

## **Достижения в исследованиях гепатопротекторного действия Бициклола при жировой дистрофии печени**

ZHANG Hongfei

Пятое отделение 302 больницы PLA, Пекин 100039, Китай

**【Резюме】** Жировая дистрофия печени (ЖДП) – это клинико-патологический синдром, причиной которого могут быть многие факторы. Основные повреждения отмечаются в печеночных долях и характеризуются стеатогепатитом и накоплением триглицеридов в печени. ЖДП включает алкогольную болезнь печени (АБП) и неалкогольную жировую болезнь печени (НЖБП). Бициклол – это новый синтетический препарат для лечения гепатита, обладающий антиоксидантными и противовоспалительными свойствами. В этой статье приведен обзор достижений фундаментальных и клинических исследований.

**【Ключевые слова】** Жировая дистрофия печени; Алкогольная болезнь печени; Неалкогольная жировая болезнь печени; Бициклол

В фундаментальных исследованиях было подтверждено, что бициклол, индуцируя выработку глутатиона, глутатион-S-трансферазы и глутатионредуктазы, может подавлять накопление липидов в печени, повышать антиоксидантную способность организма, регулировать ферменты, участвующие в метаболизме лекарственных препаратов и алкоголя, ускорять удаление токсичных метаболитов, таким образом предотвращая развитие алкогольного повреждения печени <sup>[1]</sup>. Повышенная экспрессия таких цитокинов, как фактор некроза опухолей  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и интерлейкин-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ), может вызвать повышение внутримембранного уровня эндотоксинов и активировать экспрессию CD14. Протективный эффект Бициклола при алкогольном поражении печени у крыс главным образом вызывает: снижение окислительного стресса, ингибирование экспрессии цитокинов на уровне белка и на генном уровне, ингибирование активации клеток Купфера, снижение внутримембранного уровня эндотоксинов и экспрессии CD14 <sup>[2]</sup>. В исследовании протективного действия и его механизма у мышей с неалкогольной жировой дистрофией печени была подтверждена эффективность Бициклола в отношении ингибирования жирового гепатоза и последующего повреждения печени, вызванных применением пищи с высоким содержанием липидов. Механизм действия включает снижение инсулинорезистентности, повышение способности митохондрий к  $\beta$ -окислению, ингибирование экспрессии гена PPAR $\alpha$  и др <sup>[3, 4]</sup>. В то же время, во многих доклинических исследованиях было показано, что Бициклол обладает способностью защищать мембраны и митохондрии гепатоцитов посредством захвата свободных радикалов, сокращает повреждение ядерной ДНК гепатоцитов и апоптоз клеток, таким образом обеспечивая защиту печени <sup>[5]</sup>. Кроме того, Бициклол играет роль в поддержании стабильности клеточных мембран, ускоряя

восстановление поврежденных клеток и улучшая иммунитет организма, а также регулируя экспрессию соответствующих генов в гепатоцитах.

### **1. Эффект Бициклола при алкогольной жировой дистрофии печени**

Ма и др. описали применение Бициклола при алкогольной болезни печени. Полученные в этом исследовании результаты показали, что после 36-недельного курса лечения процент пациентов с полным ответом (определяемым как восстановление уровня АЛТ до нормального, сокращение признаков стеатоза, воспаления и некроза на 2 показателя по данным гистологического исследования и после терапии) в группе, получавшей Бициклол, и в группе, получавшей полиена фосфатидилхолин составил соответственно 50% и 45%, а доля пациентов с частичным ответом составила соответственно 30% и 15%. Бициклол показал лучшие результаты в отношении снижения уровней АЛТ, щелочной фосфатазы, ГГТП и фиброза печени по сравнению с полиена фосфатидилхолином ( $p < 0.05$ ). В группе, получавшей Бициклол, уровень глутатионпероксидазы в сыворотке повысился достоверно в сравнении с контрольной группой ( $p < 0.05$ ), а уровень малонового диальдегида снизился в обеих группах после проведения терапии. Кроме того, жировая дистрофия гепатоцитов, воспаление и фиброз значительно сократились после проведения терапии ( $p < 0.05$ ). Сокращение фиброза в группе, получавшей Бициклол, было более выражено при сравнении двух групп ( $p < 0.05$ ).

