



М. Б. Щербиніна<sup>1</sup>, Т. М. Шевченко<sup>2</sup>,  
Л. І. Новоженіна<sup>3</sup>, О. В. Закревська<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Медичне об'єднання «Доктрина», Дніпро

<sup>2</sup> Дніпровський національний університет імені Олеся Гончара

<sup>3</sup> Дніпровський державний медичний університет

<sup>4</sup> КНП «Міська клінічна лікарня № 16» Дніпропетровської міської ради

## Клінічний досвід застосування біциклолу при стеатогепатиті метаболічного та метаболічно-алкогольного генезу

**Мета** — оцінити клінічну ефективність застосування біциклолу при стеатогепатиті метаболічного та метаболічно-алкогольного генезу на підставі даних лабораторно-інструментальних досліджень.

**Матеріали та методи.** У відкритому порівняльному дослідженні взяли участь 60 амбулаторних пацієнтів європеоїдної раси, з них 38 чоловіків і 22 жінки. Середній вік пацієнтів —  $(49,5 \pm 8,1)$  року. Пацієнтів розподілили на групи. В першу групу було залучено 34 пацієнти з метаболічно-асоційованою стеатотичною хворобою печінки, у другу — 26 пацієнтів із метаболічною алкоголь-асоційованою хворобою печінки. Групи були порівнянними за співвідношенням статей і віком. Діагнози встановлювали за сучасними рекомендаціями. Пацієнти обох груп протягом 12 тиж отримували біциклол внутрішньо в дозі 25 мг (1 таблетка) тричі на день за 2 год після їди. Лабораторно-інструментальні показники оцінювали до початку лікування та наприкінці спостереження. Статистичну обробку одержаних результатів проводили методами варіаційної статистики за допомогою програми Microsoft Excel.

**Результати.** Застосування біциклолу продемонструвало позитивну динаміку в обох групах. Зареєстрували усунення цитолітичного синдрому у вигляді зниження активності печінкових трансфераз (відповідно в 1-й та 2-й групі  $p < 0,01$  та  $p < 0,05$ ), зменшення виразності внутрішньопечінкового холестазу, відсутності порушень пігментного обміну, стабілізацію рівня холестерину, тригліцеридів і глюкози. Терапія біциклолом сприяла зниженню первинно підвищеного рівня феритину в пацієнтів із метаболічно-асоційованою стеатотичною хворобою печінки майже вдвічі ( $p < 0,01$ ), у пацієнтів із метаболічною алкоголь-асоційованою хворобою печінки — в 1,5 разу ( $p < 0,01$ ). В обох групах зареєстрували зменшення розмірів печінки, позитивні зміни показників стеатозу та фіброзу печінки.

**Висновки.** Біциклол завдяки комплексному механізму дії є доцільним для застосування при стеатогепатиті метаболічного та метаболічно-алкогольного генезу. Біциклол сприяє поліпшенню лабораторно-інструментальних показників, зокрема знижує активність цитолітичних і холестатичних процесів у печінці, стабілізує ліпідний та вуглеводний обмін, значно зменшує вияви фероптозу, позитивно впливає на сонографічні показники, що відображують ступінь виразності стеатозу та фіброзу печінки. Препарат демонструє сприятливий профіль переносності та безпечності.

**Ключові слова:** біциклол, біомаркери крові, фіброз, стеатоз, метаболічний стеатогепатит, метаболічно-алкогольний стеатогепатит.

Хронічні захворювання печінки (ХЗП) є серйозною медичною та соціальною проблемою сучасного світу, що пов'язано з такими ускладненнями, як цироз, печінкова недостатність і гепатоцелюлярна карцинома. Багато пацієнтів із ХЗП не звертаються по медичну допомогу на

ранніх стадіях через відсутність симптомів або недооцінку серйозності захворювання. За даними статистики на цю патологію страждають 1,5 млрд осіб у світі при стандартизованій захворюваності разом з цирозом 20,7 випадку на 100 тис. населення [13]. Актуальність цієї групи

© 2024 Автори • Authors

Опубліковано на умовах ліцензії CC BY-ND 4.0 • Published under the CC BY-ND 4.0 license

Отримано • Received 23/08/2024. Прийнято до друку • Accepted 08/10/2024

Контактна інформація • Corresponding author

Щербиніна Марина Борисівна, д. мед. н., проф., професор-консультант. E-mail: [Scherbinina@ua.fm](mailto:Scherbinina@ua.fm). <https://orcid.org/0000-0002-2358-5406>

захворювань продовжує зростати внаслідок глобальних змін у способі життя людей та їхньому харчуванні, а також під впливом епідеміологічних чинників.

