

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА, УЛУЧШАЮЩИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ

Э.С. Токаев, Н.П. Блохина, Е.А. Некрасов

Московский государственный университет прикладной биотехнологии

Клиническая инфекционная больница № 1, Москва

В данной статье приводится обзор биологически активных веществ (БАВ), оказывающих положительное влияние на организм при заболеваниях печени. Описано действие таких классов БАВ, как аминокислоты и их производные, витамины, макро- и микроэлементы, БАВ растительного происхождения, цитамин. Данные БАВ могут использоваться в производстве биологически активных добавок к пище или пищевых продуктов для лечебного и профилактического питания.

Bioactive substance used for treatment and preventive maintenance of liver diseases

E.S. Tokaev, N.P. Blokhina, E.A. Nekrasov

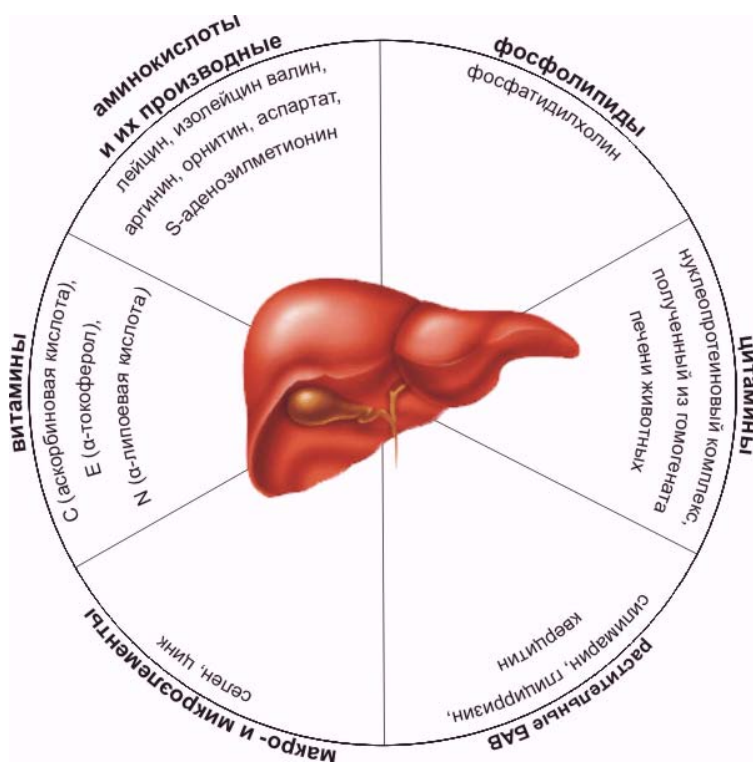
In the present article the review of bioactive substances rendering beneficial effect on an organism at diseases of a liver is resulted. Action of such classes of bioactive substances as amino acids and their derivatives, vitamins, macro- and microelements, herbal bioactive substances, cytamins is described. Bioactive substances can be used in manufacture food supplements or foodstuffs of a medical and prophylactic feed.

Изучение вопросов, связанных с лечением и профилактикой заболеваний печени, имеет огромную социальную значимость. По статистике ВОЗ, среди причин нетрудоспособности и смертности существенное место занимают различные заболевания печени - такие, как цирроз, хронический гепатит, печеночная недостаточность, гепатоцеллюлярный рак и др. [45].

Печень играет ведущую роль в процессах преобразования, накопления и синтеза белков, жиров, углеводов, биологически активных веществ (БАВ) и др. Пищевые вещества, пройдя через стенку кишечника, попадают с кровотоком в печень, где претерпевают определенные изменения. Печень осуществляет барьерную и защитную функции, обезвреживая различного рода токсические вещества. Поддержание на постоянном уровне основных компонентов жизнедеятельности организма и обезвреживающая функция - два главных и тесно взаимосвязанных направления деятельности печени [3]. Патологические изменения функции и

структуры печени, возникающие при ее заболеваниях, могут вызывать серьезные нарушения метаболизма и иммунного статуса организма.

Сегодня существует большое количество лекарственных препаратов для фармакологической коррекции различных заболеваний печени в зависимости от этиологических факторов, особенностей патогенеза и клинических проявлений. Некоторые из них могут вызывать разного рода осложнения и аллергические реакции, что ограничивает их применение. В последнее время в медицинской практике интенсивно развивается направление, связанное с применением БАВ и их комплексов в биологически активных добавках (БАД) к пище или для обогащения пищевых продуктов, используемых в лечебном и профилактическом питании. Такими БАВ с выраженным гепатотропным действием (см. рисунок) являются аминокислоты и их производные (лейцин, изолейцин, валин, аргинин и др.); пептиды; витамины (аскорбиновая кислота, α -токоферол, α -липоевая кислота и др.); гликозиды и другие антиоксиданты; фосфолипиды; олигосахариды; нуклеиновые кислоты; макро- и микроэлементы (селен, цинк и др.); цитамин; органические кислоты; БАВ растительного происхождения (силимарин, кверцетин, глицирризин); лектины; пищевые волокна и др. [9, 24].



БАВ, способствующие улучшению функционального состояния печени

Такие БАВ, способствующие улучшению функционального состояния печени, а также возможные механизмы действия этих веществ и рассматриваются в настоящей работе.

Аминокислоты и их производные

Основными аминокислотами и их производными, применяемыми для улучшения функционального состояния печени, являются: аминокислоты с разветвленной боковой цепочкой (АРЦ): валин, лейцин, изолейцин, аргинин, орнитин, аспартат, S-аденозилметионин [4].

Существует несколько аспектов применения АРЦ. Во-первых, на фоне серьезных патологических состояний, затрагивающих гепатобилиарную систему (цирроз, обширная резекция, трансплантация печени), снижается активность окисления основных субстратов - источников энергии. Это приводит к снижению их содержания в организме, поскольку необходимая для организма энергия лишь на 30-40% может удовлетворяться за счет окисления АРЦ в других органах и тканях, в частности, в их гладкомышечных клетках, а также в скелетных мышцах. При этом усиливается катаболизм белка и у больных резко уменьшается масса тела [1, 15]. С другой стороны, на фоне заболевания печени, которая является основным местом метаболизма ароматических аминокислот (ААК), в плазме крови увеличивается концентрация последних. ААК имеют схожую с АРЦ транспортную систему прохождения через гематоэнцефалический барьер. При нарушении соотношения указанных аминокислот увеличивается поток ААК, являющихся предшественниками ложных нейротрансмиттеров, в мозг, что приводит к угнетению центральной нервной системы и развитию печеночной энцефалопатии (теория ложных нейротрансмиттеров). При экзогенном введении АРЦ концентрация их в плазме крови увеличивается, одновременно снижается содержание ААК. Устранение дисбаланса АРЦ и ААК способствует улучшению состояния больных с симптомами печеночной энцефалопатии, а также предотвращает ее развитие. АРЦ способны увеличить синтез белка в мышцах и печени, сократить его катаболизм и тем самым уменьшить отрицательный азотистый баланс [7, 14, 17, 27]. Последние исследования свидетельствуют о способности лейцина активировать синтез фактора роста гепатоцитов, плейотропической субстанции, способствующей усилению митогенной активности. Указанная субстанция вырабатывается звездчатыми клетками (клетки Купфера), что подтверждает непосредственное влияние АРЦ на клетки печеночной ткани [20, 38].

Аргинин обладает большим защитным потенциалом при различных заболеваниях печени. Прежде всего, эта аминокислота играет ключевую роль в метаболизме азота, включаясь в цикл образования мочевины, который является

одним из основных механизмов выведения аммиака из организма. