



Міжнародна імунофармакологія

Домашня сторінка журналу: www.elsevier.com/locate/intimp

Терапевтичний потенціал біциклолу при захворюваннях печінки: уроки синтетичного рослинного препарату в традиційній китайській медицині

Тяньмін Чжао а, б, с, 1, Ліхонг Мао а, б, с, 1, Цзиханг Ю а, б, с, 1, Яньян Хуей а, б, с, Хунчжуань Фен е, Сяоюй Ван а, б, с,
Ling Lin d, Xiaofei Fan а, б, с, Xin Chen а, б, с, Bangmao Wang а, б, с, *, Xiaotsang Cao а, б, с, *, Chao Sun а, б, с, d, *

кафедра гастроентерології та гепатології, загальна лікарня медичного університету Тяньцзінь, вулиця Аншань, 154, район Хепін, 300052 Тяньцзінь, Китай

б Інститут захворювань травлення Тяньцзінь, загальна лікарня медичного університету Тяньцзінь, вулиця Аншань, 154, район Хепін, 300052 Тяньцзінь, Китай

с Тяньцзінь Ключова лабораторія захворювань травлення, загальна лікарня медичного університету Тяньцзінь, вулиця Аншань, 154, район Хепін, 300052 Тяньцзінь, Китай

д Кафедра гастроентерології, Загальна лікарня медичного університету Тяньцзінь, 6 Східна вулиця, Економічна зона аеропорту Тяньцзінь, 300308 Тяньцзінь, Китай

е Відділення нутріології, Третя центральна лікарня Тяньцзінь, дорога Цзіньтан, 83, район Хедун, Тяньцзінь 300170, Китай

Ключові слова: традиційна китайська медицина, біциклол, захворювання печінки, фармакологічна активність, фармакокінетичний фероптоз.

АБСТРАКТ:

Біциклол, інноваційний хімічний препарат, який має права інтелектуальної власності в Китаї, заснований на похідній традиційної китайської медицини (TCM) *Schisandra chinensis* (Wuweizi). Дані установки підтвердили, що біциклол має терапевтичний потенціал при різних патологічних станах печінки. У цьому описовому огляді ми надамо перший короткий опис фармакологічної активності, фармакокінетичних характеристик та токсичності біциклолу, а також обговоримо перспективи майбутніх досліджень. Наші результати показують, що біциклол має широкий спектр фармакологічних властивостей, включаючи протівірусну, протизапальну, імунорегулюючу, антиоксидантну, антистеатотичний, антифібротичний, протипухлинну дію, є регулятором загибелі клітин і модулятором білків окисного стресу. Фармакокінетичні дослідження показали, що біциклол є основним субстратом CYP3A/2Рецептор E1. Не виявлено взаємодій з іншими лікарськими засобами при одночасному введенні біциклолу з різними молекулами. Більш того, результати хронічної токсичності переконливо доводять, що біциклол не робить помітного токсичного впливу на біохімічні показники і роботу основних органів. Завдяки гарному фармакологічній дії і високому профілю безпеки передбачається, що біциклол є потенційним кандидатом на лікування різних захворювання печінки, в тому числі гострі захворювання печінки: гостра печінкова недостатність, медикаментозний гепатит, неалкогольна жирова хвороба печінки, фіброз і гепатоцелюлярна карцинома. Надалі необхідні дослідження для окреслення молекулярних механізмів і мішеней препарату Біциклол з метою надання набагато більшої інформації про ефективність препарату Біциклол. Сподіваємося, що препарати на основі біциклолу при захворюваннях печінки зможуть широко застосовуватися в клінічній практиці по всьому світу.

Абревіатури: ТКМ, традиційна китайська медицина; CCl₄, чотирихлористий вуглець; ЛПС, ліпополісахарид; IPI - ішемія-реперфузійна травма; DAA, протівірусний засіб прямої дії; ВГВ, вірус гепатиту В; ВГС, вірус гепатиту С; GLTP, білок-транспортер гліколіпідів; ІФН, інтерферон; ПАМП, молекулярні структури, пов'язані з патогенами; Вологі, молекулярні структури, пов'язані з пошкодженням; TLR, толл-подібні рецептори; протитуберкульозні, протитуберкульозні; МАРК, мітоген-активована протеїнкіназа; ГПН - гостра печінкова недостатність; Галн, ДГалактосамін; АФК, реактивні кисневі види; Nrf2, фактор, пов'язаний з ядерним фактором еритроїдом 2; ARE, елемент антиоксидантної відповіді; NO-1, гемоксигеназа 1; NQO-1, NADPH хінооксидоредуктаза 1; ГСТА-1, Глутатіон-С Трансфераза 1; ГСГ, глутатіон; iNOS, індукована синтаза оксиду азоту; НАЖХП, неалкогольна жирова хвороба печінки; ГКК, гепатоцелюлярна карцинома; НАШ, неалкогольний стеатогепатит; PPAR α , α рецептор, активований пероксисомальним проліфератором; HSC, клітини зірчастої печінки; ТІМП-1, інгібітор металопротеїнази 1; DEN, діетилнітросамін; СYP, цитохром P450; АЛТ, аланінамінотрансфераза; АЛП, лужна фосфатаза; MDR, мультирезистентний; УЗО, регульована загибель клітин; EP, ендоплазматична мережа; LC3-II, 3-II світловий ланцюг, пов'язана з мікротрубочками білка-1; HSP, білки теплового шоку; LC-MS, рідинна хроматографія-мас-спектрометрія; БОБ - медикаментозне ураження печінки; ВІЛ, вірус імунodefіциту людини; ВПЛ, вірус папіломи людини; ІСІ, інгібітори імунних контрольних точок; ІМГ, імуніопосередкований гепатит.

* *Автори-кореспонденти: кафедра гастроентерології та гепатології, загальна лікарня медичного університету Тяньцзінь, ВУЛИЦЯ Аншань, 154, район Хепін, 300052 Тяньцзінь, Китай.*

Адреси електронної пошти: sch0118@126.com (В. Ван), doccaoxc@163.com (Н. Цао), chaosun@tmu.edu.cn (К.

Сан). 1 Ці три автори зробили однаковий внесок у цю роботу.

1. Вступ:

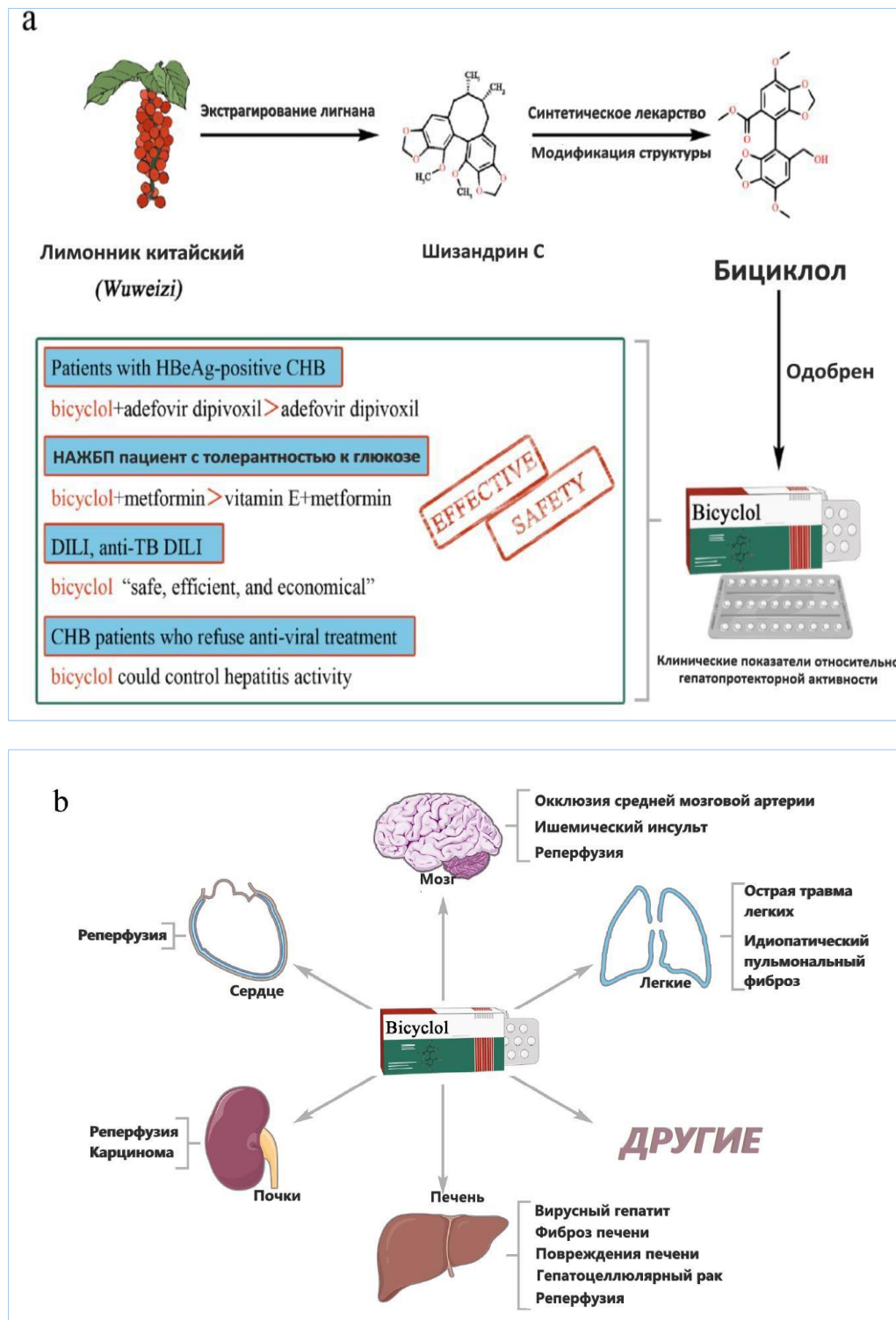
Печінка відіграє ключову роль у підтримці метаболічного гомеостазу та виведенні токсичних екзогенних та ендогенних метаболітів, таких як наркотики, віруси, грибова інфекція, алкоголь та різні отруйні речовини [1]. Враховуючи важливість функції печінки, порушення функції печінки може призвести до розвитку різноманітних патологічних та клінічних станів, таких як запалення, стеатоз печінки та кінцевий фіброз. в результаті виникає злякисне новоутворення. Незважаючи на ряд загальноновизнаних препаратів для лікування печінки, вони в основному використовуються для лікування дисфункції печінки, їх застосування помітно утруднено в клінічних умовах через погане терапевтична відповідь, непереносимість і непередбачені побічні ефекти, такі як ниркова і кардіотоксичність. Тому ці обмеження спонукають наукові зусилля знайти альтернативні сполуки серед традиційної китайської медицини (ТКМ). Ці китайські лікарські трави існують давно і визнані корисними при лікуванні захворювань печінки, в той час як *Schisandra chinensis* (Wuweizi) північний є одним з ефективних лікарських трави широко застосовуються при захворюваннях печінки [2].

