу як причини цитолітичного, мезенхімально-запального синдромів, із виконанням біохімічного ФіброМакс-Тесту, який включав «SteatoTest», «ASH» та «NASH-Test» (BioPredictive, Франція) – для визначення ступеня стеатозу печінки та його природи (алкогольної чи неалкогольної), «FibroTest» - для визначення стадії фіброзу печінки, а також на підставі результатів ультрасонографії (УСГ) на УС сканері Ultima PA («Радмир» ДП АТ НДІРВ, Харків, Україна).

Діагностику ЦД типу 2 здійснювали згідно з уніфікованим клінічним протоколом, затвердженим Наказом МОЗ України № 1118 від 21.12.2012 р. Діагностику та лікування ДХН здійснювали за рекомендаціями клінічних настанов ДУ "Інститут нефрології НАМН України" (2012). Обчислення показника швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) здійснювали за допомогою калькулятора ШКФ ДУ «Інституту нефрології НАМН України» за середньою величиною трьох обчислених показників: кліренсом креатиніну за формулою Кокрофта-Гаулта, MDRD та СКД ЕРІ. Визначення стадій ДХН здійснювали за класифікацією С.Е. Mogensen (1983).

Стан компонентів сполучної тканини ПКМ визначали за вмістом вільного оксипроліну (ВОП) – за методом С.С. Тетянець, білковозв'язаного оксипроліну (БЗОП) – за методом М.А. Осадчука, гексозамінів (ГА) – за методом О.Г. Архіпової, фукози, не зв'язаної з білками (ФНБ) – за методом П.М. Шарасєва та співавт. Колагенолітичну активність (КЛІА) плазми крові досліджували за інтенсивністю лізису азоколу.

У динаміці лікування оцінювали клінічні симптоми захворювань, УСГ картину печінки та нирок, маркери пошкодження та функціональні проби печінки, результати «SteatoTest» та «FibroTest», стан білкових та вуглеводно-білкових компонентів позаклітинного матриксу печінкової тканини до, на 30 та 90 день лікування.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень GCP (1996 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних

досліджень за участю людини (1964-2013 рр.), наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р.

Перед перевіркою статистичних гіпотез проведено аналіз нормальності розподілу величин у рандомізованих вибірках через визначення коефіцієнтів асиметрії та ексцесу за допомогою критерію Хана-Шапіро-Уїлкі. Вірогідність різниці середньої арифметичної та її похибки між групами дослідження визначали за допомогою двостороннього непарного t-критерію Стьюдента. Різницю вважали вірогідною при рівні значущості $p < 0,05$. t-критерій Стьюдента застосовували лише в разі нормального розподілу за рівності генеральних дисперсій вибірок, що порівнювалися, яку перевіряли за допомогою F-критерію Фішера. В інших випадках для порівняння отриманих результатів використовували непараметричний ранговий критерій Манна-Уїтні. Вірогідність змін варіацій у динаміці лікування в разі нормального розподілу у вибірках визначали за парним критерієм Стьюдента, в інших випадках – за непараметричним парним T-критерієм Вілкоксона. Для проведення статистичного аналізу отриманих результатів використовували програмні пакети Statistica for Windows версії 8.0 (Stat Soft inc., США), Microsoft Excel 2007 (Microsoft, США).

Результати дослідження. Аналіз результатів дослідження вмісту продуктів метаболізму СТ ПКМ (табл. 1) у крові хворих на НАСГ на тлі ЦД та ДХН вказує на те, що запальний і дисметаболічний процес сприяє істотному дисбалансу компонентів СТ. Зокрема, встановлено активація процесів анаболізму колагену за зростанням у крові БЗОП у 2,0 рази ($p < 0,05$), а також зниження інтенсивності процесів катаболізму колагену – за зниженням вмісту в крові ВОП у 1,4 рази ($p < 0,05$), що виникло, ймовірно, внаслідок гальмування колагенолітичної активності плазми крові (у 1,4 рази, $p < 0,05$). Тобто активовані процеси синтезу колагену супроводжуються гальмуванням його деградації із накопиченням у ПКМ. Нами також встановлено істотне зростання вмісту в крові ГА у 1,5 рази ($p < 0,05$) та прискорена деградація вуглеводно-білкових компонентів матриксу (зі зростанням вмісту в крові фукози, не зв'язаної з білком, у 2,6 рази, ($p < 0,05$)).