Механизм повреждения печени, вызванного алкоголизмом, достаточно сложен, потому что считается, что, помимо прямого токсического действия этанола, большое число свободных радикалов кислорода, появляющихся при метаболизме алкоголя, может вызывать перекисное окисление липидов печени, что является одной из причин, приводящих к повреждению печени. Эксперименты, проведенные на животных <sup>[2]</sup>, показали, что бициклол может обеспечивать защиту митохондрий гепатоцитов у мышей, соответственно повышая уровень глутатиона и снижая уровень малонового диальдегида в митохондриях. Ранее проведенные исследования показали, что глутатионпероксидаза обладает возвратным каталитическим эффектом в процессе окисления глутатиона, и в определенной степени уровни малонового диальдегида в сыворотке указывают на степень перекисного окисления липидов. В этом клиническом исследовании оценивались уровни глутатионпероксидазы с использованием DTNB метода, а также определялся уровень малонового диальдегида в сыворотке. Результаты показали повышение уровня глутатионпероксидазы и значительное снижение уровня малонового диальдегида после 36-недельной терапии по сравнению с уровнем, наблюдаемым до нее. Вышеописанные исследования показали, что Бициклол может сокращать повреждение печени под воздействием перекисного окисления липидов, вызванного алкоголем, а также воспаление и некроз.

### **2. Бициклол в лечении неалкогольной жировой болезни печени**

НАЖБП определяется как клиничко-патологический синдром, вызываемый различными причинами, исключая алкоголь и некоторые другие установленные факторы, характеризующийся диффузной крупнокапельной жировой

инфильтрацией гепатоцитов, включая обычную жировую дистрофию печени и при ее прогрессировании – стеатогепатит (НАСГ) и цирроз печени. Инсулинорезистентность и генетическая чувствительность имеют тесную связь с ее появлением. В настоящее время комплексная терапия включает основное лечение с предварительным снижением массы тела и применением гепатопротекторов, предотвращающих развитие воспаления, некроза и фиброза печени.

Хи и др. <sup>[8]</sup> проводили лечение пациентов с НАЖБП с использованием базисной терапии в сочетании с Бициклолом. В результате снижения массы тела, комбинации гепатопротекторного и противовоспалительного действия Бициклола это исследование показало снижение накопления липидов в гепатоцитах, и таким образом, цели терапии были достигнуты.

Li и др. <sup>[9]</sup> проводили лечение неалкогольного стеатогепатита и достигли удовлетворительных показателей терапевтической эффективности. Это исследование включало 80 пациентов с НАСГ которых на рандомизированной основе разделили на 2 группы, одна из которых получала Бициклол в таблетках (группа лечения), а другая – полиена фосфатидилхолин в капсулах (контрольная группа). После 24 недель лечения в обеих группах симптомы сократились, биохимические маркеры в сыворотке крови (АЛТ, общий билирубин, общий холестерин и триглицериды) снизились со статистически значимым различием между группами. Восстановление показателей в группе Бициклола было намного более выражено, чем в контрольной группе.

Liang и др. <sup>[10]</sup> для исследования отобрали 83 пациента с НАСГ, получавших Бициклол в таблетках перорально и урсодезоксихолевую кислоту в таблетках. В этом исследовании было показано, что Бициклол вызвал улучшение функции печени, снижение уровня липидов в сыворотке крови и значимое улучшение по данным ультразвукового исследования в В-режиме. Общий показатель эффективности был намного выше в группе лечения по сравнению с контрольной группой, что характеризовалось статистической значимостью групповых различий.

Liu и др. <sup>[11]</sup> показали удовлетворительную терапевтическую эффективность Бициклола при лечении пациентов с НАСГ. В этом исследовании было отобрано 191 пациент с НАСГ, они были разделены на 2 группы на рандомизированной основе. Пациенты в группе лечения получали Бициклол в таблетках перорально, а пациенты в контрольной группе получали Силимарин в таблетках. Общий курс лечения составил 24 недели. После проведения терапии при проведении сравнения группы лечения с контрольной группой было показано, что показатель эффективности (исчезновение клинических симптомов, восстановление уровней АЛТ и общего билирубина до нормы; снижение общего холестерина  $\geq 20\%$ ; по данным УЗИ печени в В-режиме снижение фронта эхосигнала печени, значительное снижение дистального затухания, четкое построение магистральной системы, незначительный контраст между печенью и почками) составил соответственно 77,08% и 60,00%; показатели эффективности (ослабление клинических симптомов, частичное снижение уровней АЛТ и общего билирубина; снижение общего