Було очевидно, що *Schisandra chinensis* і його екстрактуєчий лігнан, тобто шизандрин С, являють собою захисну дію від ураження печінки у мишей, отруєних чотирихлористим вуглецем (CCl₄). Було виявлено, що новий синтетичний препарат біцикллол (4,4'-диметокси-5,6,5', 6'-біс (метилен-діокси)-2-гідроксиметил-2'-метоксикарбонілбіфеніл) на основі шизандрину С найбільш ефективна фармакологічна активність і біодоступність з рідкісними епізодами побічних ефектів як в фундаментальних дослідженнях, так і в клінічних застосуваннях (рис. 1а). Згодом Біцикллол був затверджений як гепатопротектор Управлінням з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів Китаю (CDFA) в 2004 році. [3]. Було показано, що біцикллол має численні фармакологічні ефекти, включаючи вплив на реплікацію вірусу інфекційного гепатиту, антифібротичну дію, захист від пошкоджень печінки і стимуляція синтезу гепатоцелюлярного білка *in vivo* і *in vitro* [3–8].

Крім того, фармакологічні властивості біцикллолу також були досліджені в таких областях, як: гостра травма, викликана ліпополісахаридами (LPS), ішемія-реперфузійне пошкодження (IRI), нейропротекція, рак нирки, ідіопатичний фіброз легенів, а також захист печінки при проведенні агресивної хіміотерапії та профілактики БОБ (рис. 1б) [9–14].

Незважаючи на численні терапевтичні способи використання та напрямки терапії біциклолами, які також були задокументовані в результаті великої кількості досліджень, це лише один огляд, який надає інформація в добре організованому порівнянні фармакологічних ефектів біцикллолу [3]. Однак останній огляд був опублікований більше десяти років тому, тому резюме

Біцикллол необхідний у зв'язку з активним вивченням його фармакологічної дії і поглибленням знань в області молекулярних механізмів. Ми шукали дослідження терапевтичного впливу біцикллолу на захворювання печінки. Крім того, ми впорядкували ці результати відповідно до критичних дій, які відбуваються на патогенних стадіях порушення функції печінки на гепатокарцерогенезі.



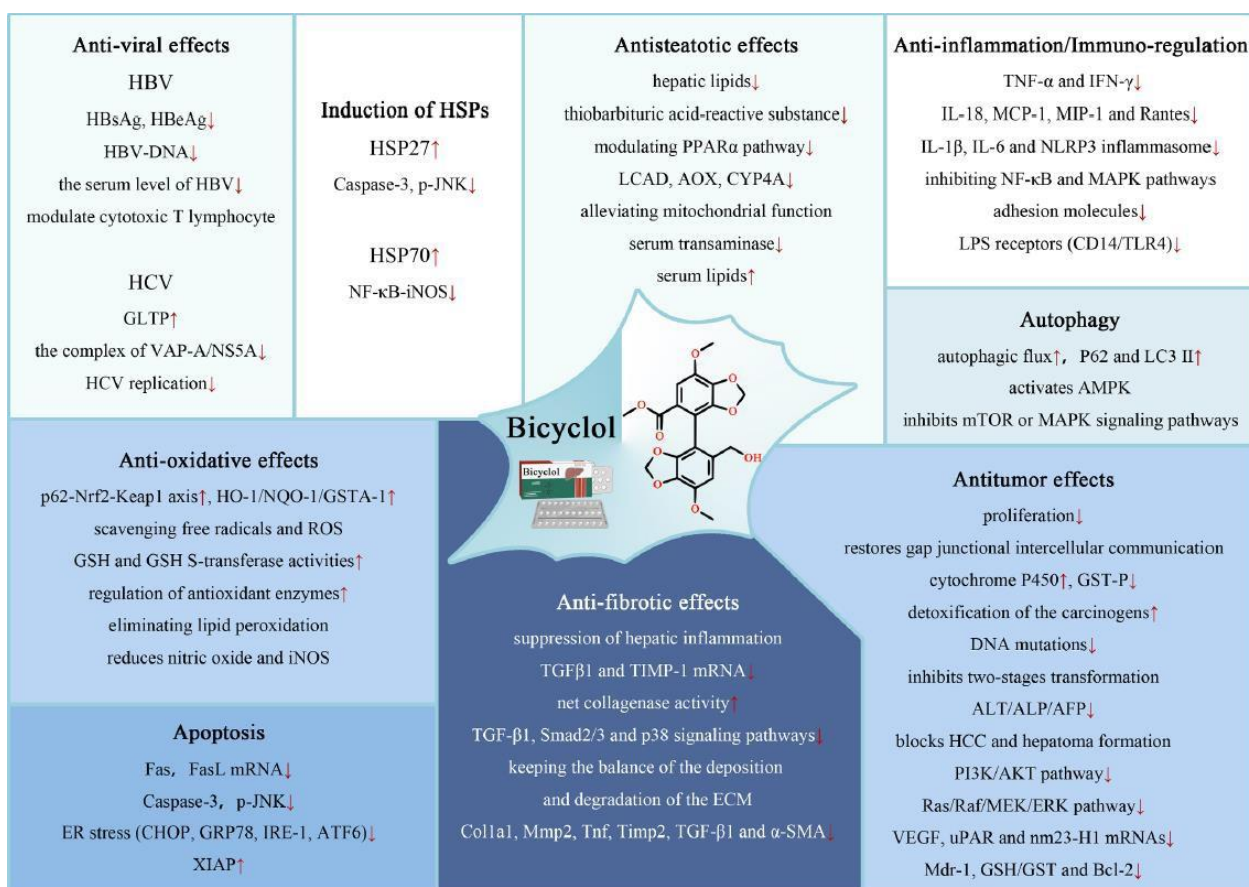
Малюнок 1. Розробка біцикллолу та його клінічне застосування (а). Різні фармакологічні властивості біцикллолу при багатьох захворюваннях (б).

2. Лікувальні ефекти біциклолу:

Оскільки різні фармакологічні дії біциклолу в терапії печінки є актуальними, ми підсумували всі терапевтичні ефекти, які були досліджені цим синтетичним препаратом з точки зору кожного патологічного стадії від вірусного гепатиту до канцерогенезу (рис. 2).

2.1. Протівірусна дія

Інфекція, викликана хронічним вірусом гепатиту В (ВГВ), залишається серйозною проблемою для популяцій у всьому світі, незважаючи на появу ефективних вакцин і потужних протівірусних препаратів [15]. Незважаючи на зниження кількості випадків в останні десятиліття, все ще зберігається високий рівень смертності, пов'язаний з хронічним ВГВ, як зазначено в останніх оцінках глобального тягар хвороби [16,17]. Ряд сполук були ліцензовані для лікування інфекцій ВГВ, включаючи (пегільовані) інтерферони, ламівудин, ентекавір, тельбівудин, адефовір дипівоксил і тенофовіру дизопроксил фумарат [18]. Ламівудин зазвичай використовується в терапії першої лінії, незалежно від його високої лікарської резистентності [19]. У сукупності це може дозволити комбінацію нуклеотичних (t) аналогів і з іншими гепатопротекторами проти інфекцій ВГВ. Протівірусний засіб, індукований біциклолом, вперше привернув увагу при дослідженні терапії вірусних гепатитів в 2000 році [3]. Лю повідомив, що біциклol в концентраціях 1×10^4 і 5×10^4 моль/л значно інгібував HBsAg на 59% і HBeAg на 35%. в клітинній лінії 2.2.15 відповідно, яка встановлюється шляхом стабільної трансфекції геномом ВГВ людини в клітинну карциному печінки людини HepG2. Відповідно, зменшувалося і кількість внутрішньоклітинної ДНК HBV. Протівірусна активність біциклолу на моделі качиноного гепатиту також була підтверджена in vivo і in vitro, а результати показали, що біциклol помітно пригнічує нітрат сироватки. рівень вірусу гепатиту В у качок. Потрібне подальше поглиблене вивчення механізмів роботи біциклолу, що лежать в основі протівірусної дії при інфекційному гепатиті, наприклад, модуляції цитотоксичних Т-лімфоцитів.



Інфекція, викликана хронічним вірусом гепатиту С (HCV), є ще однією глобальною проблемою охорони здоров'я. ВГС є ендемічним у багатьох країнах і регіонах, тому це зростає навантаження на суспільство і системи охорони здоров'я. Швидке виникнення і розвиток багатьох протівірусних

Препарати прямої дії (ДАА) для лікування ВГС викликали значний оптимізм у медиків [20]. Це становить загальний інтерес, і дуже важливо використовувати препарати, отримані з ТКМ, зі значними анти-ВГС ефектами шляхом модифікації факторів хазяїна та вродженого імунітету в регіони з обмеженими ресурсами, хоча ці терапевтичні схеми ТКМ не настільки ефективні, як існуючі схеми ДАА [22,23]. Зовсім недавно Хуан та ін. показав, що біциклोल інгібує реплікацію ВГС, активуючи обмежувальний фактор хазяїна, білок-транспортер гліколіпідів (GLTP), і може створювати синергетичне інгібування в поєднанні з відомі РРАD або інтерферон (IFN) [26]. Було показано, що підвищення GLTP на біциклोलі пригнічує складні рівні VAP-A/NS5A, перериває реплікацію ВГС і, таким чином, знижує рівень ВГС в організмі. Хазяїн. Цікаво, що біциклोल також інгібує варіанти ВГС, резистентні до ДАА, ефективність, подібна до ефективності ВГС дикого типу. Клінічно доведено, що Біциклोल є гепатопротектором, і він може бути хорошим кандидатом у лікуванні ВГС-інфікованих пацієнтів зі змінами в печінці, кому захоплюючи ДАА не рекомендуються [27].