Водночас, нами встановлено, що Біциклोल, навіть при лікуванні впродовж 30 днів впливає на обмін компонентів СТ і вірогідно гальмує розвиток фіброзувальних реакцій у хворих на НАСГ. Так, після 30 днів лікування зареєстровано вірогідне зниження вмісту у

крові БЗОП у 1,4 рази ($p<0,05$) лише у 2 групі спостереження, а також зростання інтенсивності колагенолізу (вмісту в крові ВОП у 1,5 рази ($p<0,05$), а також показника КЛА – у 1,7 рази ($p<0,05$) у порівнянні з показником до лікування), за відсутності вірогідних змін у групі контролю (1 група). Зазначені процеси супроводжувалися істотним гальмуванням деградації фукоглікопротеїнів (у 1,4 рази, $p<0,05$) у динаміці лікування хворих 2 групи і істотним зниженням вмісту в крові ГА (у 1,4 рази, $p<0,05$), у той час, як у групі контролю показники лише мали тенденцію до зниження ($p>0,05$).

Після 90 днів лікування Біциклолом показники стану компонентів СТ ПКМ печінки за більшістю параметрів наближалися до нормативних значень (табл. 1).

Таблиця 1 – Результати дослідження вмісту в крові продуктів обміну компонентів сполучної тканини у хворих на неалкогольний стеатогепатит, цукровий діабет типу 2 із діабетичною хворобою нирок I-IV стадій у динаміці лікування ($M\pm m$)

	Показники	Групи обстежених хворих	
		Група 1 (n=28)	Група 2 (n=32)
ПЗО	БЗОП, мкмоль/л	40,28±3,73	
	ВОП, мкмоль/л	12,93±0,03	
	Фукоза, у.о.	37,34±5,45	
	ГА, ммоль/л	5,51±0,06	
	КЛА, мкМ/лхгод	0,87±0,02	
До лікування	БЗОП, мкмоль/л	79,64±5,34 *	79,62±5,37 *
	ВОП, мкмоль/л	9,03±0,17 *	9,01±0,18 *
	Фукоза, у.о.	95,33±8,45 *	95,35±8,39 *
	ГА, ммоль/л	8,41±0,57 *	8,43±0,55 *
	КЛА, мкМ/лхгод	0,63±0,03 *	0,64±0,04 *
Через 30 днів	БЗОП, мкмоль/л	70,35±4,54 *	57,63±4,32 **/#
	ВОП, мкмоль/л	10,25±0,57 *	13,34±0,17 **/#
	Фукоза, у.о.	89,75±6,13 *	68,12±2,18 **/#
	ГА, ммоль/л	7,38±0,22 *	5,91±0,24 **/#
	КЛА, мкМ/лхгод	0,70±0,03 *	1,08±0,02 **/#
Через 90 днів після лікування	БЗОП, мкмоль/л	62,65±6,35 *	43,21±2,31 **/#
	ВОП, мкмоль/л	11,08±0,59 **/#	13,52±0,28 **/#
	Фукоза, у.о.	65,22±5,38 **/#	46,98±2,39 **/#
	ГА, ммоль/л	7,46±0,40 *	5,74±0,21 **/#
	КЛА, мкМ/лхгод	0,74±0,07 *	0,98±0,05 **/#
Примітка. * - різниця вірогідна у порівнянні з показником у практично здорових осіб ($P<0,05$); ** - різниця вірогідна у порівнянні з показником до лікування ($P<0,05$); # - різниця вірогідна у порівнянні з показником після лікування у хворих 1 групи ($P<0,05$).			