Серед багатогранних проблем особливе місце посідає метаболічно-асоційована стеатотична хвороба печінки (МАСХП). За оцінками, глобальна поширеність МАСХП збільшилася з 2 % у 2016 р. до понад 30 % у 2023 р., рівень її захворюваності продовжує постійно зростати [15, 20]. У 10–30 % осіб ізольований гепатостеатоз може прогресувати до стеатогепатиту та серйозніших уражень печінки [8]. Водночас складним залишається питання алкогольного ураження печінки, особливо в країнах із високим рівнем споживання алкоголю. Зокрема Україна вже кілька років поспіль входить до десятки світових лідерів за рівнем вживання алкоголю [17]. Вважається, що щоденне споживання алкоголю в кількості 30–60 г пацієнтами з МАСХП може вплинути на природний перебіг захворювання та змінити ефективність терапевтичних втручань. У клінічній практиці часто трапляються випадки, коли обидва чинники (метаболічні порушення та вживання алкоголю) співіснують. Тому стан печінки можна розглядати як спектр, на одному кінці якого розташовані пацієнти з метаболічними ураженнями печінки, які практично не вживають алкоголю, на іншому — пацієнти з істинною алкогольною хворобою печінки. Однак більшість пацієнтів перебувають між цими двома крайнощами, причому всередині спектра розташована значна група, в якій вплив метаболічних чинників та алкоголю є порівняним. Для цієї категорії прийнято термін «метаболічна алкоголь-асоційована хвороба печінки» (МетАХП) [12].

Хронічні захворювання печінки суттєво знижують працездатність пацієнтів, погіршують якість життя і зменшують їхню економічну продуктивність. Загалом ці захворювання створюють значний економічний тягар для системи охорони здоров'я через необхідність тривалого лікування, потребу в трансплантації печінки та високі показники смертності.

Підвищення обізнаності лікарів і населення, рання діагностика та доступ до сучасних методів лікування є провідними напрямками в боротьбі з ХЗП. Однак можливості лікарських препаратів для лікування ХЗП залишаються обмеженими. Це зумовлено складністю патофізіологічних процесів, що визначають розвиток і прогресування ХЗП. Тому досліджуються лікарські засоби з різними механізмами дії на метаболічні шляхи, що сприяють регресу запалення, стеатозу та фіброзу печінки [4].

Для лікування ХЗП в арсеналі українських лікарів є гепатопротектор біциклол (Beijing Union Pharmaceutical Factory Ltd, Китай). Препарат був розроблений у Китаї в 1980-х роках. Його діюча речовина синтезована на основі схізандрину, отриманого з китайського лимоннику. За хімічною структурою це лігнін, що має виразні проти-запальні властивості [22]. Протективний ефект біциклолу доведений у численних експериментальних моделях *in vitro* та *in vivo*, які імітували різні форми ушкодження печінки, зокрема отруєння чотирихлористим вуглецем, ацетамінофеном, D-галактозаміном та конкаваліном А. Установлено, що біциклол зменшує продукцію фактора некрозу пухлини активованими нейтрофілами, купферівськими клітинами та макрофагами, а також знижує інтенсивність вільнорадикального ушкодження [1, 24]. За висновками метааналізу, в який було залучено 12 рандомізованих контрольованих досліджень за участю 1008 пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки, загальна ефективність лікування при застосуванні біциклолу була значно вищою, ніж у контрольній групі. Біциклол як у вигляді монотерапії, так і в комбінації з іншими препаратами позитивно впливав на лабораторні показники запальної активності та ліпідного обміну, сприяючи зниженню рівнів печінкових трансфераз, холестерину та тригліцеридів [9].

Завдяки накопиченому досвіду застосування, біциклол вселяє надії на ефективне лікування захворювань печінки. Клінічні дослідження підтверджують здатність препарату знижувати активність печінкових трансаміназ при ураженнях печінки незалежно від причини їхнього виникнення, а також позитивно впливати на перебіг і прогноз захворювання [11, 23]. Опубліковано близько 350 наукових статей у китайських та міжнародних фахових виданнях, які охоплюють дослідження за участю понад 4 тис. пацієнтів. Це свідчить про зростаючий інтерес до застосування біциклолу як гепатопротектора та підкреслює необхідність подальших досліджень.

**Мета дослідження** — оцінити клінічну ефективність застосування біциклолу при стеатогепатиті метаболічного та метаболічно-алкогольного генезу на підставі даних лабораторно-інструментальних досліджень.

### Матеріали та методи

У відкритому порівняльному дослідженні взяли участь 60 пацієнтів, які перебували на амбулаторному лікуванні. Усі учасники ідентифіковані як представники європеїдної раси. Серед них було 38 чоловіків і 22 жінки віком від 38 до 63

років (середній вік становив  $(49,5 \pm 8,1)$  року). Залежно від діагнозу пацієнтів розподілили на дві групи, порівнянні за співвідношенням статей та віком. Перша група складалася з 34 пацієнтів із діагнозом МАСХП (21 чоловік, 13 жінок), друга група — із 26 пацієнтів із МетАХП (17 чоловіків, 9 жінок). Усі пацієнти надали інформовану згоду на участь у дослідженні; дослідження було схвалено комітетом з питань біоетики.