2.2. Загальна протизапальна та імунорегулююча дія

Імуногенна дія і запальний каскад сприяють патогенезу різних патологічних станів печінки. Хронічна запальна реакція печінки може бути пов'язана з вірусною інфекцією, накопиченням жиру, алкоголізмом, а також дією токсичних речовин. Патоген-асоційовані молекулярні закономірності (ПАПи), що надходять в печінку, активізують прозапальні шляхи, які представлені індукованою ендотоксином активацією печінкових макрофагів [28]. З іншого боку, загибель клітин індукує вироблення молекулярних закономірностей, пов'язаних з пошкодженнями (DUMP) [29]. Також було підтверджено, що як PAMP, так і DAMP призводять до запалення через платні рецептори (TLRs) або запальні речовини, які викликають транскрипційну експресію прозапальних медіаторів (наприклад, цитокіни, хемокіни, ґрунтовні імунні клітини). З цієї причини дуже важливо і бажано контролювати гостре / хронічне запалення при лікуванні захворювань печінки. Біциклोल проявляє протизапальні властивості в ряді місць, що було показано на моделях тварин з ураженням печінки, викликаним різними хімічними речовинами. Ураження печінки, викликане конканаваліном А (Сна А), залежить від Т-лімфоцитарної моделі гепатиту. Було продемонстровано, що Т-активованій клітинно-опосередкований імунітет сприяє пошкодженню печінки в моделі Соп [30]. У мишей, які отримували Препарат Кон А, біциклोल запобігав вивільненню прозапальних цитокінів TNF- α і IFN- γ , які в основному виробляються активованими Т- α лімфоцитами і клітинами Купфера [31]. У CpGODN-стимульованих L02 гепатоцитах (що нагадують імуностимулюючу дію бактеріальної та вірусної ДНК) біциклोल значно послаблює вироблення прозапальних цитокінів і хемокінів, таких як ФНП- α , ІЛ-18, MCP-1, MIP-1 і Rantes, шляхом інгібування внутрішньоклітинного сигнального шляху, опосередкованого TLR9, включаючи NF- κ B і мітогенактивовану протеїнкіназу (MAPK) [32]. Примітно, що TLR9 демонструє внутрішню активацію CpG, викликаючи імунну відповідь шляхом розпізнавання вірусної та бактеріальної ДНК [33]. Крім того, MCP-1 / MIP-1 / Rantes може залучати Т-клітини, моноцити, базофільні гранулоцити та еозинофільні гранулоцити до місць інфекції або пошкодження, в той час як гіперактивація ІЛ-18 і ФНП- α є ключовими факторами, що індукують гепатоцелюлярну токсичність [34]. Лю та ін. встановлено, що біциклोल може сприяти виробленню ФНП- α та ІЛ-1 β дозозалежним способом у довгостроковій перспективі у щурів, експериментально оброблених протитуберкульозними препаратами наркотиків [35]. Цікаво, що наша дослідницька група також провела експерименти *in vivo* для вивчення терапевтичного ефекту біциклолу при гострому ураженні печінки, викликаному СС14 [36]. Попередні результати показують, що лікування біциклолом різко гальмує утворення ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-18 і ФНП- α і послаблює вироблення НЛРП3. запальні явища.

Гостра печінкова недостатність (ГПН) є рідкісним і несподіваним клінічним проявом при патології печінки. Синдром, що характеризується руйнівним ураженням гепатоцитів з швидким початком підвищення амінотрансфераз, зміною психологічного статусу хворого і порушенням коагуляції [37]. Трансплантація печінки рятує життя альтернативно медикаментозному лікуванню майже у 30% пацієнтів з ГПН. Печінка індукується D-галактосаміном (GalN) і ліпополісахаридами (LPS). Модель дослідження миші зазвичай використовується для індукції печінкової недостатності, оскільки GalN/LPS призводить до надмірної загибелі гепатоцелюлярних клітин і запалення через шляхи TLR4. як NF- κ B, так і такі дослідження не можуть проводитися на людях [38,39]. Ван та ін. Знайдено припущення, що біциклोल помітно знижує кількість випадків летального шоку і

захищає печінку, діючи дозозалежним чином [7]. Цей позитивний ефект залежить від пригнічення запальних цитокінів (TNF- α /IFN- γ), зменшення молекул адгезії та інгібування LPS-рецепторів (CD14/TLR4).

2.3. Антиоксидантна дія

Печінка вразлива до окисного стресу і відіграє вирішальну роль у врівноваженні систем антиоксидантного захисту і придушенні окисного стресу [40]. Надлишок шкідливих видів реактивного кисню (АФК) може викликати дисрегульовані печінкові синдроми, такі як холестаза, стеатоз, фіброз і алкогольне ураження гепатоцитів. Добре задокументовано, що АФК включають в себе нерадикальні і радикальні форми. Джерелом АФК є мітохондрії пошкоджених гепатоцитів, інфільтровані нейтрофіли і активовані клітини Купфера [41]. У відповідь на каскад патофізіологічних явищ накопичення АФК може викликати перекисне окислення ліпідів, пошкодження ДНК і окислення білка, що в свою чергу призводить до клітинного пошкодження [42]. З іншого боку, кілька різних форм загибелі клітин, включаючи апоптоз, аутофагію та піроптоз, виконуються з посиленою продукцією АФК [43]. Разом можна з терапевтичної точки зору пригнічувати АФК з метою підтримки клітинного окисно-відновного потенціалу при різних захворюваннях печінки.

Ядерний фактор, пов'язаний з еритроїдним фактором 2 (Nrf2), відіграє важливу роль у підтримці метаболізму, окислювально-відновного потенціалу та протеостазу клітинного балансу, особливо в умовах стресу [44]. Nrf2, ключовий фактор транскрипції, зв'язується з певною послідовністю ДНК, відомою як антиоксидант відповідного елемента (ARE). ARE знаходиться в промоторі *g ene*, що кодує антиоксиданти і метаболізує ксенобіотичні ферменти [45]. Чжао та ін. показали, що біцикллол підсилює внутрішню індукцію гемоксигенази 1 (HO-1), НАДФН хінооксидоредуктази 1 (NQO-1) та антиоксидантно-опосередкованої глутатіон-S трансферази 1 (GSTA-1) захист гепатоцита, ймовірно, через вісь p62-Nrf2-Keap1 [36]. Їх висновки означають, що накопичення p62 призводить до деградаційно-залежної активації Nrf2 від Keap1. У мишей, оброблених афлатоксином В1, біцикллол запобігає гепатотоксичності шляхом затримання вільних радикалів і АФК, а також зміцнення антиоксидантної системи, що свідчить про підвищення рівня печінкового глутатіону (ГСГ) і активності GSTA [46]. Чжао з колегами виявили захисний ефект біцикллолу проти алкогольного ураження печінки, в основному пов'язаного з регуляцією антиоксидантних ферментів (наприклад, супероксиддисмутази, каталаза, глутатіонпероксидаза і глутатіонредуктаза), а також відновлення порушених продуктів ГСГ [47]. Крім того, у мишей, які лікуються CCl₄, біцикллол проявляє виражений гепатопротекторний ефект за рахунок усунення вільних радикалів і супутнього перекисного окислення ліпідів [6]. Здатність біцикллолу відновлювати баланс між виробленням і очищенням АФК і зміцненням антиоксидантної системи підтверджується і у щурів, які зазнали впливу протитуберкульозних препаратів [35]. Повідомлялося про цисплатин з надмірним утворенням АФК, що може пригнічувати природні гепатоцелюлярні антиоксидантні захисні сили і призвести до затримки ураження печінки [48]. Крім того, цисплатин також сприяє індукованому печінкою синтезу оксиду азоту (iNOS), активності і утворення оксиду азоту, який вступає в реакцію з O₂ і відповідно з утворенням пероксинітритів. (токсична хімічна речовина для клітинних компонентів) [49]. Ю та інші припустили, що біцикллол значно знижує експресію оксиду азоту та iNOS, згодом зменшуючи загибель гепатоцитів за рахунок активації каскаду оксиду азоту [50]. Крім того, біцикллол підвищує регенераційну здатність печінки залишкової тканини печінки після часткової гепатектомії у щурів, можливо, завдяки своїм антиоксидантним властивостям [51]. У сукупності вирішено, що біцикллол має антиоксидантну дію за допомогою різноманітних молекулярних властивостей та універсальних механізмів.

2.4. Антистеатотичний ефект

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є однією з провідних причин хронічних захворювань печінки і гепатоцелюлярної карциноми (ГКК) у всьому світі, поряд з різким зростанням захворюваності на ожиріння і цукровий діабет [52]. NAFLD - це родові позначення, яке включає неалкогольну жирову хворобу печінки та неалкогольний стеатогепатит (NASH). Гістологічного

Характеристики NAFLD включають накопичення клітинних ліпідів, гепатоцелюлярну смерть, інфільтрацію запальних/імунних клітин і певною мірою фіброзні зміни. Деякі дослідження свідчать про те, що ліпотоксичність, включаючи інсулінорезистентність і окислювальний стрес, є наслідком накопичення тригліцеридів і вільних жирних кислот в НАЖХП [53]. Ю та ін. встановлено, що біцикллол зменшує внутрішньопечінковий прояв НАЖХП, викликаний тетрацикліном, за рахунок зменшення накопичення ліпідів в печінці і надмірного утворення речовини, що вступає в реакцію з тіобарбітуральною кислотою [54]. Захисна дія в основному опосередковується шляхом модуляції порушення перадо рецепторного шляху, активованого проліфератором (PPAR α) та його генів-мішеней, включаючи довголанцюговий рецептор ацил-КоА-дегідрогеназа, ацетил-КоА-оксидаза і CYP4A і захист мітохондрій. Ця ж дослідницька група також пояснила, що біцикллол має загальний захисний ефект при стеатозі печінки, індукованому тетрацикліном, про що свідчить супресія підвищення рівня сироваткової трансамінази і зниження рівня ліпідів у сироватці крові, поліпшення накопичення ліпідів в печінці і мікровезикулярного стеатозу [55]. Цікаво, що ще одне дослідження, проведене Паном та ін. Який показав, що біцикллол знижує рівень тригліцеридів в печінці і кількість загального холестерину в гіперхолестеринемічному стані, а також призводить до підвищення рівня тригліцериди в сироватці крові мишей [56]. У сукупності біцикллол може бути кандидатом на лікування НАЖХП, але клінічне застосування даного препарату з обережністю обумовлено його гіпертригліцеридемічним ефектом, особливо у пацієнтів з ішемічною хворобою серця.

2.5. Антифібротичні ефекти

Показано, що відмінною рисою фіброгенної прогресії є активація клітин зірчастої печінки (ГСК). При ураженні печінки ГСК трансдиферентні в скоротливі міофібробласти, здатні формувати матричну продукцію і подальший фіброз [57]. Примітно, що вивільнення TGF- β 1 може бути одним з перших сигналів для активації HSC, а HSC посилюють вироблення і відкладення колагену, що призводить до прогресуючого рубцювання і втрата функціональності органу паралельно з активацією TGF- β [58–60]. Кілька досліджень підтвердили, що біцикллол може служити потенційним антифібротичним препаратом. Ху та ін. показав, що біцикллол послаблює диметилнітросамін-індукований фіброз печінки у мишей [5]. Механізм його дії пов'язаний з множинними властивостями, включаючи придушення запалення печінки, зокрема пригнічення TGF- β 1 і тканинного інгібітора металопротеїнази 1 (TIMP-1) експресія мРНК і підвищення чистої активності колагенази в печінці. В імунологічній моделі фіброзу печінки у мишей біцикллол знижує фіброгенез печінки шляхом інгібування печінкового TGF- β 1 і відповідного Smad2/3 і p38 сигнальні шляхи, що знижують надмірну експресію запального цитокіну, а також підтримують баланс відкладення і деградації позаклітинного матриксу під контролем MMP-2 / TIMP-1 [61]. Недавнє дослідження підтвердило, що закупорка жовчних проток викликає холестатичний фіброз печінки, а біцикллол значно пригнічує мРНК та/або експресію фіброгенних генів печінки, таких як: Рівні білка Col1A1, Mmp2, Tnf, Timp2 і TGF- β 1 і α -SMA [62].

