О.А. ГРОМОВА[1], И.Ю. ТОРШИН[1], Н.К. ТЕТРУАШВИЛИ[2]

СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ И КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ФАРМАКОЛОГИИ ГЛИЦИРРИЗИНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ

[1]Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук, Институт фармакоинформатики, Москва, Россия
[2]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

Глицирризин и его производные (глицирризиновая кислота и др.) представляют один из основных компонентов экстрактов корней лакрицы (солодки), могут оказывать противовоспалительное и противовирусное действие. Систематический анализ 3264 публикаций по исследованиям глицирризина и его производных позволил охарактеризовать спектр фармакологических применений препаратов на основе глицирризина. В работе изложен ряд соответствующих молекулярно-клеточных механизмов действия глицирризина, включая регуляцию активности Т-лимфоцитов, тучных клеток, нейтрофилов, макрофагов, биосинтеза и секреции провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, липоксинов и простагландинов. Глизирризин, дозозависимо активируя рецептор LXRα, ингибирует продукцию провоспалительных цитокинов интерлейкинов ИЛ-6 и ИЛ-8, подавляет повышенную экспрессию белка-рецептора HMGB1 и провоспалительных цитокинов фактора некроза опухоли альфа (ФНОα), ИЛ-1β и ИЛ-6, блокирует NFkB-зависимые сигнальные пути MAPK и PI3K/Akt, индуцибельной синтазы оксида азота, циклооксигеназы-2. Топическое применение глицирризина и его производных перспективно для лечения воспалительных заболеваний слизистых и кожи, в т.ч. бактериального, грибкового и вирусного происхождения (аллергический контактный дерматит, экзема, кератит, вызванный P. aeruginosa, папилломавирус, герпесвирус (в т.ч. Herpes simplex, Varicella zoster), SARS-CoV-2 и др.). Глицирризин и его производные ингибируют формирование бактериальных пленок бактерий, характеризующихся повышенной устойчивостью к антибиотикам и даже к антисептикам. Глицирризин, индуцируя CD4⁺ Т-клетки, подавляющие продукцию цитокинов 2-го типа, повышает устойчивость к кандидозу. Описаны перспективы использования глицирризина для лечения остроконечных кондилом.

Заключение: *Представленные в настоящей работе результаты фундаментальных и клинических исследований указывают на перспективы топического применения глицирризина в различных областях медицины, в т.ч. в гинекологической практике.*

Ключевые слова: *глицирризин, глицирризиновая кислота, систематический анализ, многонаправленность действия лекарственных средств, генитальный герпес, папилломавирус, опоясывающий лишай, топическое применение, Эпиген Интим.*

Вклад авторов: Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетруашвили Н.К. – сбор и обработка материала, написание и редактирование текста. Все авторы внесли эквивалентный вклад в подготовку публикации.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия конфликта интересов в отношении данной публикации.
Финансирование: Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 20-12-00175), ИГХТУ. Работа выполнена по государственному заданию № 0063-2019-0003 «Математические методы анализа данных и прогнозирования» с использованием инфраструктуры Центра коллективного пользования «Высокопроизводительные вычисления и большие данные» ФИЦ «Информатика и управление» РАН.

Для цитирования: Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетруашвили Н.К. Систематический обзор экспериментальных и клинических исследований по фармакологии глицирризина и его производных. Акушерство и гинекология. 2022; 4:
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.4.

O.A. GROMOVA[1], I.YU. TORSHIN[1], N.K. TETRUASHVILI[2]

A SYSTEMATIC REVIEW OF EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON THE PHARMACOLOGY OF GLYCYRRHIZIN AND ITS DERIVATIVES

[1]Federal Research Center “Computer Science and Control” of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia
[2]Academician V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Glycyrrhizin and its derivatives (glycyrrhizic acid, etc.) are the key components of licorice root extracts (licorice) which can have anti-inflammatory and antiviral effects. A systematic analysis of 3264 publications on the studies *of glycyrrhizin and its derivatives made it possible to characterize the range of pharmacological applications of drugs based on glycyrrhizin. The study highlights a number of relevant molecular and cellular mechanisms of action of glycyrrhizin, including regulation of the activity of T-lymphocytes, mast cells, neutrophils, macrophages, biosynthesis and secretion of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines, lipoxins and prostaglandins. Glycyrrhizin dose-dependently activates receptor LXRa, inhibits the production of pro-inflammatory cytokines IL-6 and IL-8, suppresses the increased expression of HMGB1 receptor and pro-inflammatory cytokines TNF, IL-1ß and IL-6, blocks the NFkB-dependent signaling pathways MAPK and PI3K/Akt, inducible nitric oxide synthase, COX-2. Topical application of glycyrrhizin and its derivatives is promising for the treatment of inflammatory diseases of the mucous membranes and skin, including the diseases of bacterial, fungal and viral origin (allergic contact dermatitis, eczema, keratitis caused by Pseudomonas aeruginosa, papillomavirus, herpes virus (as well as herpes simplex, varicella zoster), SARS-CoV-2, etc. Glycyrrhizin and its derivatives inhibit the formation of biofilms of bacteria characterized by increased resistance to antibiotics and even to antiseptics. Due to the fact that glycyrrhizin induces CD4+ T-cells, it suppresses the production of type 2 cytokines and increases resistance to candidiasis. The study also describes the prospects for the use of glycyrrhizin in the treatment of genital warts.*

Conclusion: *The results of the basic and clinical studies presented in this paper show the prospects for topical application of glycyrrhizin in various fields of medicine, including gynecological practice.*

Keywords: *glycyrrhizin, glycyrrhizic acid, systematic analysis, multidirectional action of drugs, genital herpes, papillomavirus, herpes zoster, topical application, Epigen Intim.*

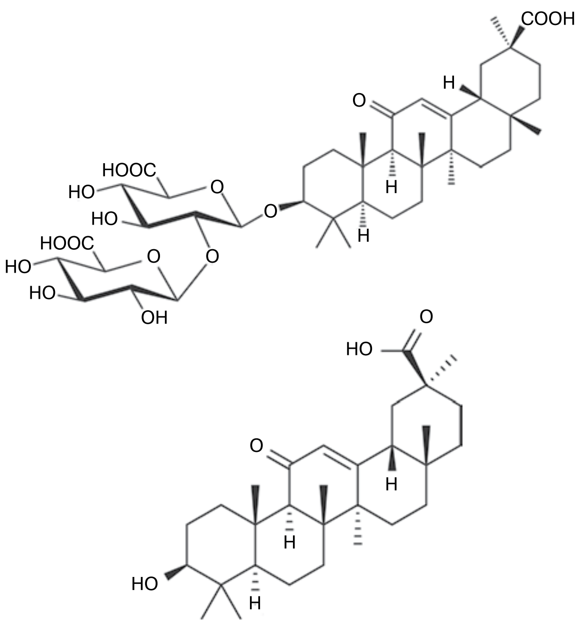
Authors' contributions: Gromova O.A., Torshin I.Yu., Tetruashvili N.K. – collecting and processing material, writing and editing the text. All authors have made an equivalent contribution to prepare the paper.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no conflicts of interest.
Funding: The research was performed under the grant of the Russian Science Foundation (Project No. 20-12-00175). The work was carried out within the framework of the State Program, task No. 0063-2019-0003 "Mathematical methods of data analysis and prognosis" using the infrastructure of the Federal Research Center "Computer Science and Control" of the Russian Academy of Sciences.

For citation: Gromova O.A., Torshin I.Yu., Tetruashvili N.K. A systematic review of experimental and clinical studies on the pharmacology of glycyrrhizin and its derivatives. Akusherstvo i Ginekologiya/ Obstetrics and Gynecology. 2022; 4: (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.4.

Экстракты корней многолетней травы солодки (лат. *Glycyrrhiza*) в течение многих столетий используются различными системами народной медицины. Фармакологические данные, полученные в результате экспериментальных и клинических исследований, показывают, что экстракты солодки проявляют противовоспалительное, противовирусное, антимикробное, противодиабетическое, противоастматическое, антиоксидантное, иммуномодулирующее, противоопухолевое, гастропротекторное, гепатопротекторное, нейропротекторное и кардиопротекторное действия. За последние годы описаны основные действующие начала экстрактов солодки и предложен ряд соответствующих молекулярно-клеточных механизмов их действия [1].

Экстракт солодки содержит тритерпеновые сапонины, флавоноиды (флаваноны, халконы, изофлавены, флавоны, изофлавоны), кумарины и другие полифенольные соединения. Глицирризин является основным сапонином солодки, который обуславливает сладкий вкус лакричных экстрактов. Микробиота человека катализирует гидролиз глицирризина до глицирризиновой кислоты (эноксолона) – пентациклического тритерпеноида (рис. 1). Эноксолон проявляет противовирусные, противогрибковые, антипротозойные, антибактериальные свойства, заживляет повреждения желудка при язвенной болезни и способствует эрадикации *H. pylori*, может применяться как отхаркивающее и противокашлевое средство [2]. В дерматологии производные глицирризина используются по крайней мере с 1950-х гг. [3]. Глицирризин и его производные ингибируют продукцию простагландина E2, каскад NFϰB, толл-рецепторы, подавляют продукцию ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, что приводит к противовоспалительному действию [1].

Рис. 1. Химические структуры глицирризина и глицирризиновой кислоты (эноксолона)



В настоящей работе представлены результаты систематического анализа научной литературы по фармакологии глицирризина. По запросу «Glycyrrhizin OR glycyrrhizic OR glycyrrhizinic» в базе данных биомедицинских публикаций PubMed было найдено 3264 ссылки. Мы провели систематический компьютеризованный анализ этого массива публикаций с целью выявления основных направлений исследований глицирризина и его производных. Проведенный анализ литературы был осуществлен посредством современных методов анализа больших данных, развиваемых в рамках топологического и метрического подходов к задачам распознавания/классификации [4].