холестерина на 10%-19%; сокращение жировой инфильтрации по данным УЗИ печени в В-режиме составили соответственно 13.54% и 14.7%; показатели отсутствия эффективности составили соответственно 9.38% и 25.26% в основной и контрольной группе. Эти результаты подтвердили, что в группе, получавшей Бициклол, наблюдалось большее восстановление функции печени и липидограммы сыворотки крови по сравнению с контрольной группой.

Вследствие изменения рациона питания и образа жизни, и увеличения потребления алкоголя жировая инфильтрация печени стоит на 2<sup>ом</sup> месте среди серьезных заболеваний печени наряду с вирусным гепатитом. Предполагается, что ранняя диагностика и лечение могут предотвратить прогрессирование хронического заболевания печени. Бициклол обладает способностью подавлять развитие стеатоза и вторичного повреждения печени, вызванного приемом пищи с высоким содержанием липидов. Механизм его действия включает снижение инсулинорезистентности, повышение  $\beta$ -окислительной активности митохондрий, ингибирование экспрессии PPAR $\alpha$ , подавление нарушения дыхательной цепи митохондрий и снижение уровня свободных кислородных радикалов, образуемых в результате пероксисомального окисления и микросомальной компенсаторной активации CYP2E1 и др.

#### Список литературы

##### Reference

- [ 1 ] Mo CL, Li Y, Li Y. Protective effects of bicyclol on alcohol-induced liver damage in mice [ J ]. NatlMed J China, 2005, 85 (148) : 3409-3413.
- [ 2 ] Zhao J, Chen H, Li Y. Protective effect of bicyclol on acute alcohol- induced liver injury in mice [ J ]. Eur J Pharmacol, 2008, 586 (1-3) : 322-331.
- [ 3 ] Tang T, Li Y, Li Y. Protective effect and mechanism of bicyclol on Non-alcohol-induced liver injury in mice [ J ]. Chinese pharmacologist, 2005, 22 (3) : 53.
- [ 4 ] Pan SY, Dong H, Yu ZL, et al. Bicyclol, a synthetic dibenzocyclooctadiene derivative, decreases hepatic lipids but increases serum triglyceride level in normal and hypercholesterolaemic mice [ J ]. J Pharm Pharmacol, 2007, 59 (12) : 1657-1662.
- [ 5 ] Liu GT. The antiviral and hepatoprotective effect of bicyclol and its mechanism of action [ J ]. Chinese Journal of New Drugs, 2001, 10 (5) : 325-327.
- [ 6 ] Guo J, Ji D, Cheng J, et al. Down-regulation effect of bicyclol on cyp-1b2 gene promoter [ J ]. Chin J Gastroenterol Hepatol, 2005, 14(4) : 346-348.
- [ 7 ] Ma AL, Liu SE, Liu X, et al. Comparison of liver histology with alcoholic liver disease after treating with bicyclol and polyene phosphatidyl-choline [ J ]. Chin J Clin Hepatol, 2006, 22 (4) : 272-275.
- [ 8 ] Xu Y, Wen XG, Wang ZY, et al. Therapeutic effect of weight loss combining bicyclol on primary nonalcoholic fatty liver diseases [ J ]. Journal of Zhengzhou University (Medical) , 2005, 40 (5) : 905-907.
- [ 9 ] Li YJ, Bi R. Therapeutic effect of bicyclol combining polyene phosphatidylcholine on primary nonalcoholic fatty liver diseases [ J ]. Journal of Shanxi Medical College for

Continuing Education, 2008, 18 ( 1 ) : 49-50.

[ 10 ] Liang SG, LiuWD, Wang JF. Clinical study of bicyclol on primary nonalcoholic fatty liver diseases [ J ]. Chin J Clini Hepatol, 2007, 23 (5) : 375-376.

[ 11 ] Liu SZ, Ran H, Liu CK. Clinical study on bicyclol against primary nonalcoholic fatty liver diseases [ J ]. ChinaMedical Herald, 2007, 4 (35) : 56-57.