УДК 616.36-003.826-06:616.61-02:616.379-008.64]-036.1-08-039.76
DOI https://doi.org/10.32782/2415-8127.2022.66.15

Коцюбійчук Зоряна Ярославівна,
асистент кафедри внутрішньої медицини,
клінічної фармакології та професійних хвороб,
Буковинський державний медичний університет
kotsiubiichuk.zoriana@gmail.com
https://orcid.org/0000-0002-1616-9834
м. Чернівці, Україна

Особливості корекції маркерів цитолізу гепатоцитів та ступеню стеатозу гепатоцитів у хворих на неалкогольний стеатогепатит та цукровий діабет типу 2 із діабетичною хворобою нирок

Актуальність проблеми коморбідного перебігу неалкогольного стеатогепатиту, цукрового діабету типу 2 та діабетичної хвороби нирок полягає в швидкому прогресуванні усіх коморбідних захворювань, декомпенсації процесів вуглеводного обміну, розвитку печінково-клітинної та ниркової недостатності. Зазначені коморбідні захворювання мають низку механізмів взаємообтяження, усунення яких сприятиме досягненню клінічної ремісії захворювань, компенсації функціонального потенціалу печінки та нирок.

Метою дослідження було з'ясувати ймовірний вплив комплексу засобів метформіну, розувастатину та біциклолу на маркери цитолізу гепатоцитів у хворих на неалкогольний стеатогепатит та цукровий діабет типу 2 із діабетичною хворобою нирок, ступінь стеатозу гепатоцитів та стадію фіброзу печінки, які є маркерами прогресування неалкогольного стеатогепатиту.

Матеріали та методи. Залежно від призначеного лікування за випадковою ознакою обстежені хворі були поділені на 2 групи: (1 група – контрольна: 28 осіб) отримували гіпокалорійну дієту з урахуванням обмежень дієти №9, ессенціальні фосфоліпіди (Ессенціалє форте Н 300 мг по 2 капс. 3 рази на день) 90 днів з метою лікування активного неалкогольного стеатогепатиту, з приводу цукрового діабету типу 2 та гіперліпідемії призначали метформіну гідрохлорид (Метформін-Тева 1000 мг на добу, розувастатин (Розувастатин-Тева 5 мг 1 раз у день) упродовж 90 днів. 2 групу склали пацієнти (32 особи), які, окрім аналогічних дієтичних рекомендацій, гіпоглікемізувальної та гіполіпідемічної терапії замість ессенціальних фосфоліпідів додатково отримували препарат Біциклол по 25 мг 3 рази в день упродовж 90 днів. Середній вік пацієнтів склав (53,8±3,52) років. Групу порівняння для презентації референтних значень показників гомеостазу склали 30 здорових осіб відповідного віку.

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

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

Висновки з дослідження. Комплексна терапія метформіном, розувастатином у комбінації з біциклолом у осіб із коморбідними неалкогольним стеатогепатитом, цукровим діабетом типу 2 та діабетичної хвороби нирок упродовж 3 місяців сприяла усуненню синдрому цитолізу гепатоцитів, істотному зниженню показників стеато-тесту та фібротесту ($p<0,05$), вірогідному зниженню інтенсивності фіброзування печінкової тканини.

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

Kotsiubiichuk Zoriana Yaroslavivna, Assistant of the Deparment of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Disease of the Bukovinian State Medical University, kotsiubiichuk.zoriana@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-1616-9834, Chernivtsi, Ukraine

Features of correction of markers of hepatocyte cytolysis and the degree of hepatocyte steatosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis and type 2 diabetes with diabetic kidney disease

The relevance of the problem of the comorbid course of nonalcoholic steatohepatitis, type 2 diabetes and diabetic kidney disease lies in the rapid progression of all comorbid diseases, decompensation of carbohydrate metabolism processes, and the development of hepatocellular and renal failure. The specified comorbid diseases have a number of mutually burdening mechanisms, the elimination of which will contribute to achieving clinical remission of diseases, compensation of the functional potential of the liver and kidneys.

The aim of the study was to find out the probable effect of the complex of metformin, rosuvastatin and bicyclol on the markers of hepatocyte cytolysis in patients with non-alcoholic steatohepatitis and type 2 diabetes with diabetic kidney disease, the degree of hepatocyte steatosis and the stage of liver fibrosis, which are markers of the progression of non-alcoholic steatohepatitis.