2.6. Протипухлинний вплив

ГКК є одним з найпоширеніших злоякісних новоутворень печінки в усьому світі. [63]. У патогенезі захворювання було виявлено багато факторів ризику, включаючи хронічну вірусну інфекцію, алкоголізм, сімейний анамнез, НАЖХП та ожиріння [64]. Незважаючи на розроблені стратегії лікування ГКК, такі як гепатектомія, хіміотерапія, трансплантація печінки та імунотерапія, рівень виживання залишається 3-5% в розвинених країнах, що підкреслює і гостра необхідність розробки більш ефективних лікувально-профілактичних методів. Нд та ін. провели експерименти in vitro і запропонували, що біцикллол запобігає злоякісній трансформації клітин WB-F344, індукованої ЗМС і ТРА [65]. Протипухлинна властивість біцикллолу: пов'язана з антипроліферативним ефектом, відновлення щільного зв'язку міжклітинного зв'язку, що опосередковується регуляцією РКС, сигнальними шляхами MAPK і NF- κ B. У наступному дослідженні діетилнітросамін (DEN) використовується як канцероген, а потім 2-ацетамідофторен і часткова гепатектомія для встановлення передракового ураження, яке характеризується фенотипи гепатоцитів з високою гіперплазією і зміною маркерів ферментів і критичних генів проліферації клітин [66]. Чжу та ін. залучений біцикллол пригнічує DEN-індуковане пренеопластичне ураження печінки у щурів через регуляцію цитохрому P450 (CYP) та активність GST, що посилює детоксикацію канцерогенів і знижує

кількість мутацій ДНК [67]. З іншого боку, біциклол *in vitro* при 100 мкМ значно гальмує двоетапну трансформацію мишей-фібробластів Balb/c 3T3 і пригнічує проліферацію культивованих гепатоцитів щурів дозозалежним способом. Крім того, тривала попередня обробка біциклолом показала помітне зниження щодо сироваткових рівнів аланінамінотрансферази (АЛТ), лужної фосфатази (ЛФ), альфа-фетального білка, в результаті повністю блокує ГКК і утворення гепатоми [68]. Останнім часом Ван та ін. Повідомлялося, що біциклол пригнічує розвиток клітинного циклу у фазі G1 і індукує аутофагію в клітинах HepG2, але цей агент не схиляє клітини до апоптозу або некрозу [69]. Це дослідження показало, що цитотоксичність біциклолу тісно пов'язана з інгібуванням шляху PI3K / AKT та шляху Ras / Raf / MEK / ERK у клітині людини. МНСС97-Н з високим метастатичним потенціалом. Біциклол мав значну антиінвазивну дію за рахунок зниження експресії ендотеліального судинного фактора росту, рецептор активації якого становить плазмінотензину типу урокінази, мРНК nm23-H1 [70]. Іншою проблемою в хіміотерапевтичному лікуванні карциноми людини є внутрішня або набута мультирезистентність (МДР) до цитостатиків, оскільки збільшена Цитостатичні дози можуть викликати побічні ефекти та токсичність для таких органів, як кістковий мозок, печінка та серце. Відповідно, біциклол підвищує внутрішньотриклітинну концентрацію препарату і хемосенсибілізацію МДР до антикарциномічного засобу за рахунок зміни виразів Mdr-1, GSH / GST і Bcl-2 в моделях комірків VinRCB і AdrRMCF-7 [71]. Поряд з основною хіміотерапією, біциклол проявляє протипухлинний ефект через множинних патофізіологічних механізмів дії.

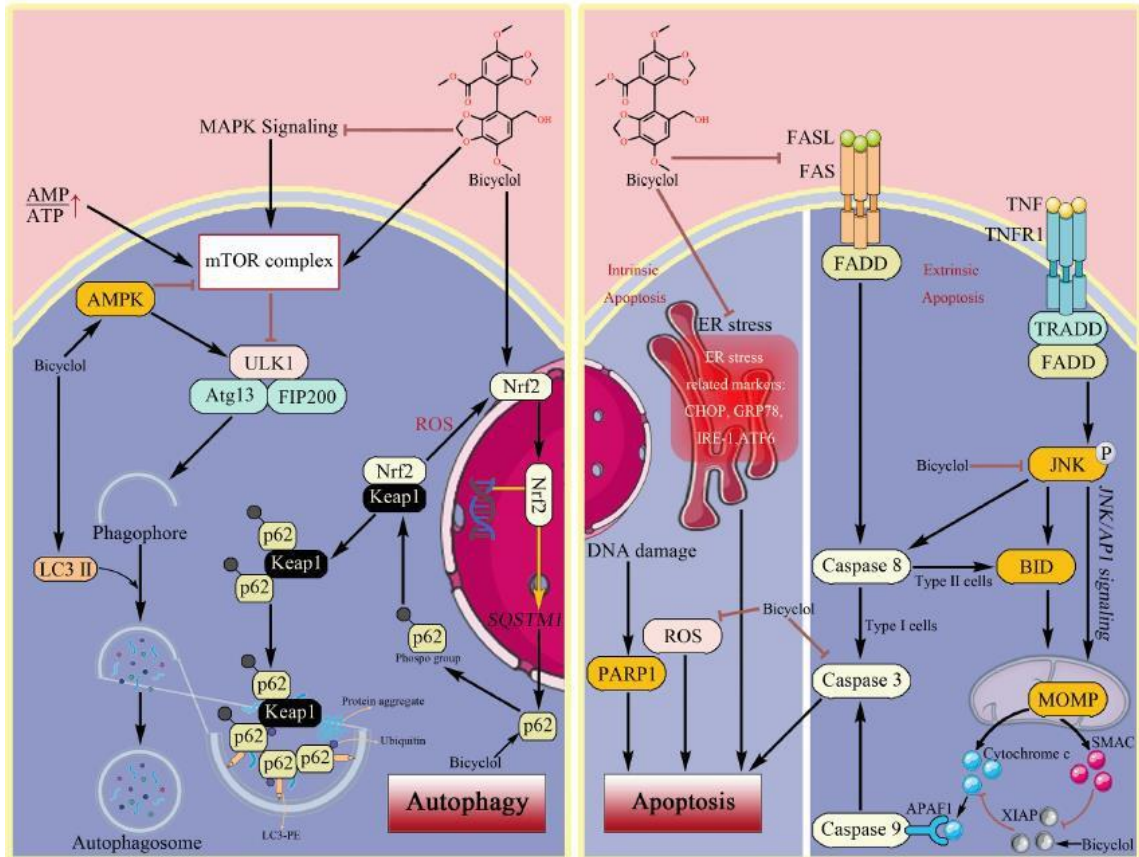
2.7. Регуляторні наслідки загибелі клітин

Накопичення доказів, отриманих з клінічних і основних даних, говорить про те, що загибель клітин є ключовим фактором патогенезу захворювань печінки, що проявляється подальшим виникненням і прогресуванням запалення, фіброз, цироз, а також ГКК [72]. Підвищення рівня сироваткових трансаміназ свідчить про смерть гепатоцитів, що є одним з найбільш широко використовуваних показників для вивчення і моніторингу дисфункції печінки [73]. До недавнього часу існувало багато різних типів загибелі клітин, які визначаються, а деякі зустрічаються в строго вбудованих механізмах, які в термінології називаються «регульована клітинна хвороба». смерть (УЗО)". УЗО поділяють на апоптоз, некроз, некроптоз, в залежності від аутофагії загибелі клітин, ферроптоз і піроптоз та ін. Г. у вигляді множинних уражень і токсичності, а також нікіпіруючого механізму і морфологічного фенотипу [74]. Ці розбіжні типи УЗО можуть бути одноосібно або синергетично залучені до патогенезу специфічних захворювань печінки [75].

Апоптоз зображується як запрограмована загибель клітин і визначає себе морфологічно за такими ознаками: фрагментація ядра, конденсація хроматину і усадка стільників. Зокрема, апоптоз може бути викликаний зовнішнім або мітохондріальним шляхом, опосередкованим загибеллю клітин [74]. Внутрішній апоптоз реагує на різні стани, включаючи перевантаження АФК, пошкодження ДНК, стрес ендоплазматичної мережі (ЕР), мітотичні дефекти, зміни мікротрубочок [76]. З іншого боку, зовнішній апоптоз ініціюється лігандами, пов'язаними з рецепторами смерті, такими як FAS і TNFR1. Відмінною особливістю апоптозу є внесок специфічних каспасів, які беруть участь в активації (каспаси 2, 8, 9 і 10) і гальмуванні (каспаси 3, 6 і 7) загибелі клітин [77]. Задokumentовано як внутрішній, так і зовнішній апоптоз, який бере участь у гепатотоксичних ураженнях, холестази та НАШ [72,78]. При імунологічному гепатиті, індукованому Con A, у мишей пероральне застосування біциклолу в 200 мг/кг значно пригнічувало експресію мРНК Fas і FasL в тканини печінки [31]. У клітинах HepG2, отруєних D-GalN *in vitro*, попередня обробка біциклолом значно послабила апоптоз і основний механізм, включаючи придушення активності каспази -3 і фосфорилування сигнального шляху JNK [79]. При індукції тетрацикліну у мишей з ожирінням печінка, що виявляє гіпертригліцеридемію і стеатоз печінки, біциклол пом'якшує апоптоз печінки, пов'язаний зі стресом ЕР, який збігається при різкому зниженні біомаркерів, серед яких CHOP, GRP78, IRE-1 α і ATF6 [55]. Цей антиапоптотичний ефект частково обумовлений пригніченням активності каспази-3 і підвищеною активністю білків XIAP.