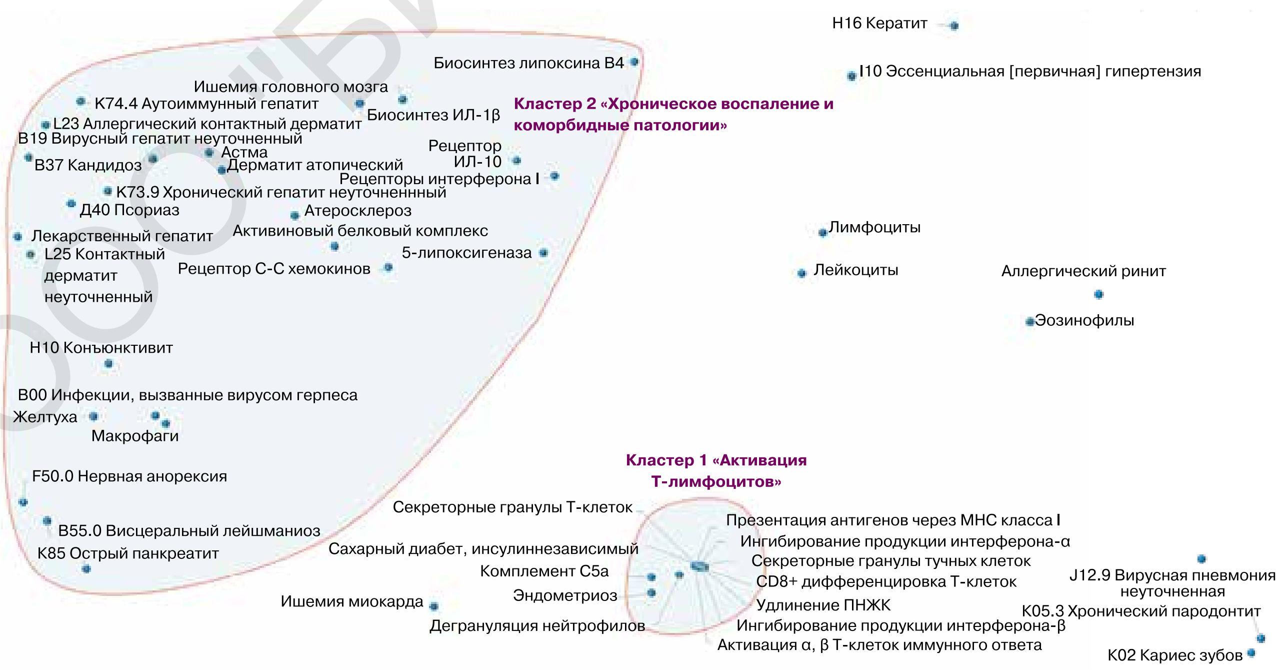
Результаты систематического компьютеризированного анализа литературы

В ходе систематического анализа литературы было выделено 52 информативных биомедицинских термина, отличающих публикации по глицирризину от публикаций в контрольной выборке. В качестве контрольной выборки публикаций использовались 3300 случайно выбранных статей из 494 103 найденных по запросу «(Humans [MeSH Terms] OR Rats [MeSH Terms] OR Mice [MeSH Terms] OR Disease Models, Animal [MeSH Terms] OR Cells, Cultured [MeSH Terms]) AND (Dose-Response Relationship, Drug [MeSH Terms] OR Plants, Medicinal [MeSH Terms] OR Chromatography, High Pressure Liquid [MeSH Terms] NOT Glycyrrhizin NOT glycyrrhizic NOT glycyrrhizinic)». Выбор перечисленных выше ключевых слов для формирования контрольной группы был сделан на основе наиболее часто встречающихся терминов в выборке публикаций по глицирризину.

Аннотация полученных терминов посредством референсных таблиц «SNAP» [5] позволила рубрицировать тексты исследований по соответствующим молекулярно-биологическим процессам в соответствии с международной номенклатурой GO (Gene Ontology) [6]. Экспертный анализ полученного списка рубрик GO позволил выделить 17 наиболее информативных рубрик, которые достоверно чаще встречались в выборке публикаций по глицирризину, чем в контроле (в 1,8–27 раз чаще, $P<0,05$ для каждого из 17 терминов). В результате была получена своего рода «карта» молекулярно-физиологического действия глицирризина, включающая 17 молекулярных механизмов и 19 коморбидных патологий (рис. 2). На рисунке представлены диагнозы по МКБ-10 и отдельные симптомы и биологические процессы (коды в соответствии с международной номенклатурой GO приведены в тексте статьи). С использованием полученного списка наиболее информативных терминов было найдено 474 публикации и на основании экспертного анализа сформирована выборка из 52 репрезентативных публикаций, цитируемых в настоящей статье.

Анализ метрической диаграммы на рисунке 2 показывает, что наиболее информативные ключевые слова, описывающие фармакологию глицирризина, были сгруппированы в два кластера: кластер 1 «Активация Т-лимфоцитов» и кластер 2 «Хроническое воспаление и коморбидные патологии». Из диаграммы на рисунке 2 следует, что молекулярные механизмы действия глицирризина

Рис. 2. Метрическая диаграмма, отражающая «карту» молекулярно-физиологического действия глицирризина. Расстояние между точками, соответствующими терминам, обратно пропорционально совместной встречаемости терминов в исследованной выборке публикаций (чем ближе две произвольные точки, тем чаще встречается совместное употребление двух соответствующих терминов)



достаточно широки и включают регуляцию активности Т-лимфоцитов, тучных клеток, нейтрофилов, макрофагов, секреции провоспалительных и противовоспалительных цитокинов (интерферонов, интерлейкинов, С-С хемокинов), биосинтез липоксинов и простагландинов и др.

В кластер 1 «Активация Т-лимфоцитов» (GO:0002287 Активация α,β Т-клеток иммунного ответа) входят информативные термины, описывающие биологические процессы, относящиеся к функции *Т-лимфоцитов* (GO:0043378 CD8+ дифференцировка Т-клеток, GO:0002485 Презентация антигенов через МНС класса I, GO:0033371 Секреторные гранулы Т-клеток, GO:0032687 Ингибирование продукции интерферона-α, GO:0045358 Ингибирование продукции интерферона-β), *тучных клеток* (GO:0033364 Секреторные гранулы тучных клеток), *нейтрофилов* (GO:0043315 Дегрануляция нейтрофилов). Нарушения этих биологических активностей, регулируемых глицирризином, ассоциированы с аутоиммунной патологией. В регуляции Т-клеток также принимают участие полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), которые могут являться фармакодинамическим синергистом глицирризина (GO:0034626 Удлинение цепей ПНЖК).

С хроническим воспалением (кластер 2) ассоциирован несколько иной комплекс молекулярных механизмов, связанный с *избытком активности макрофагов, нарушениями синтеза липоксинов и простагландинов* (GO:0004051 5-липоксигеназа, GO:2001306 Биосинтез липоксина B4), *цитокинов* (GO:0016493 Рецептор С-С хемокинов, GO:0050720 Биосинтез ИЛ-1β, GO:0004920 Рецептор ИЛ-10) и *интерферонов* (GO:0004905 Рецепторы интерферона I). Глицирризин, способствуя снижению хронического воспаления через перечисленные выше механизмы, способствует торможению развития коморбидных хроническому воспалению патологий, в т.ч. *заболеваний сосудов* (атеросклероз, ишемия головного мозга), *поджелудочной железы* (K85 Острый панкреатит), *печени* (желтуха, лекарственный гепатит, K73.9 Хронический гепатит неуточненный, K75.4 Аутоиммунный гепатит, K76.9 Болезнь печени неуточненная), *кожных покровов* (атопический дерматит, L23 Аллергический контактный дерматит, L25 Контактный дерматит неуточненный, L40 Псориаз), *астмы и конъюнктивита* (H10 Конъюнктивит). Помимо противовоспалительного действия, глицирризин и его производные могут проявлять прямое антибактериальное и противовирусное действия (коронавирусные инфекции, B00 Инфекции, вызванные вирусом герпеса, B19 Вирусный гепатит неуточненный), противогрибковое (B37 Кандидоз), антилейшманийное (B55.0 Висцеральный лейшманиоз), в т.ч. при топическом применении.

«Внекластерные» термины, описывающие эффекты глицирризина (правая верхняя часть диаграммы на рисунке 2) включают различные типы клеток иммунной системы (лейкоциты, лимфоциты, эозинофилы), окулярный кератит (H16 Кератит), заболевания зубов (K02 Кариес зубов, K05.3 Хронический пародонтит) и сердечно-сосудистую патологию (ишемия миокарда, I10 Эссенциальная гипертензия).

Далее последовательно рассмотрены результаты исследований молекулярных механизмов противовоспалительного действия глицирризина, эффекты глицирризина и его производных на инсулинорезистентность и нарушения липидного профиля, результаты фундаментальных и клинических исследований по топическому применению глицирризина и его производных в терапии заболеваний, затрагивающих кожу и слизистые оболочки, в т.ч. бактериального, грибкового и вирусного происхождения.

Фундаментальные исследования молекулярных механизмов противовоспалительного действия глицирризина

Структура производных глицирризина аналогична структуре кортизона, что, с одной стороны, может быть одной из основ противовоспалительного действия глицирризина, с другой стороны, может вызвать псевдоальдостеронизм (при избыточном приеме внутрь или при приеме в сочетании с определенными препаратами) [7]. 5% раствор глицирризина показал сопоставимое с дексаметазоном (0,1%) местное противовоспалительное действие при воспалении конъюнктивы у кроликов [8]. Фундаментальные исследования продемонстрировали широкий спектр молекулярных механизмов: регулировку уровней провоспалительных цитокинов, сигнальные каскады HMGB1 и NFϰB, активность толл-рецепторов [9].