Materials and methods. Depending on the prescribed treatment, the examined patients were randomly divided into 2 groups: (1 group – control: 28 people) received a hypocaloric diet taking into account the restrictions of diet No. 9, essential phospholipids (Essentiale forte H 300 mg 2 capsules 3 times a day) for 90 days in order to treat active non-alcoholic steatohepatitis, for type 2 diabetes and hyperlipidemia metformin hydrochloride (Metformin-Teva 1000 mg per day, rosuvastatin (Rosuvastatin-Teva 5 mg once a day) was prescribed for 90 days. Group 2 consisted of patients (32 people), who, in addition to similar dietary recommendations, hypoglycemic and hypolipidemic therapy, instead of essential phospholipids, additionally received the drug Bicyclol 25 mg 3 times a day for 90 days. The average age of the patients was (53,8±3,52) years. Group comparison for the presentation of reference values of homeostasis indicators was made by 30 healthy persons of the appropriate age.

Research results and their discussion. The analysis of indicators of cytolytic syndrome activity indicates that the activity of ALT increased before treatment (by 3,6 times, $p<0,05$) – after treatment it decreased in patients of groups 1 and 2: by 2.2 and 3,7 times, respectively ($p<0,05$) with the presence of a probable intergroup difference ($p<0,05$).

At the same time, the increased indicator of steatosis of hepatocytes before treatment, which exceeded the reference values by 4,0 times ($p<0,05$) – under the influence of treatment also probably decreased in patients of 1 and 2 observation groups – by 1.2 and 1.8 times, respectively ($p<0,05$) with the presence of a probable intergroup difference ($p<0,05$). Thus, both traditional treatment with essential phospholipids and the drug Bicyclol actively affect and during 90 treatments contribute to the reduction of the main components of the pathological process in the liver in non-alcoholic steatohepatitis – cytolysis and fatty dystrophy of hepatocytes, but Bicyclol as part of complex hypoglycemic and hypolipidemic therapy has a more intense effect. It should also be pointed out that the effect of traditional therapy and the activity of liver fibrosis, according to previous studies, was probably lower than the proposed Bicyclol therapy. Thus, the significantly increased FibroTest indicator before treatment (3,2 times, $p<0,05$) in patients with non-alcoholic steatohepatitis with comorbid diabetes mellitus and diabetic kidney disease in the dynamics of treatment in patients of group 1 decreased by 10,7% ($p< 0,05$), and in patients of group 2 – by 40,0% ($p<0,05$) with the presence of a probable intergroup difference ($p<0,05$). The obtained data indicate a favorable anti-inflammatory effect of Bicyclol, which is aimed at inhibiting and preventing liver fibrosis.

Conclusions from the study. Complex therapy with metformin, rosuvastatin in combination with bicyclol in people with comorbid non-alcoholic steatohepatitis, type 2 diabetes and diabetic kidney disease for 3 months contributed to the elimination of hepatocyte cytolysis syndrome, a significant decrease in steato-test and fibrotest indicators ($p<0.05$), probable reducing the intensity of liver tissue fibrosis.

Key words: nonalcoholic steatohepatitis, type 2 diabetes, diabetic kidney disease, liver steatosis, liver fibrosis, bicyclol.

Вступ. Актуальність проблеми коморбідного перебігу неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), цукрового діабету типу 2 (ЦД2) та діабетичної хвороби нирок (ДХН) полягає в швидкому прогресуванні усіх коморбідних захворювань, декомпенсації процесів вуглеводного обміну, розвитку печінково-клітинної та ниркової недостатності [1; 2]. Зазначені коморбідні захворювання мають низку механізмів взаємообтяження, усунення яких сприятиме досягненню клінічної ремісії захворювань, компенсації функціонального потенціалу печінки та нирок. Провідними ланками патогенезу НАСГ є стеатоз гепатоцитів та мезенхімальне запалення, кожна самостійно із яких здатна індукувати фіброзування печінкової тканини та прогресування НАСГ до цирозу печінки [1; 3].

Одним із ймовірних патогенетичних механізмів прогресування ЦД та ДХН також є фіброзування підшлункової залози у ділянках острівців Лангерганса та паренхіми нирок, як наслідку мікроангіопатій та дисфункції ендотелію [2; 4].