Діагноз МАСХП установлювали відповідно до багатопрофільних клінічних рекомендацій 2016 р. [5], критеріїв Консенсусної заяви Delphi 2023 р. [16] та з урахуванням оновлених положень щодо діагностики, лікування та моніторингу пацієнтів із цим захворюванням, розроблених у співпраці з Європейською асоціацією з вивчення печінки, Європейською асоціацією з вивчення діабету та Європейською асоціацією з вивчення ожиріння 2024 р. [4]. Діагноз МетАХП установлювали пацієнтам, які відповідали критеріям МАСХП, а також за умови добровільного визнання споживання алкоголю в обсязі від 30 до 60 г/добу для чоловіків та від 20 до 50 г/добу для жінок.

В обох групах були заперечені інші ХЗП, ґрунтуючись на даних анамнезу, клінічних особливостях та негативних результатах реакції Вассермана, досліджень на вірус імунодефіциту людини, маркери автоімунних захворювань, хворобу Вільсона, гемохроматоз, хронічні вірусні гепатити В і С. Крім того, діагноз підтверджувався за відсутності ознак або використання лікарських препаратів із гепатотоксичним ефектом протягом останніх 3 міс.

Критеріями залучення в дослідження були також відсутність алергійного анамнезу та тяжкої супутньої патології інших органів і систем.

Спостереження тривало 12 тиж. Пацієнти обох груп отримували біциклोल внутрішньо в дозі 25 мг (1 таблетка) тричі на день за 2 год після їди. Базова терапія передбачала немедикаментозні заходи, такі як гіпокалорійна дієта, відмова від алкоголю, дотримання режиму дня та фізичні вправи тривалістю не менше 20 хв на день, а також використання медикаментозних препаратів для контролю цукрового діабету 2 типу, гіперліпідемії та/або артеріальної гіпертензії. Лабораторно-інструментальні показники оцінювали до початку лікування та наприкінці спостереження.

Лабораторні показники визначали за стандартними методиками. Ультразвукове (УЗ) дослідження та компресійна еластографія печінки (Real-Time Elastography (RTE)) виконані конвексним мультисистотним датчиком С5-2 із центральною частотою 3 МГц за стандартними методиками на

УЗ-сканері Premium-класу Sonix Touch (Ultrasonix, Канада). Ступінь гепатостеатозу визначали відповідно до загальноприйнятих УЗ-критеріїв [6], ступінь фіброзу — за показниками RTE печінки відповідно до шкали METAVIR [7].

Оцінку переносності та безпечності терапії проводили шляхом моніторингу клінічного стану пацієнтів та біохімічних показників крові протягом періоду спостереження.

Статистичну обробку одержаних результатів проведено методами варіаційної статистики за допомогою програми Microsoft Excel.

## Результати та обговорення

У пацієнтів із МАСХП та МетАХП відзначено позитивну динаміку лабораторних показників після 12-тижневого курсу лікування біциклолом (таблиця).

Найбільш помітним було усунення цитолітичного синдрому. На початку дослідження рівні аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартат-амінотрансферази (АСТ) у більшості пацієнтів не перевищували п'ятиразову норму. Під впливом біциклолу зареєстровано статистично значуще ( $p < 0,01$ ;  $p < 0,05$ ) зниження активності цих ферментів в обох групах, що свідчить про усунення інтенсивного руйнування гепатоцитів.

Важливим показником для діагностики ураження печінки, особливо при алкогольній інтоксикації, є  $\gamma$ -глутамілтранспептидаза (ГГТП). Очікувалося, що рівень ГГТП буде вищим у пацієнтів із МетАХП, але дослідження показало порівнянні підвищені значення цього ферменту також у пацієнтів із МАСХП (між групами  $p > 0,05$ ). Це доводить наявність виразного пошкодження паренхіми печінки, спричиненого метаболічними порушеннями. Також ГГТП є предиктором серцево-судинних захворювань, оскільки його підвищення прямо пропорційно корелює з кардіоваскулярним ризиком, незалежно від вживання алкоголю [14]. Відомо, що високий рівень ГГТП подвоює ризик несприятливих подій із боку серцево-судинної системи. Крім того, постійно високий рівень цього ферменту ( $> 95$  Од/л) є раннім маркером фіброзу печінки, різні ступені якого виявлено при подальшому спостереженні за нашими пацієнтами.