Глицирризин, дозозависимо активируя рецептор LXRα, ингибирует продукцию провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-8 в фибробластах десны человека, которые были стимулированы бактериальными липополисахаридами [10]. Глицирризин ингибирует IFN-γ-индуцированный цитокин CXCL10, подавляя сигнальный путь JAK/STAT1 [11]. В имиквимодовой модели псориаза у мышей глицирризин ингибирует экспрессию цитокинов ИЛ-17A, IFN-γ, сигнального белка STAT3 и стимулирует экспрессию деацетилазы сиртуин-1 (ген *SIRT1*), способствующей выживанию клеток [12].

Рецептор HMGB1 (высокоподвижный рецептор конечных продуктов гликирования) предназначен для распознавания конечных продуктов гликирования (RAGE) и участвует в сигнальных путях толл-рецепторов и NFϰB, которые избыточно активируются при патологиях, ассоциированных с хроническим воспалением. Например, на модели *остеоартрита височно-нижнечелюстного сустава* у крыс глицирризин ослаблял прогрессирование заболевания путем ингибирования сигнального пути HMGB1-RAGE/TLR4/NFϰB/AKT [13].

Показана перспективность применения глицирризина при *хроническом пародонтите*, сопровождающемся повышенной экспрессией белка-рецептора HMGB1 и провоспалительных цитокинов ФНОα, ИЛ-1β и ИЛ-6. Глицирризин достоверно снижал уровни HMGB1 (от 5795,6±1121,5 до 586,4±436,8 пг/мл), ФНОα (от 421,8±93,7 до 87,9±21,6 пг/мл), ИЛ-6 (от 1423,8±235,2 до 622,6±176,1 пг/мл) и ИЛ-1β (от 1562,8±334,3 до 733,5±265,1 пг/мл) в жидкости десневой борозды [14]. Очевидно, что снижение локального воспаления при пародонтите соответствует торможению деструктивных процессов в ткани зуба и десны.

Топическое применение глицирризиновой кислоты подавляет *воспалительные реакции в коже*, вызванные 12-О-тетрадеканоил-форбол-13-ацетатом (ТФА). Противовоспалительное действие обусловлено блокированием NFkB-зависимых сигнальных путей MAPK и PI3K/Akt, индуцибельной синтазы оксида азота, циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) (рис. 3) и фосфорилирования IϰBα, которое приводит к активации провоспалительного каскада NFϰB (рис. 4) [15].

Бактериальные липополисахариды (ЛПС) активируют толл-рецепторы, что приводит к усилению хронического воспаления. Глицирризин ингибирует индуцированную ЛПС продукцию медиаторов воспаления в эпителиальных клетках эндометрия, существенно подавляя продукцию цитокинов ФНОα, ИЛ-1β, простагландина E2 и NO. Снижение экспрессии толл-рецептора TLR4 и уменьшение активации NFϰB является важным фактором в терапии *эндометриоза* [16]. Глицирризин напрямую ослаблял активность толл-рецепторов типов 2 и 4 в модели экспериментального вазоспазма у крыс [17]. Таким образом, глицирризин и его производные снижают уровни провоспалительных цитокинов, ингибируют сигнальные каскады HMGB1, NFϰB и толл-рецепторы.

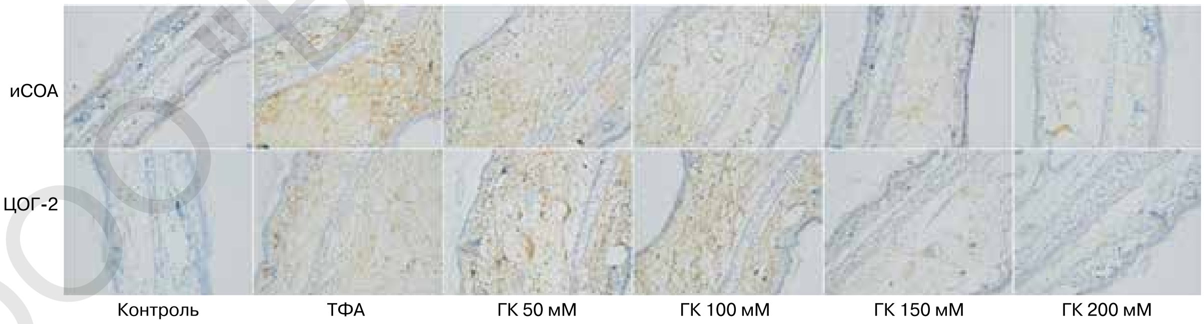
Гепатопротекторные свойства глицирризина

Глицирризин усиливает продукцию ИЛ-10 дендритными клетками печени у мышей с моделью *гепатита*, вызванного конканавалином-А. Уровни ИЛ-10 снижаются при воспроизведении модели, а лечение глицирризином обращает этот эффект [18]. Метаанализ 6 рандомизированных исследований (n=608) подтвердил, что инъекции глицирризина улучшают функцию печени у детей с острым желтушным вирусным гепатитом A/B. Глицирризин в сочетании со стандартной терапией достоверно снижал аномально высокие уровни аланинаминотрансферазы (-24,09 ЕД/л, 95% ДИ -30,83–-17,34) и аспартатаминотрансферазы (-18,67 ЕД/л, 95% ДИ -21,88–-15,45). Ни в одном из 6 исследований не сообщалось о нежелательных явлениях терапии глицирризином [19].

Глицирризин при глюкозотолерантности, инсулинорезистентности и нарушениях липидного профиля

В эксперименте у мышей с *диабетом*, вызванным стрептозотоцином, глицирризиновая кислота проявляла гипогликемический эффект, приводя к повышению чувствительности к инсулину, снижению уровня глюкозы в крови натощак, уровней триглицеридов, общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и к увеличению содержания холестерина липопротеинов высокой плотности [20]. Глицирризин снижал гиперинсулинемию (p<0,05), гипергликемию (p<0,05), глюкозо-

Рис. 3. Иммуногистохимическое окрашивание на индуцибельную синтазу оксида азота (иСОА) и ЦОГ-2 в образцах кожи от мышей, обработанных ацетоном (интактный контроль), 12-О-тетрадеканоилфорбол-13-ацетатом (ТФА) или глицирризиновой кислотой (ГК) в различных концентрациях перед применением ТФА. * P<0,05 (критерий Даннета) по сравнению с группой ТФА. Увеличение ×200



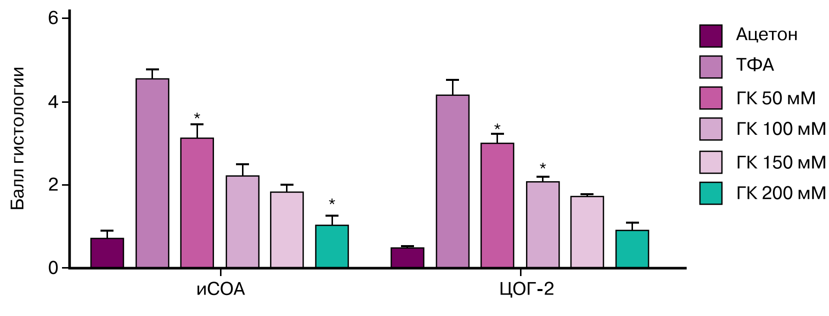
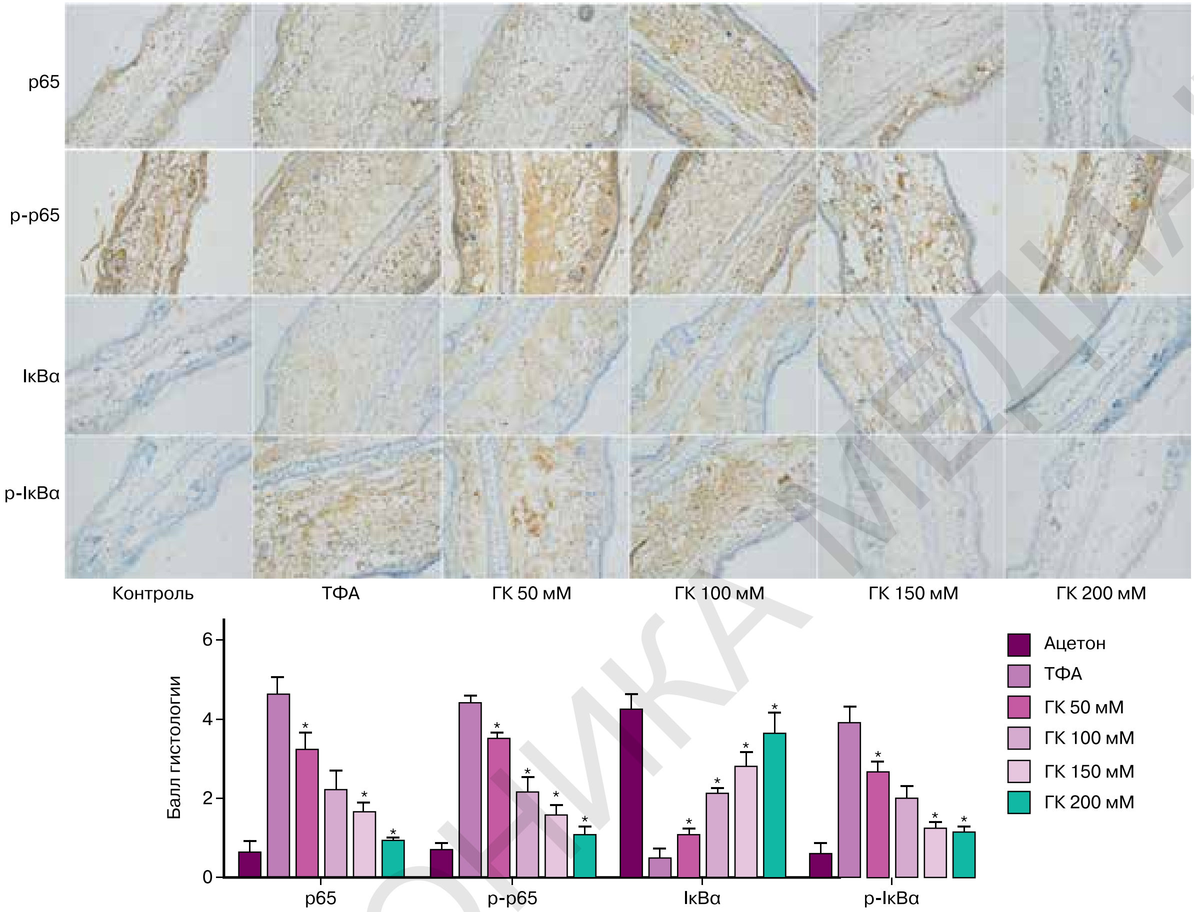