Цим процесам протистоять різномантні протизапальні чинники природного походження – низка протизапальних цитокінів, природних антиоксидантів, викид у кров глюкокортикоїдних гормонів (ГКГ), реперфузія після ішемії тощо, однак усі ці заходи мають компенсаторний вплив, потребують ретельного моніторування процесів фіброзування і застосування контролюючих протизапальних агентів [3; 5; 6; 7]. Водночас, перелік лікувальних засобів, які володіють доведеною антифіброзною дією досить обмежений [5]. Застосування при дисметаболічному та запальному захворюванні печінки – НАСГ препаратів ГКГ не виправдане і навіть протипоказане, оскільки ГКГ переводять усі види обміну на рейки вуглеводного, стимулюють гіперглікемію та гіперліпідемію, посилюють стеатоз гепатоцитів [5]. При гепатитах вірусного походження (B, C, B+D) була доведена ефективність інтерферону-α 2a та 2b з реалізацією потужної протизапальної та антифібротичної дії [8]. Однак, при НАСГ ця терапія застосування не знайшла в силу неефективності, клінічної маніфестації низки суттєвих побічних ефектів α-інтерферонів. Є повідомлення про застосування препарату гепатопротекторної, протизапальної дії – гепаризину, який містить гліцеризинову кислоту, і справляє м'яку антифіброзну дію при НАСГ [5; 6].

У доступній літературі існує низка повідомлень про застосування препарату Біциклол з протизапальною, антифібротичною метою при захворюваннях печінки різного генезу, перш за все, вірусного гепатиту та цирозу печінки [4; 5; 7-9]. Біциклол синтезований на основі діючої речовини шизандрину, виділеного з лимонника китайского [3; 4]. На підставі результатів багатоцентрових, рандомізованих, сліпих, плацебо-контрольованих досліджень, проведених із дотриманням принципів доказової медицини, Біциклол здатний усувати цитолітичний синдром – знижувати у крові підвищену активність амінотрансфераз при вірусних гепатитах B, C, жировій хворобі печінки алкогольної та неалкогольної природи, токсичних гепатитах – при ураженні печінки хлороформом, D-галактозаміном та ацетамінофеном, відновлювати порушення структури печінкової тканини різного ступеня тяжкості [4; 5; 7-9]. Біциклол пригнічує продукцію активними нейтрофілами, клітинами Купфера та макрофагами фактора некрозу пухлин-α (ФНПα), а також виводить з клітин та нейтралізує вільні радикали кисню та нітрогену [5]. Біциклол пригнічує оксидативний стрес, відновлює структуру ядра та ДНК, функціональний стан мітохондрій гепатоцитів, попереджує апоптоз та некроз гепатоцитів, сприяє відновленню функціонального стану гепатоцитів, гальмує процеси фіброзування печінкової тканини [4; 5; 7-9]. Проведені також дослідження, які доводять ефективність Біциклолу при алкогольній та неалкогольній жировій хворобі печінки на тлі ожиріння [1; 3], токсичному та медикамент-індукованому гепатиті [5; 7; 9], для реабілітації печінки після хіміотерапії та хіміопрофілактики ГКГ посттрансплантаційних реакцій

при трансплантації нирок [4], раку [10]. Водночас, розгорнутих даних про застосування Біциклолу при НАСГ із фіброзом 1-3 стадій на тлі ЦД2 з ДХН у літературі немає, або є повідомлення про дослідження, проведені у експерименті. Зазначені обставини і зумовили проведення досліджень у цьому напрямку.

Метою дослідження було з'ясувати ймовірний вплив комплексу засобів метформіну, розувастатину та біциклолу на маркери цитолізу гепатоцитів у хворих на неалкогольний стеатогепатит та ЦД2 із ДХН, ступінь стеатозу гепатоцитів та стадію фіброзу печінки, які є маркерами прогресування НАСГ.

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

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

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

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

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

Дослідження виконані з дотриманням основних положень GCP (1996 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2013 рр.), наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р.

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

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

Водночас, підвищений до лікування показник стеатозу гепатоцитів, що перевищував референтні значення у 4,0 рази ($p<0,05$) – під впливом лікування також вірогідно знизився у хворих 1 та 2 груп спосте-

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

Висновки з дослідження. Комплексна терапія метформіном, розувастатином у комбінації з біциклолом у осіб із коморбідними НАСГ, ЦД2 та ДХН упродовж 3 місяців сприяла усуненню синдрому цитолізу гепатоцитів, істотному зниженню показників стеато-тесту та фібротесту (p<0,05), вірогідному зниженню інтенсивності фіброзування печінкової тканини.