Зокрема, у хворих 2 групи встановлено вірогідне зниження вмісту в крові БЗОП у 1,8 рази ($p < 0,05$) у порівнянні з показником до лікування, а також вірогідне зростання вмісту ВОП після лікування у 1,5 рази ($p < 0,05$), що вказує на вірогідне зниження інтенсивності процесів аболізму колагену та підсилення процесів катаболізму колагену у ПКМ печінкової тканини. Вірогідних змін вказаних показників у динаміці лікування у хворих 1 групи зареєстровано не було ($p > 0,05$). Початково знижена КЛІА крові у хворих на НАСГ після лікування вірогідно зросла у 1,5 рази ($p < 0,05$) у хворих 2 групи, що вказує на ймовірну активацію зовнішніх (гуморальних, ферментативних, цитокинових тощо) механізмів регуляції обміну СТ під впливом Біциклолу. Зміни показників у групі контролю після лікування відносно вмісту БЗОП та КЛІА були невірогідні ($p > 0,05$), водночас, концентрація в крові ВОП у хворих 1 групи вірогідно зросла у 1,2 рази ($p < 0,05$), але норми не досягла. Нами також встановлений коригуючий вплив Біциклолу на обмін глікозаміногліканів: зниження вмісту ГА у 2 групі у 1,5 рази ($p < 0,05$) із фактичною нормалізацією показника. У 1 групі зміни вмісту ГА були невірогідні ($p > 0,05$). Крім того, ми спостерігали вірогідне зменшення після лікування показників вмісту в крові фукози: у 1,5 та 2,0 рази - відповідно у хворих 1 та 2 груп ($p_{1,2} < 0,05$).

Аналіз показників активності цитолітичного синдрому вказує на те, що підвищена до лікування активність АлАТ (у 3,6 рази, $p < 0,05$) – після лікування знизилась у хворих 1 та 2 груп: відповідно у 2,2 та 3,7 рази ($p < 0,05$) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($p < 0,05$) (табл. 2).

Таблиця 2 – Показники активності цитолізу гепатоцитів, стеато-тесту та фібро-тесту у хворих на неалкогольний стеатогепатит, цукровий діабет типу 2 із діабетичною хворобою нирок I-IV стадій у динаміці лікування ($M \pm m$)

	Показники	Групи обстежених хворих	
		Група 1 (n=28)	Група 2 (n=32)
ПЗО	АлАТ, ммоль /лхгод	0,42± 0,03	
	Стеато-тест	0,19±0,02	
	Фібро-тест	0,17±0,01	
До лік.	АлАт, ммоль/лхгод	1,52±0,17 *	1,51±0,15 *
	Стеато-тест	0,75±0,02 *	0,76±0,02 *
	Фібро-тест	0,56±0,01 *	0,55±0,01 *

Через 90 днів	АлАт, ммоль/лхгод	0,69±0,05 */**	0,41±0,04 **/#
	Стеато-тест	0,61±0,02 */**	0,42±0,01 */**/#
	Фібро-тест	0,50±0,01 */**	0,33±0,01 */**/#
Примітка: * - різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО (p<0,05); ** - різниця вірогідна у порівнянні з показником до лікування (p<0,05); # - різниця вірогідна у порівнянні з показником після лікування у хворих групи 1 (p<0,05).			

Водночас, підвищений до лікування показник стеатозу гепатоцитів, що перевищував референтні значення у 4,0 рази (p<0,05) – під впливом лікування також вірогідно знизився у хворих 1 та 2 груп спостереження – відповідно у 1,2 та 1,8 рази (p<0,05) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці (p<0,05) (табл. 2). Таким чином, і традиційне лікування есенціальними фосфоліпідами, і препарат Біциклол активно впливають і упродовж 90 лікування сприяють зниженню основних компонентів патологічного процесу в печінці при НАСГ – цитолізу та жирової дистрофії гепатоцитів, однак Біциклол у складі комплексної гіпоглікемізуючої та гіполіпідемічної терапії впливає інтенсивніше. Треба також вказати на той факт, що вплив традиційної терапії та активність фіброзування печінки, за даними попередніх досліджень, був вірогідно нижчий від запропонованої терапії Біциклолом. Так, істотно підвищений до лікування показник ФіброТесту (у 3,2 рази, p<0,05) у хворих на НАСГ із коморбідним ЦД та ДХН у динаміці лікування у хворих 1 групи знизився на 10,7% (p<0,05), а у хворих 2 групи – на 40,0% (p<0,05) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці (p<0,05). Отримані дані свідчать про сприятливий протизапальний ефект Біциклолу, який спрямований на гальмування та попередження фіброзування печінки.