Рис. 4. Иммуногистохимическое окрашивание на NFkB (субъединица p65), фосфорилированный NFkB (p-p65), ингибитор NFkB (IκBα) и фосфорилированный IκBα (p-IκBα) в образцах кожи от мышей, обработанных ацетоном (интактный контроль), 12-О-тетрадеканоилфорбол-13-ацетатом (ТФА) или глицирризиновой кислотой (ГК, перед обработкой ТФА). *$P<0{,}05$ (критерий Даннета) по сравнению с группой ТФА. Увеличение ×200



толерантность ($p<0{,}01$), гликирование гемоглобина ($p<0{,}05$), перекисное окисление липидов ($p<0{,}05$) и патологические изменения почек и печени [21]. У крыс с ожирением, вызванным диетой с высоким содержанием жиров, глицирризиновая кислота улучшала экспрессию липопротеинлипазы, чувствительность к инсулину, нормализовала концентрации липидов сыворотки (устранение гипертриглицеридемии, повышение уровня ЛПВП, снижение концентраций свободных жирных кислот, общего холестерина и ЛПНП в сыворотке крови), противодействуя развитию висцерального ожирения [22, 23].

В модели *острого панкреатита* у мышей применение глицирризина приводило к снижению уровней амилазы, ФНОα, ИЛ-6 и HMGB1 и степени поражения поджелудочной железы [24]. Глицирризиновая кислота оказывает защитное действие на повреждения клеток эпителия почечных канальцев, вызванные гипергликемией. Высокие концентрации глюкозы в крови увеличивают пролиферацию клеток, экспрессию TGF-β1 и снижают экспрессию цитопротекторных ферментов AMPK, SIRT1 и Mn-супероксиддисмутазы, тогда как глицирризиновая кислота предотвращает эти негативные изменения [25].

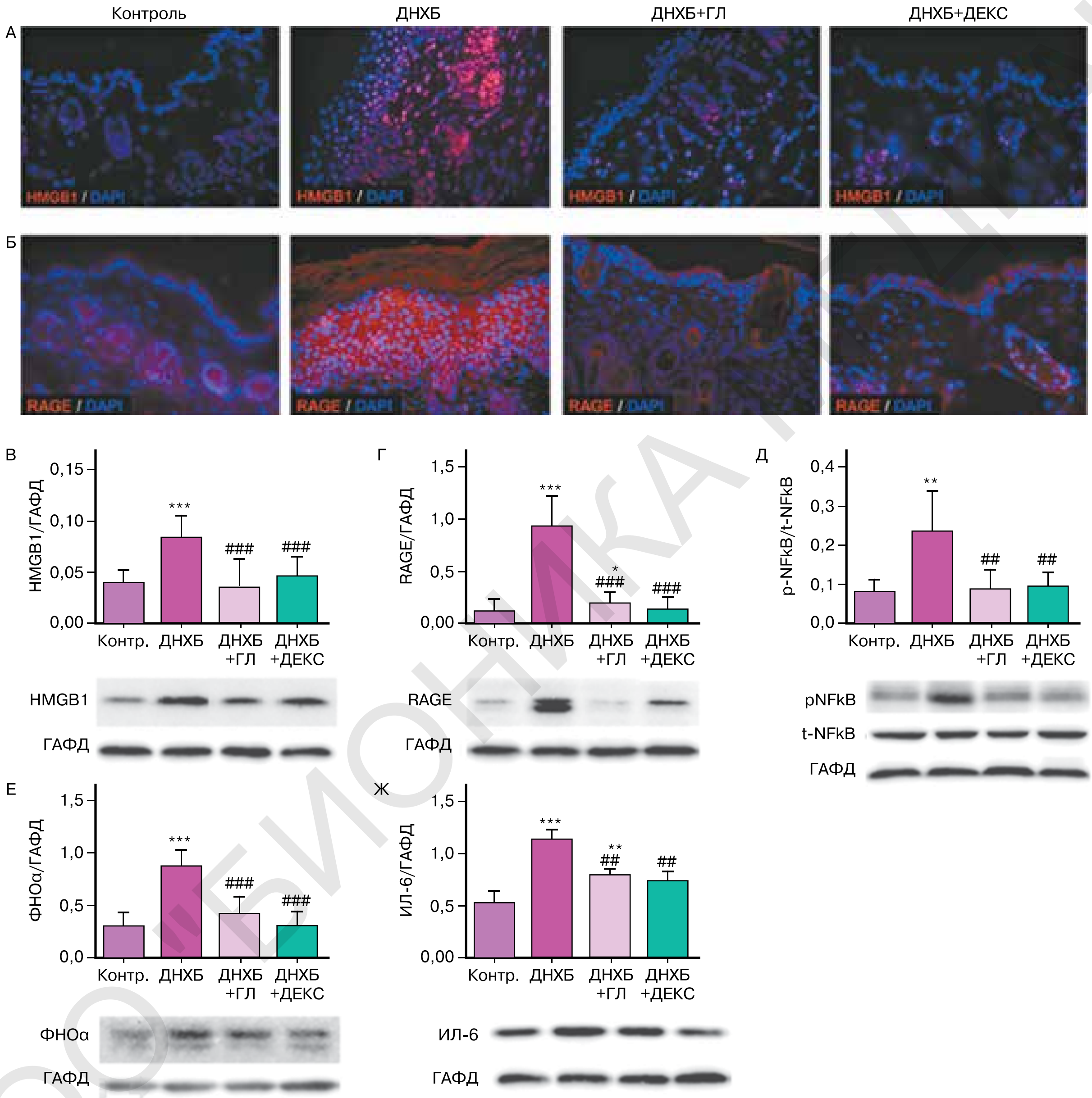
Топическое применение глицирризина и его производных в терапии заболеваний кожи

При топическом применении глицирризина и его производных в виде специальных фармацевтических форм непосредственно в локальном очаге достигается не только противовоспалительный, но и другие эффекты (в частности, противовирусный и антибактериальный). Топическое применение глицирризина апробировано при атопическом дерматите, псориазе и витилиго.

Атопический дерматит (АД) – мультифакториальное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся зудом, хроническим рецидивирующим течением. АД встречается приблизительно у 20% детей, распространенность АД среди взрослых составляет 8%. В модели АД у мышей, вызванного 2,4-динитрохлорбензолом (ДНХБ), глицирризин облегчал симптомы АД путем ингибирования упоминаемых ранее сигнальных путей HMGB1, NFκB и воспалительных цитокинов (рис. 5) [26].

Показана перспективность использования глицирризината аммония в комплексной терапии пациентов с АД (n=48). Добавление глицирризината аммония (в виде крема для наружного примене-

Рис. 5. Влияние глицирризина (ГЛ, 50 мг/кг, в/б) на передачу сигналов каскада HMGB1 у мышей с моделью АД, вызванной 2,4-динитрохлорбензолом (ДНХБ), в сравнении с эффектами дексаметазона (ДЕКС, 1 мг/кг, в/б) и фосфатно-солевого буфера PBS. Проведены гистохимические оценки экспрессии (А) HMGB1 и (Б) RAGE. Увеличение ×400. Оценены уровни экспрессии соответствующих белков: (В) HMGB1, (Г) RAGE, (Д) фосфорилированный NFκB/общий NFκB (t-NFκB), (Е) ФНОα и (Ж) ИЛ-6. ***P<0,001, **P<0,01 и *P<0,05 по сравнению с контрольной группой; ###P<0,001 и ##P<0,01 по сравнению с группой ДНХБ. В качестве стандарта для сравнения уровней экспрессии были использованы уровни глицеральдегид-3-фосфат-дегидрогеназы (ГАФД)



ния) к стандартной терапии приводило к достоверному снижению индекса EASI на 76% (контроль: на 57%, p<0,05) и снижению интенсивности зуда до 2,3 балла (контроль: 4,1 балла, p<0,05). Уровень гидратации кожи в группе I составил 36,8 ед., за период лечения увеличившись на 80%, и был выше, чем в контроле (26,7 ед., p<0,05). Значение дерматологического индекса качества жизни при применении глицирризината аммония составило 4,7 балла, что в 2 раза меньше, чем в контроле (9,2 балла, p<0,05). Терапия с использованием глицирризината приводила к снижению частоты обострений АД за 6 месяцев наблюдений до 28% (контроль: 63%, p<0,05) и увеличению средней продолжительности ремиссии АД на 4 недели по сравнению с контрольной группой (p<0,05). При этом средняя продолжительность обострения АД в группе лечения составила всего 1,6 недели и была в 3,5 раза короче по сравнению с контролем (p<0,05) [27].

Глицирризиновая кислота при использовании в виде трансдермального геля может проявлять *антипсориатическое действие* за счет ингибирования экспрессии ИЛ-17А в дерме и ИЛ-23 в эпидермисе [28]. Глицирризин ослаблял поражения кожи в модели псориаза, вызванного имиквимодом у мышей (линия BALB/c), посредством ингибирования ФНОα-зависимых сигнальных каскадов NFκB/MAPK [29]. У пациентов с псориазом глицирризин улучшает клиническую симптоматику посредством снижения дифференцировки клеток Th17 и концентраций соответствующих цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-17, ИЛ-22 и TGF-β) в крови [30].

Метаанализ 11 рандомизированных исследований подтвердил положительные эффекты использования глицирризина в качестве дополнительной терапии псориаза. Добавление глицирризина к стандартной терапии увеличило количество пациентов, достигших индекса площади и тяжести псориаза PASI 60 (отношение шансов – ОШ 1,30; 95% ДИ 1,21–1,40) по сравнению с контролем. В обеих группах наблюдалось сопоставимое количество пациентов с побочными эффектами [31].