Таблиця 1

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

	Показники	Групи обстежених хворих	
		Група 1 (n=28)	Група 2 (n=32)
ПЗО	АлАТ,ммоль /лхгод	0,42± 0,03	
	Стеато-тест	0,19±0,02	
	Фібро-тест	0,17±0,01	
До лік.	АлАт, ммоль/лхгод	1,52±0,17 *	1,51±0,15 *
	Стеато-тест	0,75±0,02 *	0,76±0,02 *
	Фібро-тест	0,56±0,01 *	0,55±0,01 *
Через 90 днів	АлАт, ммоль/лхгод	0,69±0,05 */**	0,41±0,04 **/#
	Стеато-тест	0,61±0,02 */**	0,42±0,01 */**/#
	Фібро-тест	0,50±0,01 */**	0,33±0,01 */**/#

Примітка: * – різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО (p<0,05);

** – різниця вірогідна у порівнянні з показником до лікування (p<0,05);

– різниця вірогідна у порівнянні з показником після лікування у хворих групи 1 (p<0,05).

Інформація про конфлікт інтересів. Конфлікту інтересів немає.

Інформація про фінансування. Автор гарантує, що він не отримував жодних винагород у будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

Особистий внесок кожного автора у виконання роботи:

Коцюбійчук З.Я. – ідея, мета, збір матеріалу дослідження, аналіз отриманих результатів, підготовка тексту статті.

ЛІТЕРАТУРА

1. Khukhlina OS, Antoniv AA, Mandryk OYE, Hrynyuk OYE. Nealkohol′na zhyrova khvoroba pechinky ta komorbidni stany: osoblyvosti patohenezu, kliniky, diahnostyky, likuvannya. Chernivtsi, 2017. 188 s. [In Ukrainian].

2. Khukhlina OS, Antoniv AA. Nealkohol′na zhyrova khvoroba pechinky ta khronichna khvoroba nyrok: patohenez vzayemoobtyazhennya, osoblyvosti kliniky, diahnostyky, prohnozuvannya perebihu. Chernivtsi, 2019. 192 s. [In Ukrainian].

3. Pirogova IYU, Yakovleva SV, Neuymina TV i dr. Effektivnost' i bezopasnost' Bitsiklola pri nealkogol'noy zhirovoy bolezni pecheni: rezul'taty kogortnogo issledovaniya. Ros. zhurnal gastroenterologii, gepatol, koloproktologii. 2018;28(4):66-75. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-4-66-75 [In Russian].

4. Shang W, Feng Y, Li J et al. Effect of bicyclol tablets on drug induced liver injuries after kidney transplantation. Open Medicine. 2017;12(1):62–69. doi: 10.1515/med-2017-0012

5. Radchenko O.M., Khukhlina O.S., Antoniv A.A., Mandryk O.YE., Hrynyuk O.YE., Kotsiubiichuk Z.YA., Antofiychuk T.M. Za red. prof. Radchenko O.M., Khukhlinoi O.S. Hepatoprotektory: Monohrafiya. Chernivtsi, 2021. 388 s. [In Ukrainian].

6. Khukhlina OS, Antoniv AA, Mandryk OYE. Vplyv hlitsyryzynu v kombinatsiyi z hlitsynom i metioninom na stan komponentiv pozaklitynnoho matryksu ta intensyvnist′ fibrozuvannya pechinky u khvorykh na nealkohol′nyy steatohepatyt za komorbidnosti z khronichnoyu khvoroboyu nyrok. Suchasna hastroenterolohiya. 2017. № 5 (97). S. 29–35. [In Ukrainian]. Available from: http://nbuv.gov.ua/UJRN/SGastro_2017_5_7.

7. Mayevskaya MV, Lunkov VD, Geyvandova NI et al. Bicyclol in the treatment of patients with chronic diffuse liver diseases. Meditsinskiy sovet – Medical Council. 2020; (15): 42-53. DOI:10.21518/2079-701X-2020-15-78-89

8. Zhang Y, Xie Y, Zhang Y et al. Hepatitis B patients exhibiting mild alanine aminotransferase elevation: A comparative analysis of treatment with and without Bicyclol tablets. Biomed Rep. 2016; 5(5):595–600. doi: 10.3892/br.2016.765.

9. Naqiong W, Liansheng W, Zhanying H et al. A Multicenter and Randomized Controlled Trial of Bicyclol in the Treatment of Statin-Induced Liver Injury. Med Sci Monit. 2017;23:5760–5766. doi: 10.12659/msm.904090

10. Wang Y, Nie H, Zhao X. et al. Bicyclol induces cell cycle arrest and autophagy in HepG2 human hepatocellular carcinoma cells through the PI3K/AKT and Ras/Raf/MEK/ERK pathways. BMC Cancer. 2016;16:742. doi: 10.1186/s12885-016-2767-2.