Аутофагія вважається основним способом включення цитоплазматичних компонентів в лізосоми. Аутофагія складається з мембран біогенезу і утворення аутофагосоми, яка секвеструє цитозольну область і/або пошкоджену органелу і зливається з лізосоною для погіршення її вмісту [80]. Було заявлено, що

що аутофагія відіграє універсальну роль у модулюванні загибелі клітин, диференціації та антимікробної активності у ссавців [81,82]. Баланс між аутофагіозалежною загибелю клітин і виживанням клітин необхідний для підтримки нормальної функції печінки [83]. Біцикллол (200 мг/кг перорально) захищає від гепатотоксичності, індукованої CCl₄, сприяючи аутофагічному потоку, про що свідчить підвищена експресія в печінці, пов'язана з мікротрубочкамиті білка-1 світлового ланцюга 3-II (LC3-II) і білка p62 (рис. 3) [36]. В очікуванні аутофагічного процесу активована протеїнкіназа опосередковується активацією amrFig і інгібуванням сигналізації шляху mTOR або MAPK.



Малюнок 3. Регуляторні наслідки загибелі клітин.

2.8. Інші терапевтичні ефекти біциклолу

Білки теплового шоку (HSP) складають велике сімейство молекулярних шаперонів, класифікованих за їх молекулярною масою, включаючи HSP27, HSP40, HSP60, HSP70 і HSP 90 [84]. HSP дуже збережені у ссавців і беруть участь у контролі якості білка, сприяючи точному згортанню нових синтезованих білків і перефолуванню денатурованих білків під різні внутрішньоклітинні білки і позаклітинних стресових станів. Вони функціонують для підтримки клітинного гомеостазу у відповідь на стресові фактори, такі як гіпоксія, аноксія, висока температура, ліки та інші хімічні речовини, що викликають денатурацію білка [85]. Отже, ГСП являють собою першу лінію проліферації і проліферації клітин. Деякі дослідження показали, що цитопротекторний ефект біциклолу проти ураження печінки, викликаного різними хімічними токсинами, пов'язаний з індукцією HSP27/70 [8,86]. Слід зазначити, що в клітинах HepG2, що піддаються впливу D-GalN, при попередньому введенні, біцикллол індукує експресію білка та мРНК HSP27 як у часі, так і в дозозалежний, а згодом індукований HSP27 пригнічує активність каспази-3 і фосфорилування JNK [79]. Аналогічно, дослідження *in vitro* також продемонструвало, що HSP70 може сприяти гепатопротекції біциклолу шляхом придушення шляху NF-κB-iNOS [87]. Dai et al. помітили, що Hsp27 незамінний при низьких дозах біциклолу (менше 200 мг/кг), хоча більш високі дози біциклолу (300 мг/кг) можуть захистити від печінкової недостатності без Hsp27 [88]. Коли індукція «АТФ-залежного» Hsp70 недостатня, Hsp27 координується з Hsp70 і значно покращує його антиапоптотичні властивості.

3. Фармакокінетика біциклолу

Необхідність визначення фармакокінетичних властивостей лікарських засобів зростає разом з появою фармакохімії [89]. Важливо з'ясувати метаболічні шляхи традиційної китайської медицини або їх компоненти, оскільки метаболічні процеси безпосередньо впливають на їх ефективність, безпеку та фармако/токсикокінетику. Ван і Лі та ін. повідомляється, що рідинна хроматографія-мас-спектрометрія (LC-MS) або рідинна хроматографія-тандемна мас-спектрометрія (LC-MS / MS) є простою і надійним методом визначення біциклолу в плазмі крові тваринної моделі [90,91]. Подальше дослідження вибірково підтвердило оцінку LC-MS / MS вмісту біциклолу в плазмі крові людини після перорального прийому таблетки біциклолу [92]. Використовуючи ці підходи, Яо та інші визначили, що біциклол значно знижує активність CYP2C6 і підвищує експресію мРНК, а також знижує активність CYP2C11 [93]. Крім того, біциклол також пригнічує зниження активності CYP3A1 / 2, а також підсилює експресію білків мРНК і CYP3A1 і CYP2E1. Пероральна біодоступність біциклолу у щурів становить лише 9% в основному завдяки відтоку, опосередкованому Р-глікопротеїном, та метаболізму CYP3A в кишечнику. З огляду на це, Рю та ін. поліпшені профілі розчинності і розчинення лікарських засобів за допомогою підготовленої системи мікроемulsії *in vitro* [94]. Відповідно, пероральна біодоступність біциклолу також була значно підвищена *in vivo*. Ще одна проблема, яку називають лікарі, полягає в тому, що біциклол є субстратом CYP3A, про що говорилося вище, тому препарат може взаємодіяти при одночасному застосуванні біциклолу з іншими лікарськими засобами, каталізований тим же ферментом, що метаболізує препарат, що призводить до підвищення рівня лікарських засобів у плазмі крові та більшого ризику побічних ефектів. Ян та ін. встановлено, що клінічно значуща взаємодія між біциклолом і спільно введеними препаратами, такими як метформін, такролімус і піоглітазон у людей, менш імовірна [95]. Насправді, максимальний ступінь інгібування не перевищував 50%, а концентрації інгібіторного препарату, що використовується *in vitro*, були значно вищими, ніж ті, що пов'язані з клінічною практикою.

4. Побочування щодо токсичності для біциклолу

Дивно, але даних щодо токсичності біциклолу дуже мало. Після ми суттєво проаналізували видану літературу. Лю та ін. повідомили, що 5 г / кг біциклолу вводили перорально мишам і щурам, в цій дозі не було клінічної інтоксикації і летального результату, що свідчить про низьку токсичність відносно високе значення ЛД50 [96]. Більш того, наслідки хронічної токсичності свідчили про те, що біциклол не робить помітного токсичного впливу на всі біохімічні показники і функції основних органів. Крім того, мутагенність або тератогенність також не спостерігалися після лікування біциклолом. Інше дослідження показало, що біциклол-метиловий ефір, основна домішка біциклолу, не проявляє генотоксичності *in vitro* і токсичності для розвитку ембріонів у ембріонів риб. ніо [97]. Сукупність цих досліджень говорить про те, що біциклол може бути безпечним синтетичним препаратом на основі рослинних похідних.

5. Клінічні дослідження гепатопротекторної дії.

Як було зареєстровано і схвалено CFDA в 2004 році, ряд клінічних експериментів провів дослідження з вивчення ефективності біциклолу як лікувального засобу при різних захворюваннях печінки. (Таблиця 1). Хіе та ін. повідомляється, що комбінована терапія адефовіру дипівоксилу разом з біциклолом є безпечною та відмінною схемою лікування для пацієнтів з HBeAg-позитивним ВГВ порівняно з монотерапією адефовір дипівоксил [98]. У 248 пацієнтів з НАЖХП з порушенням всмоктування глюкози біциклол у поєднанні з метформіном (500 мг перорально тричі на день) є більш ефективним та безпечним, ніж контрольні групи (з вітаміном Е: по 100 мг 3 рази на день) [99]. Біциклол також вважається ефективним і безпечним засобом при медикаментозному ураженні печінки. (DILI) для хіміотерапевтичної терапії, протитуберкульозної терапії, терапії статинами та ранньої стадії після трансплантації нирки [100–103]. Реальний світовий досвід підтвердив, що біциклол може контролювати активність гепатиту, що може бути хорошим вибором для пацієнтів з ВГВ, які відмовляються від протівірусних препаратів. терапії [104]. Цікаво, що Чен та ін. досліджено вартість протитуберкульозної терапії 313 гепатопротекторами, а їх результати показали, що біциклол можна використовувати як безпечний та ефективний гепатопротектор при застосуванні перевага економічної вигоди [105].

6. Висновок і перспективи на майбутнє

Місцева і народна медицина залишається основним джерелом світової медичної допомоги. Як обговорювалося вище, біциклол може бути ефективним проти інфекції ВГВ та ВГС, впливаючи на основний механізм. Є план – величезна програма досліджень, яку нам потрібно зробити, щоб більш глибоко визначити потенційні молекулярні механізми дії біциклолу. Наприклад, ферроптоз – це знову виявлений вид регульованої загибелі клітин, який залежить від заліза і ліпотоксичності [106]. Біохімічно фероптозний процес здійснюється з накопиченням заліза, виробленням в чорному вільних радикалів і супресивним перекисним окисленням ліпідів. Слід зазначити, що вільні радикали можуть ініціювати утворення ліпідів шляхом перекисного окислення біомембрани, що призводить до пошкодження конструкції і функції клітин. Повідомлялося, що біциклол може підтримувати мембранну стабільність гепатоцитів шляхом уловлювання цих вільних радикалів [6]. Цікаво, що наше попереднє дослідження показало, що біциклол може зменшити гостре ураження печінки, викликане CCl₄, активуючи Nrf2, який бере участь у посередництві у відповіді ферроптози [36,107,108]. Тому наша дослідницька група провела ряд базових експериментів з метою поглибленого вивчення фармакологічної дії біциклолу при різних патологічних станах, до яких відносяться, крім усього іншого, гостре ураження печінки, НАЖХП і алкогольний стеатоз. Інгібітори імунних контрольних точок (ІМС) стали стандартом догляду за багатьма злоякісними новоутвореннями. Імуноопосередкований гепатит (ІМГ) став серйозною клінічною проблемою для медиків [109]. Попередні повідомлення про гепатотоксичності внаслідок ВКІ не рідкість – вони зустрічаються у 2-30% хворих і навіть важкі випадки гепатотоксичності (4 ступеня) залишаються не рідкістю. Частота виникнення гепатотоксичності різко зростає при прийомі пацієнтами декількох ВКІ або при інших супутніх видах хіміотерапії [110]. Хоча кортикостероїди рекомендуються пацієнтам, у яких розвивається гепатит 3 ступеня, їх токсичність може спонтанно зникнути, в результаті чого ця група пацієнтів буде додатковою. Побічні ефекти, викликані тягарем [111]. Зовсім недавно Лю та ін. повідомили про успішне лікування терапії пембролізумабом-ІМГ 3 у комбінації з низькими дозами кортикостероїдів та біциклолом [112]. Стейка клінічна відповідь та зміни біомаркерів крові показують, що низькі дози кортикостероїдів не знижують ефективність ВКІ, тоді як біциклол може допомогти та відновити пошкодження печінки через імунних побічних ефектів. Це відкриття надихає нас на відкриття інших лікувальних властивостей біциклолу при лікуванні нових гепатоцелюлярних пошкоджень. На закінчення можна сказати, що біциклол є ефективним, надійним і безпечним синтетичним препаратом. В його основі лежать похідні трав китайської медицини. Ми твердо переконані, що біциклол має сильну гепатопротекторну дію при різних захворюваннях печінки завдяки множинним фармакологічним ефектам. Ми сподіваємось, що з більшим розумінням фармакокінетики, токсичності та основних молекулярних механізмів, терапевтичні засоби на основі біциклолів для широкого спектру захворювання печінки можуть виявитися ефективними у людей і будуть широко використовуватися в клінічній практиці лікарів усього світу.