Комбинация оксиматрина и глицирризината диаммония значительно смягчает *аллергический контактный дерматит* мышей, вызванный динитрофторбензолом [32]. Глицирризин в сочетании с лазерной терапией и инъекциями ацетонида триамцинолона повышает эффективность лечения *хронического витилиго* [33].

Экстракты *Glycyrrhiza glabra* со стандартизированным содержанием глицирризиновой кислоты (порядка 20%) могут использоваться при кожных высыпаниях, включая дерматит, экзему, зуд. Пропиленгликоль был лучшим растворителем для экстракта, а Carbopol-940 в качестве гелеобразующего агента показал наилучшие результаты в конечных рецептурах. При использовании в течение 2 недель 2% гель с экстрактом солодки для местного применения был более эффективен, чем 1%, для сокращения площади эритемы и уменьшения отека и зуда (p<0,05) [34].

Глицирризин может *ингибировать рост опухолей,* вызванный проканцерогенным веществом ТФА у мышей. Воспаление в коже при воздействии ТФА опосредуется ЦОГ, липоксигеназами и орнитин- декарбоксилазой (ОДК). ТФА усиливает перекисное окисление липидов со снижением уровня ферментов-антиоксидантов каталазы, глутатиона, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы и глутатион-S-трансферазы, повышением активности ОДК и более интенсивным включением тимидина с радиоактивной меткой «[3H]» в ДНК клеток кожи. Профилактическое топическое применение глицирризина (2 или 4 мг/сут) приводило к значительному снижению микросомального перекисного окисления липидов (P<0,001), восстановлению содержания глутатиона (P<0,001) и повышению уровней антиоксидантных ферментов в коже [35].

Глицирризин при воспалении слизистых оболочек

Местное применение глицирризина (микроклизмы) облегчало течение *экспериментального колита* у крыс. Модель колита воспроизводилась посредством перорального введения декстрансульфата натрия. По сравнению с плацебо лечение глицирризином значительно уменьшало степень колита, снижало уровни экспрессии провоспалительных цитокинов и хемокинов ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНОα, индуцированного цитокинами нейтрофильного хемоаттрактанта CINC-2 и моноцитарного хемоаттрактантного белка MCP-1 в слизистой оболочке кишечника. Кроме того, глицирризин ингибировал окислительную активность миелопероксидазы слизистой оболочки кишки [36].

Глицирризин ингибирует воспалительную реакцию в эпителиальных клетках молочной железы в модели *мастита* у мышей и ослабляет гистопатологические изменения тканей, активность миелопероксидазы, инфильтрацию нейтрофильных гранулоцитов, также подавляя экспрессию провоспалительных цитокинов ФНОα, RANTES, ИЛ-1β и ИЛ-6, вызванную ЛПС [37].

Глицирризин при местном нанесении на слизистую носовых ходов подавляет сигнальный путь NFκB, тем самым ослабляя продукцию воспалительных цитокинов, опосредованную гистамином активацию белка муцина 5AC (MUC5AC) в эпителиальных клетках. Этот противовоспалительный эффект способствует облегчению *аллергического ринита* [38].

Глицирризин в терапии бактериальных и грибковых инфекций

Глицирризиновая кислота активирует макрофаги и усиливает их способность уничтожать болезнетворные микроорганизмы (в частности, *сальмонеллы* [39]). Показана эффективность глицирризиновой кислоты в лечении *лейшманиоза* у мышей линии BALB/C [40].

Глицирризиновая кислота подавляет ЦОГ-2-опосредованные провоспалительные реакции, возникающие при *инфекции Leishmania donovani* у мышей, усиливая ответы макрофагов за счет ингибирования ЦОГ-2-опосредованного высвобождения простагландина E2 в макрофагах, инфицированных лейшманиями, снижала количество паразитов в печени и селезенке и увеличивала пролиферацию Т-клеток [41].

Глицирризин оказывает бактериостатическое действие на некоторые штаммы *Pseudomonas aeruginosa,* вызывающие *бактериальный кератит* при ношении контактных линз [42]. Местное применение глицирризина может быть рекомендовано при кератитах, вызванных *P. aeruginosa*. Глицирризин значительно снижал бактериальную нагрузку роговицы и уровни провоспалительных цитокинов CXCL2, ИЛ-1β если лечение начато не позднее чем через 24 ч после заражения [43].

Важным антибактериальным свойством глицирризина и его производных является ингибирование бактериальных пленок (биопленок) – конгломераций бактерий, характеризующихся повышенной устойчивостью к антибиотикам и даже к антисептикам. Трудность лечения так называемых «больничных инфекций» обусловлена, в частности, преобладанием бактериальных штаммов, способных образовывать биопленки. Глицирризин снижал экспрессию бактериальных белков, отвечающих за устойчивость к антибиотикам и образование бактериальных биопленок *P. aeruginosa,* подавлял адгезию штаммов *P. aeruginosa* с множественной лекарственной устойчивостью. Минимальная ингибирующая концентрация глицирризина для биопленок *P. aeruginosa* составила 0,25 мг/мл, что является терапевтически значимой концентрацией [44].

Угнетающее воздействие глицирризина на биопленки *P. aeruginosa* обуславливает перспективность применения стандартизированных экстрактов корня солодки как эффективной альтернативы антибиотикам в лечении пациентов с *бактериальными поражениями кожи, слизистых, роговицы*. Эффективность глицирризина в подавлении роста биопленок *P. aeruginosa* увеличивается с повышением концентрации от 100 до 800 мг/мл. Глицирризин блокирует проницаемость биопленок *P. aeruginosa*, что нарушает их питание и приводит к уничтожению бактериальных конгломератов [45].

Модулируя Т-клеточный ответ 2-го типа, глицирризин повышает устойчивость мышей, инфицированных вирусом мышиного лейкоза LP-BM5, к оппортунистической инфекции *Candida albicans*. Инфицирование вирусом LP-BM5 снижает Т-клеточный иммунитет и повышает восприимчивость мышей к *C. albicans* в 20–100 раз. Глицирризин, индуцируя $CD4^+$ Т-клетки, подавляющие продукцию цитокинов 2-го типа, повышает устойчивость мышей к *кандидозу* до уровня контроля [46].

Глицирризин в терапии вирусных инфекций

Производные глицирризина могут использоваться для лечения вирусных инфекций, вызываемых ДНК- или РНК-содержащими вирусами, включая различные штаммы *Herpes simplex, Varicella zoster,* папилломы человека, аденовирусов, цитомегаловирусов. Штаммы вирусов, резистентные к ацикловиру и йодоуридину, зачастую высокочувствительны к глицирризиновой кислоте. Иммуномодулирующий, противовоспалительный потенциалы глицирризиновой кислоты, наряду с прямым противовирусным действием, обуславливают активность этого соединения по отношению к вирусам гепатита A, B и C, везикулярного стоматита, простого герпеса, гриппа A, коронавирусов, респираторно-синцитиального вируса, вируса коровьей оспы, арбовирусов, энтеровируса человека 71 и др. Противовоспалительный механизм реализуется через снижение уровней цитокинов (ФНО-α, ИЛ-4, 5, 6, 8, 10, 12, 17), молекул межклеточной адгезии-1, P-селектина, NF$\varkappa$B, STAT-3, 6, блокады синтеза простагландина E2 и ингибирования толл-рецепторов [47].

Глицирризин ингибирует экспрессию провоспалительных цитокинов и хемокинов в макрофагах человека, индуцированных высокопатогенным *вирусом гриппа А* (штамм H5N1). Глицирризин (100 мкг/мл, терапевтически достижимая концентрация) снижал продукцию CXCL10, ИЛ-6 и CCL5, индуцированную H5N1, и снижал апоптоз клеток, вызванный вирусом гриппа. Концентрации глицирризина, ингибирующие H5N1-индуцированную экспрессию провоспалительных генов, не влияли на цитолитическую активность естественных клеток-киллеров [48].

Показаны противовирусные эффекты комбинации глицирризина (50 мг/кг) и рибавирина (40 мг/кг) против штамма H1N1 вируса гриппа A на мышиной модели *вирусной пневмонии*. Применение смеси глицирризина и рибавирина приводило к значительному падению титра вируса в легочном лаваже ($P<0{,}01$) и к ингибированию продукции провоспалительных цитокинов ИЛ-6 ($P<0{,}01$), ФНОα ($P<0{,}01$) и ИЛ-1β ($P<0{,}01$) [49].

Особый интерес представляют результаты исследований противовирусных эффектов глицирризина по отношению к вирусу SARS-CoV-2, вызывающему *COVID-19*. Хемореактомный скрининг 2700 препаратов из списка ATX показал, что глицирризин является одной из перспективных молекул-кандидатов, которая может ингибировать репликацию вирусов *in vitro* на 65–70%, характеризуясь при этом весьма низкой частотой побочных эффектов (не более чем у 9% пациентов) [50]. Молекулярно-биологические и биофизические исследования показали, что глицирризин может ингибировать РНК-полимеразу [51] и вирусную протеазу Mpro [52] вируса SARS-CoV-2, блокировать прикрепление вируса к клеткам посредством шиповидного белка оболочки вируса [53]. Ингибируя вирусную протеазу Mpro, глицирризин тормозит репликацию вируса SARS-CoV-2 [54]. Противовоспалительная и антиоксидантная активность глицирризина, его противовирусные свойства, наряду с отсутствием каких-либо побочных эффектов при топическом применении, делают глицирризин перспективным средством для топического применения (нанесение на слизистую носовых ходов и конъюнктивы глаз) с целью профилактики COVID-19 [55]. Включение глицирризина в комплексную терапию COVID-19 средней степени тяжести приводило к сокращению времени выздоровления (7±1 день, плацебо: 12,5±4 дня, $p=0{,}0001$), более низкой смертности (0%, плацебо: 20%, $p=0{,}0035$) и снижению уровней провоспалительных C-реактивного белка и ферритина [56]. Гепатопротекторные эффекты глицирризина важны для лечения поражений печени, вызванных лекарствами, применяемыми для борьбы с вирусом SARS-CoV-2 [57].