Разом із лужною фосфатазою (ЛФ) ГГТП є основними показниками для діагностики холестазу [19]. До початку лікування рівень ЛФ був помірно підвищеним в обох групах, що може свідчити про порушення відтоку жовчі через зміни її реологічних властивостей, зумовлені стеатогепатитом, але без наявної обструкції жовчовивідних шляхів. Після терапії біциклолом рівень ГГТП

Таблиця. Динаміка лабораторних показників під впливом 12-тижневого курсу лікування біциклолом

| Показник                      | Норма      | МАСХП (n = 34) |                 | МетАХП (n = 26) |                 |
|-------------------------------|------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|                               |            | До лікування   | Після лікування | До лікування    | Після лікування |
| АЛТ, МЕ/л                     | 7,0–40,0   | 164,7 ± 48,5   | 28,6 ± 13,6**   | 145,4 ± 38,2    | 34,5 ± 17,2*    |
| АСТ, МЕ/л                     | 7,0–40,0   | 130,5 ± 49,3   | 21,1 ± 11,7*    | 188,1 ± 65,6    | 36,3 ± 19,1*    |
| ГГТП, Од/л                    | 0–38       | 138,2 ± 35,3   | 52,6 ± 18,4*    | 142,7 ± 39,8    | 77,3 ± 16,1     |
| ЛФ, Од/л                      | 30,0–120,0 | 167,5 ± 42,8   | 52,2 ± 6,2**    | 171,2 ± 66,8    | 92,4 ± 14,6     |
| Загальний білірубін, мкмоль/л | 5,0–21,0   | 18,1 ± 1,6     | 12,1 ± 1,8*     | 18,9 ± 1,8      | 16,1 ± 1,4      |
| Холестерин, ммоль/л           | 0–5,18     | 6,7 ± 0,9      | 4,1 ± 0,6*      | 6,6 ± 0,8       | 4,3 ± 0,8*      |
| Тригліцериди, ммоль/л         | 0–1,7      | 2,1 ± 0,3      | 1,4 ± 0,09*     | 2,3 ± 0,5       | 1,7 ± 0,4       |
| Глюкоза, ммоль/л              | 4,1–5,9    | 6,8 ± 0,3      | 5,2 ± 0,5**     | 6,4 ± 0,4       | 5,8 ± 0,5       |
| Феритин, мкг/л                | 30–400     | 754 ± 84       | 409 ± 59**      | 932 ± 97        | 581 ± 57**      |

Примітка. Різниця щодо показників до лікування статистично значуща: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ .

поліпшився в обох групах ( $p < 0,05$  у першій групі), але не досяг значень норми. Статистично значущо ( $p < 0,01$ ) вміст ЛФ нормалізувався в пацієнтів із МАСХП, тоді як у групі МетАХП це відбулося в меншій частини пацієнтів.

Протягом курсу терапії рівень загального білірубіну залишався в межах норми, що вказує на відсутність порушень пігментного обміну. Показники холестерину, тригліцеридів і глюкози були переважно нормальними або незначно підвищеними на початку лікування в деяких пацієнтів. Після завершення терапії їхні рівні стабілізувалися, особливо в групі МАСХП ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ ). У групі з МетАХП також спостерігали позитивні зміни, хоча вони не досягли рівня статистичної значущості для тригліцеридів та глюкози.

При стеатозі печінки активізуються процеси оксидативного стресу, який тягне за собою фероптоз — нещодавно виявлений тип регульованої загибелі клітин, який залежить від заліза та ліпотоксичності та відрізняється від апоптозу та некрозу [2]. Через надлишок заліза відбувається накопичення вільних радикалів та окиснених ліпідів, що спричиняє мембранну деструкцію та загибель клітин. Для оцінки процесів, пов'язаних за участю заліза, визначали рівень феритину. Установлено, що терапія біциклолом сприяла зниженню вихідно підвищеного рівня феритину в пацієнтів із МАСХП майже вдвічі ( $p < 0,01$ ), у групі МетАХП — у 1,5 разу ( $p < 0,01$ ). При цьому показники феритину не були повністю відновлені. Значення феритину було статистично значущо нижчим у групі МАСХП порівняно з групою МетАХП

((409,0 ± 58,9) і (581,0 ± 56,5) мкг/л відповідно,  $p < 0,05$ ). Ця різниця в ефективності дії біциклолу в контексті зниження рівня феритину розкриває специфічність патогенезу зазначених ХЗП. Обидві хвороби потребують комплексного підходу до лікування, але МАСХП зазвичай піддається лікуванню краще, особливо на ранніх стадіях, завдяки можливості зміни способу життя та більшій гнучкості в терапевтичних підходах. У випадку МетАХП вирішальним моментом є відмова від алкоголю, що може суттєво вплинути на результати лікування, але тяжкість процесу та ризик ускладнень можуть бути більшими через попереднє споживання алкоголю.

Можна також припустити, що зниження феритину та відновлення показників печінкових трансфераз на тлі терапії біциклолом, вказує на зменшення оксидативного стресу та інтенсивності запальних процесів у печінці [24]. Оскільки феритин є не лише маркером запалення, а й основним білком депонування заліза, зменшення значення цього показника може передбачати поліпшення обміну заліза та зменшення його токсичної дії на гепатоцити. Отже, терапія біциклолом може відігравати суттєву роль у стабілізації функції печінки шляхом запобігання прогресуванню запальних і деструктивних процесів, опосередкованих залізом. Більше того, зниження рівня феритину може бути маркером поліпшення загального метаболічного статусу пацієнтів, оскільки нормалізація вмісту заліза також асоціюється зі зменшенням системного запалення та поліпшенням інсулінорезистентності. Це добре простежується за динамікою відповідних

показників, що є важливими чинниками в патогенезі стеатозу печінки. У пацієнтів обох груп спостерігали поліпшення показників ліпідного обміну та рівня глюкози. Це свідчить про багатогранний терапевтичний потенціал біциклолу, який може бути пов'язаний як зі зниженням оксидативного стресу, так і з ефективною гепатоцелюлярною регенерацією.