Таблиця 1 Вимоги до ресурсів за компонентами

Клінічні дослідження з використанням біциклолу.

курс лікування	Preparation Комбіна	Дослідження /контроль	тип захворювання	Ефективність	Моніторингова група	несприятливі події	Ссылка
48 тижнів	Адефовір дипівоксил	125/125	HBsAg-положительный СНВ	3 зниження сироваткового амінотрансферазу, значно нижче за шкалою Кноделла індекс гістологічної	Адефовір дипівоксил	Такого не було.	[98]

24 Хіба не він	Метфор-мін	112/111	Пацієнти з НАЖХП і толерантність до глюкози,	Поліпшення сироваткових рівнів аланінаміно- трансферази, рівень був статистично значущим для п орівняно з контрольною групою, зменшило запалення і	Вітамін Е	Двоє учасників скаржили ся на біль у животі та легку діарею. &	[99]
Коні цьог о не ціну ють	Рапіа хемот	147/153	Пацієнти ≥ 60 роки в, онкохворі, які проходять хіміотерапію ,	Частота побічних ефектів I-IV ступеня при підвищенні рівня трансамінази та/або білірубіну в сироватці крові значно знизилася, частота ураження печінки II-IV ступеня значно знизилася	Хіміотерапев- тичні препарати	Такого не було.	[100]
24 Хіба не він	Глюкуро- лактон	117/114	Протитубер- кульозна терапія, профілактика і лікування БОБ в Пацієнтів	Знизилася частота і тяжкість ураження печінки. Кількість небажаних випадків переривання протитуберкуль- озної терапії значно зменшилася	Глюкуролакт- він	Двоє учасників скаржили ся на запамор- очення і головний біль, ще у двох були шкірні висипанн- я 2015	[101]
4 Хіба не він	Статини	79/78	Пацієнти з ураженням печінки, викликаним статинами	Стабілізація рівн- ів АЛТ був більш очевидним через порівняння з контрольною групою	Поліенфосфат идилчолін	Двоє учасників скаржили ся на біль у животі т а легкий біль.	[102]

						Діарея. \$	
12 неде лі	Такого не було.	456/289	Медикаментозні травми печінки після трансплантації нирки	Біциклол показав себе відмінно підходить в профілактичному використанні, з захисною	Без будь-яких ліків для захисту печінки	Такого не було. \$	[103]
Мед Ян 48 неде лі (12- 232 чи не	Такого не було.	123/30	Хворі на ВГБК, відмовився, я антивірусна терапія уві сні	Зниження ступеня запалення, нормалізація рівня АЛТ	Ентекавір	Такого не було. #	[104]

ВГВ, хронічний гепатит В; НАЖХП, неалкогольна жирова хвороба печінки; Н.А., не застосовується; БОБ - медикаментозне ураження печінки; АЛТ, аланінамінотрансфераза.

Частота небажаних явищ була порівнянна в групі біциклолів (1,79%) і контрольній групі (1,80%). Аномальних результатів лабораторних досліджень, пов'язаних з дослідженням в терапії, немає.

Частота небажаних явищ в тестовій і контрольній групах склала 3,4% і 2,6% відповідно; різниця між двома групами не була статистично значущою ($P > 0,05$). Ніяких лабораторних відхилень, пов'язаних з прийомом препарату, не спостерігалось.

Істотних відмінностей між експериментальною групою (2,53%) і контрольною групою (2,56%) не спостерігалось. Лабораторних відхилень з досліджуванним препаратом під час дослідження не було.

Ніяких серйозних побічних проявів під час процесу не відбулося. Лише у семи пацієнтів спостерігалось підвищення рівня АЛТ після різкої відміни біциклолу під час терапії.

Фінансування

Робота частково підтримується Міністерством науки і технологій. Програма

Тяньцзінь (грант 19PTZWNZ00090 для ХС), Фонд природничих наук міста

Тяньцзінь (грант 18JCZDJC45200 від компанії ХС).

Додаток А. Подальше читання

Додаткову інформацію до цієї статті можна знайти в Інтернеті за адресою <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107308>.

Зовнішні посилання

[1] Е. Джанг, Б.Дж. Кім, К.Т. Лі та ін., Дослідження терапевтичного впливу артемісії капіляри при захворюваннях печінки, Евід. На основі комплементу чергують. Мед. 2015 (2015), 728137.

[2] З. Го, Модифікація натуральних продуктів для медичного застосування, Acta Pharm. Гріх. Б
7 (2017) 119–136. [3] Г.Т. Лю, Біциклол: новий препарат для лікування хронічних вірусних гепатитів В і С, Мед.
5 (2009) 29–43.

- [4] У. Лі, Ю. Лі, Г.Т. Лю, Захисний вплив біциклолу на фіброз печінки, індукований чотирехлористий вуглець, Чжунхуа І Сюе За Чжі 84 (2004) 2096–2101.
- [5] З.В. Ху, Г.Т. Лю, Вплив біциклолу на печінку, індуковану диметилнітросаміном фіброз у мишей і механізм його дії, Life Sci. 79 (2006) 606–612.
- [6] Г.Т. Лю, Ю. Лі, Х.Л. Wei, et al., Механізм захисної дії біциклолу проти CCl-індуковане ураження печінки у мишей, Liver Int. 25 (2005) 872–879.
- [7] Ч. Ван, Ю. Лі, Захисна дія біциклолу при гострій печінковій недостатності, індукованій ліпополісахарид і D-галактосамін у мишей, Евр. Ж. Фармакол. 534 (2006) 194–201.
- [8] Х.С. Бао, Г.Т. Лю, Біцикл: новий препарат проти гепатиту при печінковому тепловому шоці білок 27/70-індукуюча активність і цитопротекторні ефекти у мишей, Клітинний стрес Шаперони 13 (2008) 347–355.
- [9] У. Луо, Б. Чжан, Д.К. Сюй та ін., Захисна дія біциклолу на ліпополісахарид-індуковане гостре ураження легень у мишей, Пульм. Фармакол. Тер. 24 (2011) 240–246.
- [10] Дж. Цуй, З. Лі, Л.Б. Цянь та ін., Зменшення окисного стресу опосередковує кардіопротекція біциклолу проти ішемії-реперфузійної травми у щурів, Й. Чжецзян Унів. Наук. В 14 (2013) 487–495.
- [11] Дж. Чжан, Б. Фу, Х. Zhang, et al., Вісцл регулює транскрипційний фактор Nrf2, Експресія HO-1 і захищає мозок щурів від вогнищевої ішемії, Brain Res. Бик. 100 (2014) 38–43.
- [12] Дж. Чжан, Б. Фу, Х. Чжан та ін., Нейропротекторний ефект біциклолу при ішемічній хворобі щурів хід: вниз регулює TLR4, TLR9, TRAF6, NF- каппаВ, ММП-9 і ап-регулює

вираз Клаудін-5, Brain Res. 1528 (2013) 80–88.

[13] Дж. Ву, В. Чжен, Л. Ронг та ін., Біциклол надає протипухлинний ефект через ROSmediated стрес ендоплазматичної мережі в клітинах нирковоклітинного раку людини, Біомед. Фармакотер. 91 (2017) 1184–1192.

[14] У. Чжоу, Х. Чай, Захисна дія біциклолу проти фіброзу легенів через регуляція мікроРНК-455-3р у щурів, Дж. Клітина. Біохімія. 121 (2020) 651–660.

[15] А. Швейцер, Дж. Горн, Р.Т. Миколайчик та ін., Оцінки по всьому світу

поширеність хронічної вірусної інфекції гепатиту В: систематичний огляд даних опубліковано між 1965 і 2013 роками, Lancet 386 (2015) 1546–1555 pp.

[16] Г.Б.Д. Смертність, причини смерті С. Глобальна, регіональна та національна вікова стать специфічна всепричинна і причинно-специфічна смертність для 240 причин смерті, 1990–2013: систематичний аналіз для Глобального дослідження тягаря захворювань 2013, Ланцет 385 (2015) 117–171.

[17] Бл. Глобальне дослідження тягаря захворювань, глобальна, регіональна та національна захворюваність, поширеність, а також роки проживання з інвалідністю на 301 гостре та хронічне захворювання та травми в 188 країнах, 1990–2013: систематичний аналіз глобального тягаря дослідження хвороб 2013, Ланцет 386 (2015) 743–800.

[18] Е. Де Клерк, Г. Лі, Схвалені противірусні препарати за останні 50 років, Клін. Мікробіол. Об'явлення 29 (2016) 695–747.

[19] А.С. Лок, гепатит В: через 50 років після відкриття австралійського антигену, Дж. Вірусний Гепат. 23 (2016) 5–14.

[20] Г.Ж. Доре, Зміна терапевтичного ландшафту при гепатиті С, Мед. Дж. Авст. 196 р. (2012) 629–632 pp.

[21] Д.Л. Томас, Лікування гепатиту С таблетками: крок до глобального контролю, Ланцет

376 (2010) 1441–1442 pp.

[22] А.К.Г. Джардім, Дж.Ф. Шимідзу, П. Rahal, et al., Противірусні препарати рослинного походження проти вірусний гепатит С, Вірол. Дж. 15 (2018) 34.

[23] М.А. Хаттаб, Орієнтація на фактори хоста: нове обґрунтування управління вірус гепатиту С, Світ Дж. Гастроентерол. 15 (2009) 3472–3479.

[24] С.Р. Бартлетт, Дж. Гребелі, А.А. Ельтагла та ін., Секвенування вірусу гепатиту С для виявлення резистентності до противірусної терапії прямої дії: систематичний огляд, Гепатол. Звичайний. 1 (2017) 379–390.

[25] М.Б. Зейзель, Е. Крауше, Т.Ф. Баумерт та ін., Агенти націлювання на хости для запобігання та вилікувати вірусну інфекцію гепатиту С, Віруси 7 (2015) 5659–5685.

[26] М.Г. Хуан, Х. Лі, Р. Хуе та ін., Ап-регуляція гліколіпідного трансферного білка шляхом біциклол викликає спонтанне обмеження реплікації вірусу гепатиту С, Аста Фарм. Без. Б 9 (2019) 769–781.

[27] П. Ференці, Лікування гепатиту С у важкодоступних хворих, Нат. Преподобний Гастроентерол. Гепатол. 12 (2015) 284–292.

[28] Б. Гао, М.Ф. Ахмад, Л.Е. Надь та ін., Запальні шляхи при алкогольному стеатогепатиті, Дж. Гепатол. 70 (2019) 249–259.

[29] Р. Ян, Т.І. Тоннессен, DAMPs і стерильне запалення при гепатотоксичності препарату, Гепатол. Інт. 13 (2019) 42–50.