Глицирризинат аммония может успешно использоваться в *терапии контагиозного моллюска* (вирусный дерматоз, наиболее часто встречающийся у детей). Монотерапия с использованием средства на основе аммония глицирризината не уступала по эффективности и срокам лечения комплексной терапии с дополнительной механической деструкцией элементов контагиозного моллюска [58].

Вирус простого герпеса приводит к усилению межклеточной адгезии между эндотелием сосудов и полиморфноядерными лейкоцитами ($P<0{,}01$). Промывание клеточных культур раствором глицирризина значительно снижало силу адгезии между клетками (P<0,01) [59].

Вирус Varicella zoster (VZV) вызывает ветряную оспу, остается в состоянии покоя в ганглиях задних корешков черепномозговых нервов и может реактивироваться в результате снижения VZV-специфического клеточного иммунитета, что приводит к опоясывающему герпесу. Сравнение эффективности лечения пациентов с опоясывающим герпесом глицирризином, ацикловиром, гамма-глобулином и бета-интерфероном показало, что ацикловир и глицирризин сильнее снижают симптомы боли и лучше, чем гамма-глобулин или бета-интерферон, регулируют экспрессию антигенов HLA-DR на CD8-позитивных клетках периферической крови [60].

Глицирризиновая кислота ингибирует проникновение *вируса Эпштейна–Барр* в клетки, ограничивает рост опухолевых клеток и индуцирует апоптоз в различных клеточных линиях рака. Глицирризиновая кислота, не влияя на реактивацию вируса, создавала микроокружение опухоли, при котором снижается способность вируса инфицировать соседние клетки. Глицирризиновая кислота может быть потенциальным терапевтическим препаратом для повышения эффективности лечения лимфоидных злокачественных новообразований, ассоциированных с вирусемией Эпштейна–Барр [61].

Вирус папилломы человека (ВПЧ) может поражать кожу и слизистые оболочки, в т.ч. влагалища и шейки матки. Лечение плоскоклеточного интраэпителиального поражения, вызванного ВПЧ (n=62, возраст 27,8±9,5 года), посредством топического использования глицирризиновой кислоты позволило устранить поражения, трудно поддающиеся лечению в рамках стандартной терапии. Через 12 недель терапии улучшение было достигнуто у 74% пациентов, использовавших глицирризиновую кислоту (P<0,001) [62].

Остроконечные кондиломы представляют собой доброкачественные разрастания кожи и слизистых оболочек влагалища, вызванные ВПЧ. Кондиломы – одно из самых распространенных венерических заболеваний в мире, заболеваемость которым увеличилась в 5–10 раз за последние три десятилетия. Описаны перспективы использования глицирризина для лечения кондилом [63].

Для применения *в гинекологии* и *при заболеваниях урогенитальной и аногенитальной области* разработан препарат «Эпиген интим» спрей 0,1% на основе глицирризината аммония для местного, наружного и интравагинального использования. Несмотря на то что препарат относится к группе АТХ D06BB «Противовирусные препараты», глицирризинат аммония обладает комплексным терапевтическим воздействием (противовирусным, противовоспалительным, иммуностимулирующим, противозудным и регенерирующим). При этом мутантные штаммы вирусов, резистентные к ацикловиру, высокочувствительны к препарату, как и не мутантные штаммы. Иммуностимулирующий эффект глицирризината аммония проявляется повышением числа и активности Т-лимфоцитов, увеличением концентраций иммуноглобулинов А, М и индукцией выработки эндогенных интерферонов. «Эпиген интим» спрей рекомендуется для лечения вирусных инфекций, вызванных папилломавирусами, герпесвирусами, цитомегаловирусами человека, в составе комплексной терапии; при явлениях дискомфорта в области половых органов, сопровождающихся зудом, жжением и сухостью слизистых оболочек, в том числе при недостаточности функции яичников.

Заключение

Глицирризин и его производные (глицирризиновая кислота и др.) относятся к действующим началам препаратов, характеризующихся, прежде всего, высокой безопасностью применения и внутрь, и местно (гели, мази, растворы). Местное применение особенно важно в дерматологии, проктологии, аллергологии, оториноларингологии и гинекологии. Глицирризин и его производные успешно используются в терапии заболеваний кожи (псориаза, атопического дерматита, витилиго, опоясывающего лишая) и воспалительных заболеваний с поражением слизистых оболочек (вызванных как условно-патогенными возбудителями, так и вирусами). Представленные в настоящей работе результаты фундаментальных и клинических исследований указывают на перспективы топического применения глицирризина в гинекологической практике.

Во-первых, следует обратить внимание на антибактериальное и противогрибковое действия глицирризина. Для лечения вагинальных инфекций особое значение имеет антикандидозная активность глицирризина.

Во-вторых, противовирусные свойства глицирризина важны для лечения герпесвирусной и папилломавирусной инфекций. Например, топическое использование глицирризиновой кислоты позволяет улучшать результаты лечения ВПЧ-инфекции, которая трудно поддается стандартной терапии.

В-третьих, глицирризин отличается весьма многогранным противовоспалительным действием, включающим регуляцию активности Т-лимфоцитов, тучных клеток, нейтрофилов, макрофагов, секреции провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, биосинтеза липоксинов и простагландина Е2. Противовоспалительное действие глицирризина важно для заживления микротрещин, снижения зуда, жжения и для сохранения и восстановления нормального биоценоза слизистой влагалища.

Литература/References

1. *Hosseinzadeh H., Nassiri-Asl M.* Pharmacological Effects of Glycyrrhiza spp. and Its Bioactive Constituents: Update and Review. Phytother Res. 2015; 29(12):1868-86. https://dx.doi.org/10.1002/ptr.5487.
2. *Markov A.V., Sen'kova A.V., Warszycki D., Salomatina O.V., Salakhutdinov N.F., Zenkova M.A., Logashenko E.B.* Soloxolone methyl inhibits influenza virus replication and reduces virus-induced lung inflammation. Sci Rep. 2017; 7(1):13968. https://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-14029-0.