Висновок. Комплексна терапія метформіном, розувастатином у комбінації з біциклолом у осіб із коморбідними НАСГ, ЦД2 та ДХН упродовж 3 місяців сприяла усуненню синдрому цитолізу гепатоцитів, істотному зниженню показників стеато-тесту та фібротесту (p<0,05), вірогідному зниженню інтенсивності фіброзування печінкової тканини завдяки оптимізації спектру компонентів сполучної тканини позаклітинного матриксу у крові зі зниженням вмісту маркерів анаболізму колагену (білковозв'язаний оксипролін), підвищенням вмісту в крові маркерів катаболізму колагену (вільний оксипролін) завдяки підвищенню сумарної колагенолітичної активності плазми крові, зниженню вмісту в крові гексозамінів та вуглеводно-білкових маркерів деградації фукоглікопротеїнів позаклітинного матриксу печінки (білковозв'язаної фукози).

Перспективою наших подальших досліджень у даному напрямку є встановлення інших плейотропних ефектів Біциклолу за умов комплексного лікування різних коморбідних патологій на тлі неалкогольного стеатогепатиту.

Список літератури:

1. Бабак ОЯ, Колесникова ЕВ, Сытник КА Влияние Бициклола на динамику цитолитического синдрома у больных неалкогольной жировой болезнью печени. Сучасна гастроентрологія. 2013;4(72):18-22.
2. Боброва І.А., Матяш В.І., Шевчук В.Б. Біциклोल – нестандартна терапія хронічних вірусних гепатитів. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Хвороби печінки в практиці клініциста». Харків, 2007. С. 58.
3. Гепатопротектори: Монографія. Радченко О.М., Хухліна О.С., Антонів А.А., Мандрик О.Є., Гринюк О.Є., Коцюбійчук З.Я., Антофійчук Т.М. За ред. проф. Радченко О.М., Хухліної О.С. Чернівці, 2021. 388 с.
4. Голубовская ОА, Меркулова ЮВ, Носальская ТН. Бициклोल. Механизмы реализации клинического эффекта. Фармакодинамика. Клиническая фармакология. Обзор многоцентровых клинических исследований Фармакодинамика. Клиническая фармакология. Обзор многоцентровых клинических исследований. Киев, 2015. 61с. <http://bicyclol.com/wp-content/uploads/Bicyclol-Golubovskaya-O.A..pdf>
5. Денисова МФ, Музыка НН. Опыт применения Бициклола в лечении хронических вирусных гепатитов у детей. Сучасні Інфекції. 2010; (1): 118–122.
6. Ивашкин ВТ, Маевская МВ, Жаркова МС и др. Алгоритмы диагностики и лечения в гепатологии. М.: МЕДпресс-информ; 2016. 176 с. <https://www.rsls.ru/files/news/Present2208.pdf>
7. Печенка А. М., Сухов Ю. А., Вовк Л. М. Бициклोल — альтернативная терапия хронического вирусного гепатита С. Consilium Medicum Ukraina. 2009; (7): 4–5.
8. Пирогова ИЮ, Яковлева СВ, Неуймина ТВ и др. Эффективность и безопасность Бициклола при неалкогольной жировой болезни печени: результаты когортного исследования. Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатол, колопроктологии. 2018;28(4):66-75. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-4-66-75>.
9. Хухліна ОС, Антонів АА, Кузьмінська ОБ та ін. Інтенсивність фіброзоутворення у печінці у хворих на неалкогольний стеатогепатит на тлі ожиріння І-ІІ ступеня та хронічну хвороб нирок. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2018; (2 (34)): 147–151.
10. Хухліна ОС, Антонів АА, Мандрик ОЄ, Гринюк ОЄ. Неалкогольна жирова хвороба печінки та коморбідні стани: особливості патогенезу, клініки, діагностики, лікування. Чернівці, 2017. 188 с.