[30] Ж. Краватки, Ф. Гантнер, Імунотоксикологія Т-клітинно-залежної експериментальної печінки травма, експ. Токсикол. Патол. 48 (1996) 471–476.

[31] М. Лі, Г.Т. Лю, Інгібування експресії мРНК Fas/FasL та вивільнення TNF- α в конканавалін А-індуковане ураження печінки у мишей біциклолом, World J. Гастроентерол. 10 (2004) 1775–1779 pp.

- [32] X.E. Лу, Н. Сюй, X.П. Яо та ін., Біциклол послаблює прозапальні цитокіни і продукти хемокіну в гепатоцитах L02, стимульованих CpG-ДНК інгібування активації p65-NF-кappaB та p38-МАРК, *Pharmazie* 65 (2010) 206–212 pp.
- [33] V. Горнунг, С. Ротенфуссер, С. Брітч та ін., Кількісне вираження платного типу рецептор 1–10 мРНК у клітинних підмножинах мононуклеарної периферичної крові людини клітин і чутливість до CpG олігодексинуклеотидів, *Дж. Імунол.* 168 (2002) 4531–4537 pp.
- [34] До. Фаласка, С. Уччіферрі, М. Далесандро та ін., Цитокінові закономірності корелюють з ураження печінки у хворих на хронічні гепатити В і С, *Енн. Клін. Лабораторії. Наук.* 36-ті роки (2006) 144–150 pp.
- [35] X. Лю, М. Чжао, Дж. Мі, et al., Захисна дія біциклолу на протитуберкульозний препарат індуковане ураження печінки у щурів, *Молекули* 22 (2017).
- [36] Т.М. Чжао, Ю. Ван, Ю. Ден та ін., Біциклол послаблює гостре ураження печінки шляхом активація аутофагії, антиоксидантні та протизапальні можливості у мишей, *Фронт. Фармакол.* 11 (2020) 463.
- [37] Р.Т. Стравіц, В.М. Лі, Гостра печінкова недостатність, *Ланцет* 394 (2019) 869–881.
- [38] Дж. Лі, Л. Чжун, X. Чжу та ін., Захисна дія кордицепіну на Дгалактосамін/ліпополісахарид-індуковане гостре ураження печінки, *Медіатори Запальний.* 2017 (2017) 3946706.
- [39] X. Хіа, С. Su, J. Fu та ін., Роль альфа-ліпоевої кислоти в індукованій LPS/d-GalN блискавична печінкова недостатність у мишей: дослідження на окислювальний стрес, запалення і апоптоз, *інт. Імунофармакол.* 22 (2014) 293–302.

- [40] А.Х. Гілані, С. Яеш, З. Джамала та ін., Гепатопротекторна активність водного етанолу екстракт артемізії звичайної, Фітотер. Res. 19 (2005) 170–172.
- [41] В.Х. Цай, К.С. Ян, П.Ч. Лі та ін., Терапевтичний потенціал традиційної китайської мови ліки від запальних захворювань, Дж. Зрада. Доповнювати. Мед. 3 (2013) 142–151 pp.
- [42] К.Т. К'єн, Х.Дж. Ю, Т.Б. Лі та ін., Речовина Р через рецептор NK1 полегшує гіперактивна аферентна сигналізація сечового міхура за допомогою дії АФК, Ам. Дж. Фізіол. Ниркова. Фізіол 284 (2003) F840–F851.
- [43] С.Д. Чунг, Т.Ю. Лай, К.Т. Чієн та ін., Активація сигнальних депресій Nrf-2 одностороння сечоводна обструкція, викликана мітохондріальним стресом, пов'язана з аутофагією, апоптоз і піроптоз в нирках, PLoS ONE 7 (2012), e47299.
- [44] М. Додсон, Р. Кастро-Португес, Д.Д. Чжан
SPH2 відіграє вирішальну роль у
пом'якшуючи перекисне окислення ліпідів і ферроптоз, Редокс Біол. 23 (2019), 101107.
- [45] Р.Е. Сміт, Вплив дієтичних добавок, які надмірно активують Nrf2/ARE система, Курр. Мед. Хім. 27 (2020) 2077–2094 pp.
- [46] Ч. Лу, Ю. Лі, Вплив біциклолу на метаболізм афлатоксину В1 та гепатотоксичність у щури, Акта Фармакол. Гріх. 23 (2002) 942–945.
- [47] Дж. Чжао, Х. Чен, Ю. Лі, Захисна дія біциклолу на гостру алкогольно-індуковану печінку травмування у мишей, Евр. Дж. Фармакол. 586 (2008) 322–331.
- [48] Х.Р. Їлмаз, С. Согут, Б. Озюрт та ін., Діяльність аденозину печінки дезаміназа, ксантинооксидаза, каталаза, супероксиддисмутаза ферменти і рівні малондіальдегіду і оксиду азоту після токсичності цисплатину у щурів: захисну дію фенетилового ефіру кавової кислоти, токсиколу. Інд. Здоров'я 21 (2005)

67–73.

[49] Р.Ч. Шривастава, А. Фарух, Н. Ахмад та ін.,
Докази причетності

оксид азоту в цисплатин-індукованій токсичності у щурів, Біометали 9 (1996) 139–142.

[50] Ю.Н. Ю, Ч. Чен, Ю. Лі, Вплив біциклолу на гепатотоксичність, індуковану цисплатином у
гепатокарцинома 22 несучих мишей, Basic Clin. Фармакол. Токсикол.
104 (2009) 300–305.

[51] Х.М. Яо, Дж. Чжао, Ю. Лі та ін., Вплив біциклолу на регенерацію печінки після
часткова гепатектомія у щурів, Діг. Дис. Наук. 54 (2009) 774–781.

[52] З. Юноссі, К.М. Ансті, М. Марієтті та ін., Глобальний тягар NAFLD і NASH:
тенденції, прогнози, фактори ризику і профілактика, Нат. Преподобний Гастроентерол. Гепатол.
15 (2018) 11–20.

[53] М.В. Мачадо, А.М. Diehl, Патогенез неалкогольного стеатогепатиту,
Гастроентерологія 150 (2016) 1769–1777.

[54] Х.Ю. Ю, Б.Л. Ван, Дж. Чжао та ін., Захисна дія біциклолу на тетрацикліндуковану
жирова печінка у мишей, Токсикологія 261 (2009) 112–118.

[55] Х.М. Яо, Ю. Лі, Х.В. Лі та ін., Біциклол послаблює жирову печінку, індуковану тетрацикліном
пов'язаний з пригніченням печінкового ER-стресу і апоптозу у мишей, Кан. Дж.
Фізіол. Фармакол. 94 (2016) 1–8.

[56] С.Ю. Сковорода, Ч. Донг, З.Л. Yu та ін., Біциклол, синтетичний дибензоциклооктадієн
похідний, знижує рівень печінкових ліпідів, але підвищує рівень тригліцеридів у сироватці крові в
нормальні і гіперхолестеролемічні миші, Дж. Фарм. Фармакол. 59 (2007)
1657–1662 pp.

[57] Ж. Таке, С. Траутвейн, Механізми розсмоктування фіброзу печінки, Дж. Гепатол. 63-ті роки
(2015) 1038–1039 pp.

- [58] Л. Ікло, С. Хуан, Хуан. Meng, et al., TGF-beta1- підвищений канал TRPM7 регулює експресія колагену в печінкових зірчастих клітинах через шлях TGF-beta1/Smad, Токсикол. Прим. Фармакол. 280 (2014) 335–344.
- [59] У.Е. Лі, С.Л. Фрідман, Механізми фіброгенезу печінки, Кращий практик. Res. Клін. Гастроентерол. 25 (2011) 195–206.
- [60] Ж. Дюваль, Дж.Е. Морено-Кувас, М.Т. Гонсалес-Гарза та ін., Фіброз печінки та механізми захисту дії лікарських рослин, спрямованих на апоптоз гепатоцити і печінкові зірчасті клітини,адв . Наук. 2014 (2014), 373295.
- [61] Ю. Гу, Дж. Чжао, Х.М. Яо та ін., Вплив біциклолу на імунологічний фіброз печінки у щурів, Дж. Азіатський нат. Прод. Res. 12 (2010) 388–398.
- [62] Ю.З. Чжень, Н.Р. Лі, Х.В. Він та ін., Захисна дія біциклолу проти жовчних проток індукований лігуванням фіброз печінки у щурів, Світ Дж. Гастроентерол. 21 (2015) 7155–7164 pp.
- [63] М. Дякую, М.Р. Бягіні, М. Таро та ін., Хіміотерапія для гепатоцелюлярних карцинома: сьогодні і майбутнє, Світ Дж. Гепатол. 9 (2017) 907–920.
- [64] Д.Дж. Ерстад, К.К. Танабе, гепатоцелюлярна карцинома: лікування на ранній стадії виклики, Дж. Карцинома гепатоцелла 4 (2017) 81–92.
- [65] Ч. Нд, Г.Т. Лю, Хемопрофілактична дія біциклолу на злоякісне переродження епітеліальних клітин печінки щурів WB-F344 та його вплив на пов'язану трансдукцію сигналу в vitro, Рак Летт. 236 (2006) 239–249.
- [66] Д.Б. Солт, А. Медлайн, Е. Фарбер, Швидке виникнення канцероген-індукованих гіперпластичні ураження в новій моделі для послідовного аналізу печінки канцерогенез, Ам. Дж. Патол. 88 (1977) 595–618.
- [67] Б. Чжу, Г.Т. Лю, Р.С. Wu, et al., Хіміопрофілактика біциклолу проти печінкового

пренеопластичні ураження, Біол раку. Тер. 5 (2006) 1665–1673 pp.

[68] X. Нд, Л. Ю, Ч. Wei та ін., Новий препарат проти гепатиту, біцикллол, запобігає печінці канцерогенез у мишей, ініційованих діетилнітросаміном , та фенобарбітал-промоційованих пухлинна модель, Дж. Біомед. Біотехнол. 2012 (2012), 584728.

[69] У. Ван, X. Ніе, X. Чжао та ін., Біцикллол індукує зупинку клітинного циклу та аутофагію в ГепГ2 клітини гепатоцелюлярної карциноми людини через PI3K/AKT і Ras/ Шляхи Raf / MEK / ERK, BMC Cancer 16 (2016) 742.

[70] Ч. Нд, Г.Т. Лю, Інгібуючий ефект проти гепатитного препарату біцикллол на інвазію гепатоцелюлярна карцинома людини МНСС97-Н клітини з високим потенціалом метастазування і його відносні механізми, Дж. Азіатський нат. Прод. Res. 11 (2009) 576–583.

[71] Б.Жу,Г.Т . Лю,Ю.М.Чжао та ін ., Хемосенсибілізація множинної резистентності до лікарських засобів карцинома людини за допомогою Біцикллолу включає ослаблений р- глікопротеїн, GST-P і Bcl-2, Біол раку. Тер. 5 (2006) 536–543.