3. *Pozzo G.* Clinical data on topical use of glycyrrhizic acid in dermatology].G Ital Dermatol. 1957; 98(2):191-7.
4. *Торшин И.Ю., Громова О.А., Стаховская Л.В., Ванчакова Н.П., Галустян А.Н., Кобалава Ж.Д., Гришина Т.Р., Громов А.Н., Иловайская И.А., Коденцова В.М., Калачева А.Г., Лиманова О.А., Максимов В.А., Малявская С.И., Мозговая Е.В., Тапильская Н.И., Рудаков К.В., Семенов В.А.* Анализ 19,9 млн публикаций базы данных PubMed/MEDLINE методами искусственного интеллекта: подходы к обобщению накопленных данных и феномен "fake news". Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2020; 13(2): 146-63. [Torshin I.Yu., Gromova O.A., Stakhovskaya L.V., Vanchakova N.P., Galustyan A.N., Kobalava Zh.D., Grishina T.R., Gromov A.N., IlovaiskayaI A., Kodentsova V.M., Kalacheva A.G., Limanova O.A., Maksimov V.A., Malyavskaya S.I., Mozgovaya E.V., Tapilskaya N.I., Rudakov K.V., Semenov V.A. Analysis of 19.9 million publications of the PubMed/MEDLINE database using artificial intelligence methods: approaches to summarizing the accumulated data and the "fake news" phenomenon. Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology. 2020; 13(2): 146-63. (in Russian)]. https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.021.
5. *Zitnik M., Agrawal M., Leskovec J.* Modeling polypharmacy side effects with graph convolutional networks. Bioinformatics. 2018; 34(13): i457-i466. https://doi.org/10.1093/bioinformatics/bty294.
6. Gene Ontology Consortium. The Gene Ontology resource: enriching a GOld mine. Nucleic Acids Res. 2021; 49(D1):D325-D334. https://dx.doi.org/10.1093/nar/gkaa1113.
7. *Yamamoto T., Hatanaka M., Matsuda J., Kadoya H., Takahashi A., Namba T., Takeji M., Yamauchi A.* [Clinical characteristics of five elderly patients with severe hypokalemia induced by glycyrrhizin derivatives].Nihon Jinzo Gakkai Shi. 2010; 52(1): 80-5.
8. *Tanaka H., Hasegawa T., Matsushita M., Miichi H., Hayashi S.* Quantitative evaluation of ocular anti-inflammatory drugs based on measurements of corneal temperature in rabbits: dexamethasone and glycyrrhizin. Ophthalmic Res. 1987; 19(4): 213-20. https://dx.doi.org/10.1159/000265496.
9. *Толстиков Г.А., Балтина Л.А., Шульц Э.Э., Покровский А.Г.* Глицирризиновая кислота Биоорганическая химия. 1997; 23(9): 691-709. [Tolstikov G.A., Baltina L.A., Shul'ts E.E., Pokrovsky A.G. Glycyrrhizic Acid. Bioorganic chemistry. 1997; 23(9): 691-709 (in Russian)].
10. *Zhang N., Lv H., Shi B.H., Hou X., Xu X.* Inhibition of IL-6 and IL-8 production in LPS-stimulated human gingival fibroblasts by glycyrrhizin via activating LXRα. Microb Pathog. 2017; 110: 135-9. https://dx.doi.org/10.1016/j.micpath.2017.06.021.
11. *Xu M., Min Z., Wei Y.* [Glycyrrhizin inhibits IFN-γ-induced CXCL10 by suppressing the JAK/STAT1 signal pathway in HaCaT cells]. Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi. 2018; 34(8): 708-13.
12. *Qiong H., Han L., Zhang N., Chen H., Yan K., Zhang Z., Ma Y., Xu J.* Glycyrrhizin improves the pathogenesis of psoriasis partially through IL-17A and the SIRT1-STAT3 axis. BMC Immunol. 2021; 22(1): 34. https://dx.doi.org/10.1186/s12865-021-00421-z.
13. *Hu Z., Xiao M., Cai H., Li W., Fang W., Long X.* Glycyrrhizin regulates rat TMJOA progression by inhibiting the HMGB1-RAGE/TLR4-NF-κB/AKT pathway. J Cell Mol Med. 2022; 26(3): 925-36. https://dx.doi.org/10.1111/jcmm.17149.
14. *Sun Y., Zhao B., Li Z., Wei J.* Beneficial Effects of Glycyrrhizin in Chronic Periodontitis Through the Inhibition of Inflammatory Response. Dose Response. 2020; 18(3):1559325820952660. https://dx.doi.org/10.1177/1559325820952660.
15. *Liu W., Huang S., Li Y., Li Y., Li D., Wu P., Wang Q., Zheng X., Zhang K.* Glycyrrhizic acid from licorice down-regulates inflammatory responses via blocking MAPK and PI3K/Akt-dependent NF-κB signalling pathways in TPA-induced skin inflammation. Medchemcomm. 2018; 9(9):1502-10. https://dx.doi.org/10.1039/c8md00288f.
16. *Wang X.R., Hao H.G., Chu L.* Glycyrrhizin inhibits LPS-induced inflammatory mediator production in endometrial epithelial cells. Microb Pathog. 2017; 109:110-3. https://dx.doi.org/10.1016/j.micpath.2017.05.032.
17. *Chang C.Z., Wu S.C., Kwan A.L.* Glycyrrhizin attenuates Toll like receptor-2, -4 and experimental vasospasm in a rat model. J Immunol Res. 2014; 2014: 740549. https://dx.doi.org/10.1155/2014/740549.
18. *Abe M., Akbar F., Hasebe A., Horiike N., Onji M.* Glycyrrhizin enhances interleukin-10 production by liver dendritic cells in mice with hepatitis .J Gastroenterol. 2003; 38(10): 962-7. https://dx.doi.org/10.1007/s00535-003-1179-7.
19. *Liang S.B., Hou W.B., Zheng R.X., Liang C.H., Yan L.J., Wang H.N., Cao H.J., Han M., Robinson N., Liu J.P.* Compound glycyrrhizin injection for improving liver function in children with acute icteric hepatitis: A systematic review and meta-analysis. Integr Med Res. 2022; 11(1): 100772. https://dx.doi.org/10.1016/j.imr.2021.100772.
20. *Zhang W., Li T., Zhang X.J., Zhu Z.Y.* Hypoglycemic effect of glycyrrhizic acid, a natural non-carbohydrate sweetener, on streptozotocin-induced diabetic mice. Food Funct. 2020; 11(5): 4160-70. https://dx.doi.org/10.1039/c9fo02114k.
21. *Sen S.* Liposome-encapsulated glycyrrhizin alleviates hyperglycemia and glycation-induced iron-catalyzed oxidative reactions in streptozotocin-induced diabetic rats. J Liposome Res. 2022; 1-10. https://dx.doi.org/10.1080/08982104.2022.2036756.
22. *Eu C.H., Lim W.Y., Ton S.H., bin Abdul Kadir K.* Glycyrrhizic acid improved lipoprotein lipase expression, insulin sensitivity, serum lipid and lipid deposition in high-fat diet-induced obese rats. Lipids Health Dis. 2010; 9: 81. https://dx.doi.org/10.1186/1476-511X-9-81.
23. *Lim W.Y., Chia Y.Y., Liong S.Y., Ton S.H., Kadir K.A., Husain S.N.* Lipoprotein lipase expression, serum lipid and tissue lipid deposition in orally-administered glycyrrhizic acid-treated rats. Lipids Health Dis. 2009; 8: 31. https://dx.doi.org/10.1186/1476-511X-8-31.
24. *Pan Y.L.* The effects of glycyrrhizin on acute pancreatitis in mice. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2014; 18(24): 3943-7.
25. *Hou S., Zheng F., Li Y., Gao L., Zhang J.* The protective effect of glycyrrhizic acid on renal tubular epithelial cell injury induced by high glucose. Int J Mol Sci. 2014; 15(9): 15026-43. https://dx.doi.org/10.3390/ijms150915026.
26. *Wang Y., Zhang Y., Peng G., Han* X. Glycyrrhizin ameliorates atopic dermatitis-like symptoms through inhibition of HMGB1. Int Immunopharmacol. 2018; 60: 9-17. https://dx.doi.org/10.1016/j.intimp.2018.04.029.
27. *Хайрутдинов В.Р., Самцов А.В.* Опыт применения эмолента с противовоспалительным эффектом на основе аммония глицирризината в комплексной терапии больных атопическим дерматитом. Вестник дерматологии и венерологии. 2020; 96(6): 29-35. [Khairutdinov V.R., Samtsov A.V. Experience in the use of emollient with anti-inflammatory effect based on ammonium glycyrrhizinate in the complex therapy of patients with atopic dermatitis. Bulletin of dermatology and venereology. 2020; 96(6): 29-35. (in Russian)]. https://doi.org/10.25208/vdv1201.
28. *Jin N., He J., Wu C., Chen Z., Li Y., Chen J., Lin J.* Glycyrrhizic acid assists anti-psoriatic efficacy of a self-deformable curcumin loaded transdermal gel. Pharm Dev Technol. 2022 Feb 20:1-8. https://doi.org/10.1080/10837450.2022.2039943.
29. *Xiong H., Xu Y., Tan G., Han Y., Tang Z., Xu W., Zeng F., Guo Q.* Glycyrrhizin ameliorates imiquimod-induced psoriasis-like skin lesions in BALB/c mice and inhibits TNF-α-induced ICAM-1 expression via NF-κB/MAPK in HaCaT cells. Cell Physiol Biochem. 2015; 35(4):1335-46. https://doi.org/10.1159/000373955.
30. *Wu W.Z., Zhang F.R.* Glycyrrhizin combined with acitretin improve clinical symptom of psoriasis via reducing Th17 cell differentiation and related serum cytokine concentrations.Int J Clin Exp Med. 2015; 8(9):16266-72.
31. *Yu J.J., Zhang C.S., Coyle M.E., Du Y., Zhang A.L., Guo X., Xue C.C., Lu C.* Compound glycyrrhizin plus conventional therapy for psoriasis vulgaris: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled

trials. Curr Med Res Opin. 2017; 33(2): 279-87. https://doi.org/10.1080/03007995.2016.1254605.