Пацієнтам обох груп проведено ультразвукове дослідження гепатобіліарної системи та RTE печінки на початку й наприкінці спостереження. У всіх пацієнтів виявлено гепатомегалію різного ступеня виразності з дифузними змінами в печінці, характерними для стеатозу 1–2-го ступеня. Стеатоз печінки 3-го ступеня не діагностовано в жодній із груп. Фіброзні змін (F0-F3) зареєстровані в усіх пацієнтів. Визначення ступеня фіброзу є важливим чинником при виборі лікувальної тактики. У пацієнтів із фіброзом F4 ризик смертності від печінкових захворювань зростає в 42 рази, але цей ризик починає підвищуватися вже на стадії F2. Також зі збільшенням стадії фіброзу зростає загальна смертність пацієнтів. На стадії цирозу ризик загальної смертності підвищується в 6 разів порівняно з пацієнтами без фіброзу [3].

Застосування біциклолу продемонструвало позитивну динаміку щодо зменшення розмірів печінки, але статистична значущість не була досягнута в обох групах. У групі з МАСХП середній розмір печінки до початку терапії становив  $(216,5 \pm 24,9)$  мм, після лікування зменшився до  $(173,4 \pm 14,1)$  мм, у групі МетАХП — відповідно  $(218,7 \pm 28,7)$  і  $(186,1 \pm 17,6)$  мм.

Також спостерігали позитивні зміни показників стеатозу та фіброзу печінки (рис. 1, 2).

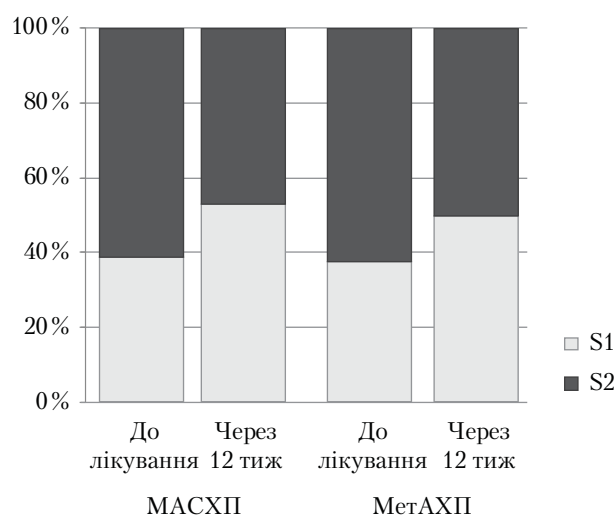


Рис. 1. Зміни в розподілі ступенів стеатозу в пацієнтів із МАСХП та МетАХП під впливом 12-тижневого курсу лікування біциклолом

На початку дослідження в групі МАСХП 1-й ступінь стеатозу виявлено в 14 (38,9 %) осіб, 2-й ступінь — у 22 (61,1 %). Щодо рівнів фіброзу: F1 — у 15 (41,7 %) пацієнтів, F2 — у 19 (52,8 %), F3 — у 2 (5,5 %). Після курсу терапії розподіл за ступенями стеатозу змінився: 1-й ступінь — у 19 (52,8 %) осіб, 2-й ступінь — у 17 (47,2 %). Стадію фіброзу F0 зареєстровано в 4 (11,1 %) пацієнтів, F1 — у 16 (44,4 %), F2 — у 14 (38,9 %), F3 — у 2 (5,6 %).

У групі МетАХП спостерігалася схожа динаміка (див. рис. 1, 2). На початку дослідження 1-й ступінь стеатозу було зареєстровано в 9 (37,5 %) осіб, 2-й ступінь — у 15 (62,5 %). Розподіл за стадіями фіброзу виглядав так: F1 — у 10 (41,6 %) пацієнтів, F2 — у 13 (54,2 %), F3 — у 1 (4,2 %). Після лікування розподіл змінився: по 12 осіб (50 %) мали стеатоз 1-го та 2-го ступеня. Щодо фіброзу, то стадію F0 зареєстрували в 2 (8,4 %) пацієнтів, F1 — у 11 (45,7 %), F2 — у 10 (41,7 %), F3 — у 1 (4,2 %).

Протягом періоду застосування біциклолу не зафіксовано небажаних явищ. Переносність препарату оцінено як добру.

Отже, застосування біциклолу в групах пацієнтів із МАСХП та МетАХП сприяло помітному поліпшенню об'єктивних показників, зокрема нормалізації або позитивній динаміці лабораторних параметрів, що відображують стан печінки, зменшенню її розмірів, а також частковому зниженню ступеня стеатозу та стадії фіброзу. Це вказує на те, що процес відновлення печінки є можливим, але тривалим і потребує наполегливої співпраці пацієнта та лікаря [21].