[72] Т. Луедде, Н. Капловіц, Р.Ф. Швабе, смерть клітини та реакції на смерть клітин у захворювання печінки: механізми та клінічне значення, Гастроентерологія 147 (765–783) (2014), e4.

[73] Р.М. Зелений, С. Flamm, технічний огляд AGA щодо оцінки хімії печінки аналізи, Гастроентерологія 123 (2002) 1367–1384.

[74] Л. Галлуцці, І. Вітале, С.А. Ааронсон та ін., Молекулярні механізми загибелі клітин: рекомендації Номенклатурного комітету по смерті клітин 2018, Смерть клітин Відрізняються. 25 (2018) 486–541.

[75] З. Айзава, Г. Брар, X. Цукамото, Загибель клітин і захворювання печінки, Печінка кишечника 14 (2020) 20–29

- [76] З. Елмор, Апоптоз: огляд запрограмованої загибелі клітин, Токсикол. Патол. 35-ті роки (2007) 495–516 pp.
- [77] С.М. Людина, Т.Д. Каннеганті, Сходяться ролі каспасів у запальному активація, загибель клітин і вроджений імунітет, Нат. Преподобний Іммунол. 16 (2016) 7–21.
- [78] Р.Ф. Швабе, Т. Луедде, апоптоз і некроптоз в печінці: справа життя і смерть, Нат. Преподобний Гастроентерол. Гепатол. 15 (2018) 738–752.
- [79] Х.О. Бао, Г.Т. Liu, Біциклол захищає клітини НерG2 від D-галактосаміну, Індукованого апоптоз через індукування білка теплового шоку 27 і мітохондрій асоційований шлях, Acta Pharmacol. Гріх. 31 (2010) 219–226.
- [80] Ні. Мізусіма, Б. Левін, А.М. Куерво та ін., Аутофагія бореться з хворобою через клітинне самоперетравлення, Природа 451 (2008) 1069–1075.
- [81] У. Охсумі, Молекулярна розсічення аутофагії: дві убіквітиноподібні системи, Нат. Преподобний Мол. Біол клітини. 2 (2001) 211–216.
- [82] Б. Левін, В. Деретичний, що розкриває ролі аутофагії у вродженому та адаптивному імунітету, нат. Преподобний Іммунол. 7 (2007) 767–777.
- [83] Т. Уено, М. Комацу, аутофагія в печінці: функції в здоров'ї і хворобах, Нат. Преподобний Гастроентерол. Гепатол. 14 (2017) 170–184.
- [84] Ч.В. Юн, Х.Дж. Кім, Дж.Х. Lim, et al., Білки теплового шоку: агенти раку розробка та терапевтичні мішені в протираковій терапії, Клітини 9 (2019).
- [85] Дж. Ву, Т. Лю, З. Ріос та ін., Білки теплового шоку і раку, Тренди Фармакол. наук 38 (2017) 226–256.
- [86] Х.О. Бао, Г.Т. Liu, Індукція надлишкової експресії теплового шоку 27- і 70 кДа білків за допомогою біциклолу аттенуює конканавалін А- Індуковане ураження печінки через

- придушення ядерного фактора-каппаВ у мишей, Моль. Фармакол. 75 (2009) 1180–1188 pp.
- [87] Х.О. Бао, Г.Т. Лю, Участь HSP70 в захисті біциклолу на апоптоз клітин НерG2, сп'янілих d- галактосаміном, Дж. Азіатський нат. Прод. Res. 12 (2010) 313–323.
- [88] Х.Дж. Дай, Д.В. Лі, Ю.Х. Ван та ін., Індукція білка теплового шоку 27 за допомогою біциклолу аттенуює d-галактосамін/ліпополісахарид- індукване ураження печінки, Eur. Дж. Фармакол. 791 (2016) 482–490.
- [89] У. Хуей, Х. Ван, З. Ю та ін., Скопарон як лікувальний препарат при захворюваннях печінки: Фармакологія, фармакокінетика і молекулярні механізми дії, Фармакол. Res. 105170 (2020).
- [90] Б.Л. Ван, Дж.П. Ху, В. Тан та ін., Одночасне кількісне визначення чотирьох активних лимонник лігнанс з традиційної китайської медицини Schisandra chinensis (Вувейзі) у плазмі щурів за допомогою рідинної хроматографії/мас-спектрометрії, Й. Хроматогр. Б Аналітик. Технол. Біомед. Життя наук. 865 (2008) 114–120.
- [91] Л. Шен, Дж. Ху, Б. Ван та ін., Визначення біциклолу в плазмі собаки за допомогою рідинна хроматографія-тандемна мас-спектрометрія, Дж. Хроматогр. Б Аналітик. Технол. Біомед. Життя наук. 878 (2010) 2106–2110 pp.
- [92] М. Лю, С. Хуан, Дж. Wen, et al., Фармакокінетичний аналіз біциклолу плазми за допомогою рідинна хроматографія-тандемна мас-спектрометрія, Біомед. Хроматогр. 33-х років (2019), e4654.
- [93] Х.М. Яо, Б.Л. Ван, Ю. Gu, et al., Вплив біциклолу на активність і експресія ферментів CYP450 щурів після часткової гепатектомії, Яо Сюе Сюе Бао 46 (2011) 656–663.

- [94] Дж.К. Рю, С.Д. Уоо, Підготовка та оцінка мікроемульсій біциклолу для підвищена пероральна біодоступність, *Препарат Дев. Інд. Фарм.* 38 (2012) 1313–1318 pp.
- [95] З. Ян, Дж. Ху, Ю. Лі та ін., Оцінка фармакокінетичних взаємодій між біциклолом і препарати, що спільно вводяться в мікросоми печінки щурів і людини *in vitro* і у щурів *in vivo*, *Xenobiotica* 49 (2019) 987–994.
- [96] Г.Т. Лю, Ю. Лі, Х.Л. Wei, et al., Токсичність нового препарату проти гепатиту біциклол: а доклінічне вивчення, *Світ Дж. Гастроентерол.* 11 (2005) 665–671.
- [97] З.З. Чжан, К. Лі, Л. Донг та ін., Дослідження генотоксичності та ембріотоксичності біциклол метиловий ефір, основна домішка в біциклолі, підборіддя. *Й. Інтегр. Мед.* 25 (2019) 743–749.
- [98] Зх. Ксі, Г. Ши, Х. Чжан та ін., Рандомізоване, багатоцентрове, контрольоване дослідження пацієнти з антиген-позитивним хронічним гепатитом В гепатиту В, які лікуються адефовіром дипівоксил або адефовір дипівоксил плюс біциклол, *гепатол. Інт.* 6 (2012) 441–448.
- [99] У. Хан, Дж.П. Ши, А.Л. Ма та ін., Рандомізоване, вітамін Е-контрольоване дослідження біциклолу плюс метформін у неалкогольних жирових захворювань печінки пацієнтів з порушенням голодування глюкоза, *Клін. Препарат Інвестіг.* 34 (2014) 1–7.
- [100] Х. Лі, Дж. Чжоу, С. Чен та ін., Роль біциклолу в профілактиці хіміотерапевтичної індуковане агентами ураження печінки у пацієнтів старше 60 років з онкологічними захворюваннями, *Дж. Інт. Мед. Дійсно.* 42 (2014 p.) 906-914 pp.
- [101] Н.Г. Чу, Л. Лі, Х. Чжан та ін., Роль біциклолу в профілактиці печінки, викликані лікарськими засобами травми у хворих на туберкульоз із захворюваннями печінки, *інт. Ж. Туберч. Дис.* 19 (2015) 475–480.
- [102] Зх. Найціонг, В. Ліаншен, Х. Жан'їнг та ін., Багатоцентровий і рандомізований

контрольоване дослідження біциклолу при лікуванні статин-індукованого ураження печінки, Мед. Наук. Оперативне. 23 (2017) 5760–5766.

[103] Зх. Шанг, Ю. Фен, Дж. Лі, et al., Вплив таблеток біциклолу на печінку, індуковану препаратом травми після трансплантації нирки, Open Med. (Війни) 12 (2017) 62–69.

[104] Х. Чі, Х. Сяо, М. Ши та ін., Гістологічне поліпшення при хронічному гепатиті В пацієнти, які лікуються біциклолом: реальний світовий досвід, БМК Гастроентерол. 19-ті роки (2019) 88.

[105] Ю.Чен, П.Є.К.Рен та ін., Фармакоеконіміка трьох терапевтичних схем для протитуберкульозної терапії індукованого ураження печінки в Китаї Open Med. (Війни) 13 (2018) 53–63.

[106] Л. Мао, Т. Чжао, Ю. Пісня та ін., Нова роль фероптозу при нераковому хвороби печінки: ажіотаж або все більша надія? Клітинна смерть дис. 11 (2020) 518.

[107] Має. Анандхан, М. Додсон, К.Дж. Шмідлін та ін., Поломка залізобетонної оборони система : критична роль NRF2 в опосередкуванні фероптозу, Cell Chem. Біол. 27-ті роки (2020) 436–447 pp.

[108] Містер Ван, К.Ю. Лю, Т. Ван та ін., (+)-Клаузенамід захищає від індукованого препарату ураження печінки шляхом інгібування гепатоцитарного фероптозу, клітинної загибелі Дис. 11-й. (2020) 781.

[109] Дж.Р. Брахмер, С. Лакчетті, Дж.А. Томпсон Лікування імунних зв'язків побічні явища у пацієнтів, які отримували терапію інгібіторами імунної контрольної точки : Резюме клінічної практики Американського товариства клінічної онкології, Ж. Онкол. Практика. 14 (2018) 247–249.

[110] Дж.Дж. Дженнінгс, Р. Мандалія, А. Накшабанді та ін., Гепатотоксичність, індукована

інгібітори імунних контрольних точок: комплексний огляд, включаючи поточні та альтернативні стратегії управління , експерт Опін. Препарат Метаб. Токсикол. 15 (2019) 231–244 pp.

[111] Я. Пузанов, А. Діаб, К. Абдалла та ін., Управління токсичністю, пов'язаною з

інгібітори імунних контрольних точок: консенсусні рекомендації від Товариства
для

Робоча група з імунотерапії раку (SITC) з управління токсичністю,

Ж. Імунотер. Рак 5 (2017) 95.

[112] У. Лю, Дж. Чжан, З. Ін та ін., Компроміс чи ні?

Звіт про успішну справу

лікування гепатиту, індукованого
пембролізумабом , у пацієнта з
недрібноклітинним

рак легенів з низькими дозами
метилпреднізолону і біциклолу, торак. Рак 11

(2020) 2023–2030 рр.