32. *Shi H.J., Song H.B., Gao Q., Si J.W., Zou Q.* Combination of oxymatrine and diammonium glycyrrhizinate significantly mitigates mice allergic contact dermatitis induced by dinitrofluorobenzene. Exp Biol Med (Maywood). 2019; 244(13): 1111-9. https://doi.org/10.1177/1535370219864895.
33. *Li L., Gao L., Zhao Y.* Effect of vitiligo treatment by compound Glycyrrhizin combined with fractional laser and Triamcinolone Acetonide injection on T Lymphocyte subpopulation. Pak J Med Sci. 2022; 38(1): 201-6. https://doi.org/10.12669/pjms.38.1.4412.
34. *Saeedi M., Morteza-Semnani K., Ghoreishi M.R.* The treatment of atopic dermatitis with licorice gel. J Dermatolog Treat. 2003; 14(3):153-7. https://doi.org/10.1080/09546630310014369.
35. *Rahman S., Sultana S.* Glycyrrhizin exhibits potential chemopreventive activity on 12-O-tetradecanoyl phorbol-13-acetate-induced cutaneous oxidative stress and tumor promotion in Swiss albino mice. J Enzyme Inhib Med Chem. 2007; 22(3): 363-9. https://doi.org/10.1080/14756360601074094.
36. *Kudo T., Okamura S., Zhang Y., Masuo T., Mori M.* Topical application of glycyrrhizin preparation ameliorates experimentally induced colitis in rats. World J Gastroenterol. 2011; 17(17): 2223-8. https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i17.2223.
37. *Fu Y., Zhou E., Wei Z., Liang D., Wang W., Wang T., Guo M., Zhang N., Yang Z.* Glycyrrhizin inhibits the inflammatory response in mouse mammary epithelial cells and a mouse mastitis model. FEBS J. 2014; 281(11): 2543-57. https://doi.org/10.1111/febs.12801.
38. *Li H., Guo D., Zhang L., Feng X.* Glycyrrhizin attenuates histamine-mediated MUC5AC upregulation, inflammatory cytokine production, and aquaporin 5 downregulation through suppressing the NF-κB pathway in human nasal epithelial cells. Chem Biol Interact. 2018; 285: 21-6. https://doi.org/10.1016/j.cbi.2018.02.010.
39. *Wang B.K., Mao Y.L., Gong L., Xu X., Jiang S.Q., Wang Y.B., Li W.F.* Glycyrrhizic acid activates chicken macrophages and enhances their Salmonella-killing capacity in vitro. J Zhejiang Univ Sci B. 2018; 19(10): 785-95. https://doi.org/10.1631/jzus.B1700506.
40. *Sheikhi S., Khamesipour A., Radjabian T., Ghazanfari T., Miramin Mohammadi A.* Immunotherapeutic effects of Glycyrrhiza glabra and Glycyrrhizic Acid on Leishmania major-infection BALB/C mice. Parasite Immunol. 2022; 44(1-2): e12879. https://doi.org/10.1111/pim.12879.
41. *Bhattacharjee S., Bhattacharjee A., Majumder S., Majumdar S.B., Majumdar S.* Glycyrrhizic acid suppresses Cox-2-mediated anti-inflammatory responses during Leishmania donovani infection. J Antimicrob Chemother. 2012; 67(8): 1905-14. https://doi.org/10.1093/jac/dks159.
42. *Peng X., Ekanayaka S.A., McClellan S.A., Barrett R.P., Vistisen K., Hazlett L.D.* Characterization of Three Ocular Clinical Isolates of P. aeruginosa: Viability, Biofilm Formation, Adherence, Infectivity, and Effects of Glycyrrhizin. Pathogens. 2017; 6(4): 52. https://doi.org/10.3390/pathogens6040052.
43. *Ekanayaka S.A., McClellan S.A., Barrett R.P., Hazlett L.D.* Topical Glycyrrhizin Is Therapeutic for Pseudomonas aeruginosa Keratitis. J Ocul Pharmacol Ther. 2018; 34(3): 239-49. https://doi.org/10.1089/jop.2017.0094.
44. *Carruthers N.J., McClellan S.A., Somayajulu M., Pitchaikannu A., Bessert D., Peng X., Huitsing K., Stemmer P.M., Hazlett L.D.* Effects of Glycyrrhizinon Multi-Drug Resistant Pseudomonas aeruginosa. Pathogens. 2020; 9(9): 766. https://doi.org/10.3390/pathogens9090766.
45. *Chakotiya A.S., Tanwar A., Narula A., Sharma R.K.* Effects of Glycyrrhiza glabra on membrane permeability and inhibition of effluxactivity and biofilm formation in Pseudomonas aeruginosa and its in vitro time-kill activity. MicrobPathog. 2016; 98: 98-105. https://doi.org/10.1016/j.micpath.2016.07.001.
46. *Utsunomiya T., Kobayashi M., Ito M., Pollard R.B., Suzuki F.* Glycyrrhizin improves the resistance of MAIDS mice to opportunistic infection of Candida albicans through the modulation of MAIDS-associated type 2 T cell responses. Clin Immunol. 2000; 95(2):145-55. https://doi.org/10.1006/clim.2000.4854.
47. *Richard S.A.* Exploring the Pivotal Immunomodulatory and Anti-Inflammatory Potentials of Glycyrrhizic and Glycyrrhetinic Acids. Mediators Inflamm. 2021; 2021: 6699560. https://doi.org/10.1155/2021/6699560.
48. *Michaelis M., Geiler J., Naczk P., Sithisarn P., Ogbomo H., Altenbrandt B., Leutz A., Doerr H.W., Cinatl J.* Jr. Glycyrrhizin inhibits highly pathogenic H5N1 influenza A virus-induced pro-inflammatory cytokine and chemokine expression in human macrophages. Med Microbiol Immunol. 2010; 199(4): 291-7. https://doi.org/10.1007/s00430-010-0155-0.
49. *Chen X.X., Zhou H.X., Qi W.B., Ning Z.Y., Ma Y.J., Li Y.L., Wang G.C., Chen J.X.* [Antiviral effects of the combination of glycyrrhizin and ribavirin against influenza A H1N1 virus infection in vivo]. Yao Xue Xue Bao. 2015; 50(8): 966-72.
50. *Торшин И.Ю., Громова О.А., Чучалин А.Г., Журавлев Ю.И.* Хемореактомный скрининг воздействия фармакологических препаратов на SARS-CoV-2 и виром человека как информационная основа для принятия решений по фармакотерапии COVID-19. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2021;14(2):191-211. [Torshin I.Yu., Gromova O.A., Chuchalin A.G., Zhuravlev Yu.I. Chemoreactome screening of the effects of pharmacological drugs on SARS-CoV-2 and human viromes as an information basis for making decisions on the pharmacotherapy of COVID-19. Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology. 2021;14(2):191-211. (in Russian)]. https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2021.078.
51. *Zamzami M.A.* Molecular docking, molecular dynamics simulation and MM-GBSA studies of the activity of glycyrrhizin relevant substructures on SARS-CoV-2 RNA-dependent-RNA polymerase. J Biomol Struct Dyn. 2022 Jan 17:1-13. https://doi.org/10.1080/07391102.2021.2025147.
52. *Tolah A.M., Altayeb L.M., Alandijany T.A., Dwivedi V.D., El-Kafrawy S.A., Azhar E.I.* Computational and In Vitro Experimental Investigations Reveal Anti-Viral Activity of Licorice and Glycyrrhizin against Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2.Pharmaceuticals (Basel). 2021; 14(12):1216. https://doi.org/10.3390/ph14121216.
53. *Li J., Xu D., Wang L., Zhang M., Zhang G., Li E., He S.* Glycyrrhizic Acid Inhibits SARS-CoV-2 Infection by Blocking Spike Protein-Mediated Cell Attachment. Molecules. 2021; 26(20): 6090. https://doi.org/10.3390/molecules26206090.
54. *Van de Sand L., Bormann M., Alt M., Schipper L., Heilingloh C.S., Steinmann E., Todt D., Dittmer U., Elsner C., Witzke O., Krawczyk A.* Glycyrrhizin Effectively Inhibits SARS-CoV-2 Replication by Inhibiting the Viral Main Protease. Viruses. 2021; 13(4): 609 https://doi.org/10.3390/v13040609.
55. *Passali D., Ciprandi G., Damiani V., De Marco A.M., Cianfrone F., Passali F.M.* Glycyrrhizin for topical use and prophylaxis of COVID-19: an interesting pharmacological perspective. J Biol Regul Homeost Agents. 2021; 35(1 Suppl.2): 15-9. https://doi.org/10.23812/21-1supp2-4.
56. *Gomaa A.A., Mohamed H.S., Abd-Ellatief R.B., Gomaa M.A., Hammam D.S.* Advancing combination treatment with glycyrrhizin and boswellic acids for hospitalized patients with moderate COVID-19 infection: a randomized clinical trial. Inflammopharmacology. 2022; 30(2): 477-86. https://doi.org/10.1007/s10787-022-00939-7.
57. *Tian X., Gan W., Nie Y., Ying R., Tan Y., Chen J., Chen M., Zhang C.* Clinical efficacy and security of glycyrrhizic acid preparation in the treatment of anti-SARS-CoV-2 drug-induced liver injury: a protocol of systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2021; 11(7): e051484. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-051484.
58. *Незнахина М.С., Чувашева М.В., Макарычев И.Л., Шливко И.Л.* Опыт применения аммония глицирризината в терапии контагиозного моллюска у детей. Клиническая дерматология и венерология. 2020; 19(5): 749-56. [Neznakhina M.S., Chuvasheva M.V., Makarychev I.L., Shlivko I.L. Experience in the use of ammonium glycyrrhizinate in the treatment of molluscum contagiosum in children. Clinical dermatology and venereology. 2020; 19(5): 749-56. (in Russian)]. https://doi.org/10.17116/klinderma202019051749.

59. *Huang W., Chen X., Li Q., Li P., Zhao G., Xu M., Xie P.* Inhibition of intercellular adhesion in herpex simplex virus infection by glycyrrhizin. Cell Biochem Biophys. 2012; 62(1):137-40. https://doi.org/10.1007/s12013-011-9271-8. *Aikawa Y., Yoshiike T., Ogawa H.* Effectof glycyrrhizin on pain and HLA-DR antigen expression on CD8-positive cells in peripheral blood of herpes zoster patients in comparison with other antiviral agents. Skin Pharmacol. 1990; 3(4): 268-71. https://doi.org/10.1159/000210879.
60. *Bentz G.L., Lowrey A.J., Horne D.C., Nguyen V., Satterfield A.R., Ross T.D., Harrod A.E., Uchakina O.N., McKallip R.J.* Using glycyrrhizic acid to target sumoylation processes during Epstein-Barr virus latency. PLoS One. 2019; 14(5):e0217578. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217578.
61. *Valencia M.H., Pacheco A.C., Quijano T.H., Girón A.V., López C.V.* Clinical response to glycyrrhizinic acid in genital infection due to human papillomavirus and low-grade squamous intraepithelial lesion. Clin Pract. 2011; 1(4): e93. https://doi.org/10.4081/cp.2011.e93.
62. *Kolev N., Bakardzhiev I., Kovachev E., Ivanov S.* [GLYCYRRHIZINIC ACID--AN ALTERNATIVE METHOD FOR TREATMENT OF CONDYLOMATA ACUMINATA]. Akush Ginekol (Sofiia). 2015; 54(9):16-8. [Article in Bulgarian].

Поступила 15.04.2022
Принята в печать 20.04.2022
Received 15.04.2022
Accepted 20.04.2022

Сведения об авторах:
Громова Ольга Алексеевна, д.м.н., профессор, в.н.с., научный руководитель Института фармакоинформатики, ФИЦ ИУ РАН, Москва, Россия;
ЦХАБД НОЦ ЦЭ МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия, unesco.gromova@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-7663-710X,
119333, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 42.
Торшин Иван Юрьевич, к.ф.-м.н., с.н.с. Института фармакоинформатики, ФИЦ ИУ РАН, Москва, Россия; ЦХАБД НОЦ ЦЭ МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия, https://orcid.org/0000-0002-2659-7998, 119333, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 42.
Тетруашвили Нана Картлосовна, д.м.н., заведующая 2-м отделением акушерским патологии беременности, ФГБУ НМИЦ АГиП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, n_tetruashvili@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Автор, ответственный за переписку: Ольга Алексеевна Громова, unesco.gromova@gmail.com

Authors' information:
Olga A. Gromova, Dr. Med. Sci., Professor, Science Head of the Institute of Pharmacoinformatics, Leading Researcher at the Department of Intellectual Systems, Federal Research Center "Computer Science and Control" of Russian Academy of Sciences, unesco.gromova@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-7663-710X, 119333, Russia, Moscow, Vavilova str., 42.
Ivan Yu. Torshin, PhD in Applied Mathematics, Institute of Pharmacoinformatics, Senior Researcher at the Department of Intellectual Systems, Federal Research Center "Computer Science and Control" of Russian Academy of Sciences, https://orcid.org/0000-0002-2659-7998, 119333, Russia, Moscow, Vavilova str., 42.
Nana K. Tetruashvili, Dr. Med. Sci., Head of the 2nd Obstetrics Department of Pathology of Pregnancy, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, n_tetruashvili@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Corresponding author: Olga A. Gromova, unesco.gromova@gmail.com