11. Хухліна ОС, Антонів АА, Мандрик ОЄ. Вплив гліциризину в комбінації з гліцином і метіоніном на стан компонентів позаклітинного матриксу та інтенсивність фіброзування печінки у хворих на неалкогольний стеатогепатит за коморбідності з хронічною хворобою нирок. Сучасна гастроентерологія. 2017. № 5 (97). С. 29–35.
12. Хухліна ОС, Антонів АА. Неалкогольна жирова хвороба печінки та хронічна хвороба нирок: патогенез взаємообтяження, особливості клініки, діагностики, прогнозування перебігу. Чернівці, 2019. 192 с.
13. Antoniv AA. Changes in extracellular matrix components metabolism in patients with nonalcoholic steatohepatitis on the background of obesity and comorbidity with chronic kidney disease. Укр. журнал медицини, біології та спорту. 2018; 3 (7 (16)): 69–73.
14. Bao Xiu-qi, Liu Geng-tao. Bicyclol protects HepG2 cells against D-galactosamine-induced apoptosis through inducing heat shock protein 27 and mitochondria associated pathway. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2010;31(2):219–226. doi: 10.1038/aps.2009.194.
15. Cui J, Li Z, Qian L et al. Reducing the oxidative stress mediates the cardioprotection of bicyclol against ischemia-reperfusion injury in rats. *Journal of Zhejiang University Science B*. 2013;14(6):487–495. doi: 10.1631/jzus.B1200263
16. Li M, Liu G-T. Inhibition of Fas/FasL mRNA expression and TNF- α release in concanavalin A-induced liver injury in mice by bicyclol. *WJG*. 2004;10(12):1775–1779. doi: 10.3748/wjg.v10.i12.1775.
17. Liu G.T. Bicyclol: a novel drug for treating chronic viral hepatitis B and C. *Med. Chem.*, 2009; 5(1): 29–43.
18. Mayevskaya MV, Lunkov VD, Geyvandova NI et al. Bicyclol in the treatment of patients with chronic diffuse liver diseases. *Meditinskiy sovet - Medical Council*. 2020; (15): 42-53.
19. Naqiong W, Liansheng W, Zhanying H et al. A Multicenter and Randomized Controlled Trial of Bicyclol in the Treatment of Statin-Induced Liver Injury. *Med Sci Monit*. 2017;23:5760–5766. doi: 10.12659/msm.904090
20. Shang W, Feng Y, Li J et al. Effect of bicyclol tablets on drug induced liver injuries after kidney transplantation. *Open Medicine*. 2017;12(1):62–69. doi: 10.1515/med-2017-0012.
21. Wang H.F., Li Q., Lan P. Use of bicyclol in treatment of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review. *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi*, 2007; 21(2): 165–167.
22. Wang Y, Nie H, Zhao X. et al. Bicyclol induces cell cycle arrest and autophagy in HepG2 human hepatocellular carcinoma cells through the PI3K/AKT and Ras/Raf/MEK/ERK pathways. *BMC Cancer*. 2016;16:742. doi: 10.1186/s12885-016-2767-2.
23. Xie W, Shi G, Zhang H. et al. A randomized, multicenter, controlled study of patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B treated by adefovir dipivoxil or adefovir dipivoxil plus bicyclol. *Hepatol Int*. 2012;6(2):441–448. doi: 10.1007/s12072-011-9294-7.

24. Xu Y, Wen XG, Wang ZY et al. Therapeutic effect of weight loss combining bicyclol on primary nonalcoholic fatty liver diseases. *Journal of Zhengzhou University (Medical)*. 2005;40(5):905-7.
25. Yang XY, Zhuo Q, Wu TX, Liu GJ. Bicyclol for chronic hepatitis C. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007; (1): CD004994.
26. Yi Jianhua, Li Wei, Zeng Linlan et al. Effect of Bicyclol on TGB- β 1 and I, III collagen expression in liver tissue of CHB. *Chinese J. Practical Internal Medicine*. 2006;26(11):845–846.
27. Zeng W, Lin X, Zhang Z et al. Study of bicyclol in the prevention and treatment of hepatic damage caused by chemotherapy. *Cancer Biol Ther.* 2006 May;5(5):536–43.
28. Zhang Y, Xie Y, Zhang Y et al. Hepatitis B patients exhibiting mild alanine aminotransferase elevation: A comparative analysis of treatment with and without Bicyclol tablets. *Biomed Rep.* 2016; 5(5):595–600. doi: 10.3892/br.2016.765.
29. Zhao J1, Chen H, Li Y. Histological changes in the liver in alcoholic liver disease during treatment Bicyclol and phosphatidylcholine. (Comparative Study). *Eur J Pharmacol.* 2008 May 31; 586(1–3): 322–31
30. Zhu Yue. Treatment of nonalcoholic steatohepatitis drug Bicyclol. *Science Technology and Engineering.* 2006; 09.