Печінка відіграє ключову роль у підтримці метаболічного гомеостазу та виведенні токсичних

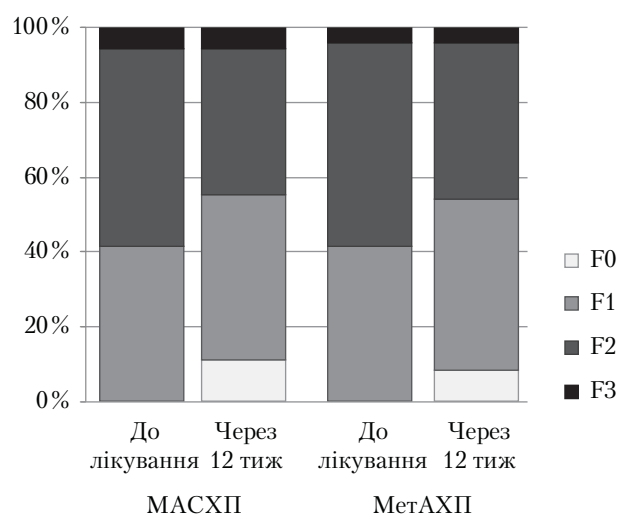


Рис. 2. Зміни в розподілі стадій фіброзу печінки в пацієнтів із МАСХП та МетАХП під впливом 12-тижневого курсу лікування біциклолом

екзогенних і ендогенних метаболітів, зокрема тих, що пов'язані з лікарськими засобами, інфекціями, алкоголем та іншими шкідливими речовинами. Китайський лимонник (Увейцзи) з Півночі здавна використовували для лікування захворювань печінки. На основі його похідних розроблено біциклोल — інноваційний хімічний препарат із запатентованими правами інтелектуальної власності в Китаї. Наявні теоретичні та експериментальні дані обґрунтовують протизапальні й антифібротичні властивості біциклолу при ХЗП [9]. Водночас механізми ефективності біциклолу залишаються предметом активних досліджень в умовах експерименту та клінічній практиці. Так, в одному з нещодавніх досліджень були розкриті молекулярні механізми впливу біциклолу на перебіг стеатогепатиту, спричиненого високожировою дієтою в мишей [18]. Установлено, що біциклोल знижує рівні сироваткових амінотрансфераз, сприяє зменшенню накопичення ліпідів у печінці та пом'якшує гістопатологічні зміни в тканинах печінки. Протеомний аналіз виявив, що захисний ефект біциклолу зумовлений відновленням порушених високожировою дієтою імунологічних та метаболічних шляхів. Біциклोल значно інгібував запальні процеси та оксидативний стрес. Крім того, його позитивні ефекти були тісно асоційовані з регуляцією метаболізму жовчних кислот, шляхів, опосередкованих цитохромом P450, і процесами ангиогенезу. Ці дані свідчать, що біциклोल може бути ефективним засобом для лікування стеатогепатиту через багатofакторний вплив на патогенез захворювання.

Ще в одній експериментальній роботі вперше продемонстровано, що терапевтична цінність біциклолу може бути пов'язана з його впливом на кишкову мікробіоту [10]. Біциклोल усував дисбактеріоз, спричинений високожировою дієтою в мишей, що супроводжувалося модуляцією вуглевод-активних ферментів і генів, відповідальних за синтез коротколанцюгових жирних

кислот у кишковій флорі. Відновлення здорового мікробіому під впливом біциклолу сприяло поліпшенню системної імунної відповіді та функцій печінки. Також спостерігався антиатеросклеротичний ефект, зумовлений зниженням ендотеліальної дисфункції, зменшенням інфільтрації макрофагів і накопичення ефірів холестерину в аорті, що знижувало ризик утворення атеросклеротичних бляшок.

Активно вивчаються фармакологічні характеристики біциклолу, зокрема його роль як основного субстрату для ферментів CYP3A/2E1. Дослідження не виявили значних лікарських взаємодій при одночасному прийомі біциклолу з іншими лікарськими препаратами. Установлено, що біциклोल не має токсичного впливу на організм людини. Накопичується дедалі більше даних про його широкий терапевтичний потенціал при різних патологічних станах печінки.

## Висновки

Результати нашого дослідження підтверджують, що біциклोल завдяки комплексному механізму дії є доцільним для застосування при стеатогепатиті метаболічного та метаболічно-алкогольного генезу. Біциклोल сприяє поліпшенню лабораторно-інструментальних показників, зокрема знижує активність цитолітичних та холестатичних процесів у печінці, стабілізує ліпідний і вуглеводний обмін, значно зменшує вияви фероптозу та позитивно впливає на сонографічні показники, що відображають ступінь виразності стеатозу й фіброзу печінки. Препарат демонструє сприятливий профіль переносності та безпечності.

Збільшення кількості пацієнтів із ХЗП, що супроводжуються стеатозом, підкреслює необхідність упровадження біциклолу в широку клінічну практику. Його здатність впливати на регрес запалення, стеатозу і фіброзу печінки є критично важливою для поліпшення прогнозу в цих випадках.

*Опубліковано на правах реклами.*

*Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, редагування — М. Б. Щ.; збір та обробка матеріалу, написання тексту — Т. М. Ш., Л. І. Н., О. В. З.*

## Список літератури

1. Chen F, Zou H, Zhang P, Yan Y. Investigation on the in vitro metabolism of bicyclol using liver microsomes, hepatocytes and human recombinant cytochrome P450 enzymes. *Xenobiotica*. 2023 Apr;53(4):231-40. doi: 10.1080/00498254.2023.2222385.
2. Chen J, Li X, Ge C, Min J, Wang F. The multifaceted role of ferroptosis in liver disease. *Cell Death Differ*. 2022 Mar;29(3):467-80. doi: 10.1038/s41418-022-00941-0.
3. Dulai PS, Singh S, Patel J, Soni M, Prokop LJ, Younossi Z, Sebastiani G, Ekstedt M, Hagstrom H, Nasr P, Stal P, Wong VW,

- Kechagias S, Hultcrantz R, Loomba R. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2017 May;65(5):1557-1565. doi: 10.1002/hep.29085. Epub 2017 Mar 31. PMID: 28130788; PMCID: PMC5397356.
4. European Association for the Study of the Liver (EASL). Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO); European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Hepatol*. 2024 Sep;81(3):492-542. doi: 10.1016/j.jhep.2024.04.031.
  5. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016 Jun;64(6):1388-402. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004.
  6. Ferraioli G, Soares Monteiro LB. Ultrasound-based techniques for the diagnosis of liver steatosis. *World J Gastroenterol*. 2019 Oct 28;25(40):6053-62. doi: 10.3748/wjg.v25.i40.6053.
  7. Friedrich-Rust M, Ong MF, Herrmann E, et al. Real-time elastography for noninvasive assessment of liver fibrosis in chronic viral hepatitis. *AJR Am J Roentgenol*. 2007 Mar;188(3):758-64. doi: 10.2214/AJR.06.0322.
  8. Le MH, Le DM, Baez TC, Wu Y, Ito T, Lee EY, Lee K, Stave CD, Henry L, Barnett SD, Cheung R, Nguyen MH. Global incidence of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis of 63 studies and 1,201,807 persons. *J Hepatol*. 2023 Aug;79(2):287-295. doi: 10.1016/j.jhep.2023.03.040. Epub 2023 Apr 9. PMID: 37040843.
  9. Li H, Liu NN, Peng ZG. Effect of bicyclol on blood biomarkers of NAFLD: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2020 Dec 4;10(12):e039700. doi: 10.1136/bmjopen-2020-039700.
  10. Li XL, Cui JJ, Zheng WS, et al. Bicyclol alleviates atherosclerosis by manipulating gut microbiota. *Small*. 2022 Mar;18(9):e2105021. doi: 10.1002/sml.202105021.
  11. Mahjoubin-Tehran M, De Vincentis A, Mikhailidis DP, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and steatohepatitis: State of the art on effective therapeutics based on the gold standard method for diagnosis. *Mol Metab*. 2021 Aug;50:101049. doi: 10.1016/j.molmet.2020.101049.
  12. Mahle R, Okanlawon A, Luther J, Louissaint J, Zhang W. Stigmatizing language for alcohol use disorder and liver disease on liver transplant center websites. *JAMA Netw Open*. 2024 Feb 5;7(2):e2355320. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.55320.
  13. Moon AM, Singal AG, Tapper EB. Contemporary epidemiology of chronic liver disease and cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020 Nov;18(12):2650-66. doi: 10.1016/j.cgh.2019.07.060.
  14. Ndrepepa G, Kastrati A. Gamma-glutamyl transferase and cardiovascular disease. *Ann Transl Med*. 2016 Dec;4(24):481. doi: 10.21037/atm.2016.12.27.
  15. Quek J, Chan KE, Wong ZY, et al. Global prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in the overweight and obese population: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023 Jan;8(1):20-30. doi: 10.1016/S2468-1253(22)00317-X.
  16. Rinella ME, Lazarus JV, Ratzliff V, et al. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology*. 2023 Jun 24. doi: 10.1097/HEP.0000000000000520.
  17. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2010. Geneva, WHO; 2011. 164 p.
  18. Wu J, Jia S, Xu B, Yao X, Shao J, Yao J, Cen D, Yao X. Bicyclol attenuates high fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis through modulating multiple pathways in mice. *Front Pharmacol*. 2023 Mar 17;14:1157200. doi: 10.3389/fphar.2023.1157200. Erratum in: *Front Pharmacol*. 2023 Apr 20;14:1204546. doi: 10.3389/fphar.2023.1204546. PMID: 37007016; PMCID: PMC10063911.
  19. Xing M, Gao M, Li J, Han P, Mei L, Zhao L. Characteristics of peripheral blood Gamma-glutamyl transferase in different liver diseases. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Jan 7;101(1):e28443. doi: 10.1097/MD.00000000000028443.
  20. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology*. 2023 Apr 1;77(4):1335-47. doi: 10.1097/HEP.0000000000000004.
  21. Zhang CY, Liu S, Yang M. Treatment of liver fibrosis: Past, current, and future. *World J Hepatol*. 2023 Jun 27;15(6):755-74. doi: 10.4254/wjh.v15.i6.755.
  22. Zhang F, Zhai J, Weng N, Gao J, Yin J, Chen W. A comprehensive review of the main lignan components of *Schisandra chinensis* (North Wu Wei Zi) and *Schisandra sphenanthera* (South Wu Wei Zi) and the lignan-induced drug-drug interactions based on the inhibition of cytochrome P450 and P-glycoprotein activities. *Front Pharmacol*. 2022 Mar 11;13:816036. doi: 10.3389/fphar.2022.816036.
  23. Zhao T, Mao L, Yu Z, Hui Y, Feng H, Wang X, Lin L, Fan X, Chen X, Wang B, Cao X, Sun C. Therapeutic potential of bicyclol in liver diseases: Lessons from a synthetic drug based on herbal derivative in traditional Chinese medicine. *Int Immunopharmacol*. 2021 Feb;91:107308. doi: 10.1016/j.intimp.2020.107308. Epub 2020 Dec 28. PMID: 33383448.
  24. Zhao T, Yu Z, Zhou L, Wang X, Hui Y, Mao L, Fan X, Wang B, Zhao X, Sun C. Regulating Nrf2-GPx4 axis by bicyclol can prevent ferroptosis in carbon tetrachloride-induced acute liver injury in mice. *Cell Death Discov*. 2022 Sep 7;8(1):380. doi: 10.1038/s41420-022-01173-4. PMID: 36071041; PMCID: PMC9452542.

M. B. Shcherbynina <sup>1</sup>, T. M. Shevchenko <sup>2</sup>, L. I. Novozhenina <sup>3</sup>, O. V. Zakrevska <sup>4</sup>

<sup>1</sup> Medical Association «Doctrine», Dnipro

<sup>2</sup> Oles Honchar Dnipro National University

<sup>3</sup> Dnipro State Medical University

<sup>4</sup> MNI «City Clinical Hospital No. 16» of the Dnipropetrovsk City Council

## Clinical experience of using bicyclol in steatohepatitis of metabolic and metabolic-alcoholic genesis

The objective is to evaluate the clinical effectiveness of bicyclol in steatohepatitis of metabolic and metabolic-alcoholic genesis based on the data of laboratory and instrumental studies.

**Materials and methods.** 60 European outpatients participated in an open comparative study; among them, 38 men and 22 women, with an average age of  $49.5 \pm 8.1$  years. The patients were divided into groups. The first group

included 34 patients with a diagnosis of metabolically associated steatotic liver disease, the second group — 26 patients with metabolic alcohol-associated liver disease. The groups were matched by gender and age. Diagnoses were established according to modern regulatory recommendations. The patients in both groups received bicyclol orally at a dose of 25 mg (1 tablet) three times a day, 2 hours after meals, for 12 weeks. The dynamics of laboratory-instrumental indicators were evaluated before the start of treatment and at the end of observation. Statistical processing of the obtained results was carried out using the methods of variational statistics using the Microsoft Excel program.

**Results.** The use of bicyclol showed positive dynamics in both groups. Elimination of the cytolytic syndrome was observed in the form of a decrease in the activity of liver transferases ( $p < 0.01$  and  $p < 0.05$  in the 1st and 2nd groups, respectively); decrease in intrahepatic cholestasis; absence of pigment metabolism disorders; stabilization of cholesterol, triglyceride and glucose levels. Bicyclol therapy contributed to the reduction of the initially elevated ferritin level in patients with metabolically associated steatotic liver disease by almost 2 times ( $p < 0.01$ ), in patients with metabolic-alcohol-associated liver disease — by 1.5 times ( $p < 0.01$ ). In both groups, there was a decrease in the size of the liver and positive changes in indicators of steatosis and liver fibrosis.

**Conclusions.** Due to its complex mechanism of action, Bicyclol is suitable for use in steatohepatitis of metabolic and metabolic-alcoholic genesis. Bicyclol helps to improve laboratory-instrumental indicators, in particular, it reduces the activity of cytolytic and cholestatic processes in the liver, stabilizes lipid and carbohydrate metabolism, significantly reduces the manifestations of ferroptosis, and has a positive effect on sonographic indicators that reflect the severity of steatosis and liver fibrosis. The drug demonstrates a favorable tolerability and safety profile.

**Keywords:** bicyclol, blood biomarkers, fibrosis, steatosis, metabolic steatohepatitis, metabolic-alcoholic steatohepatitis.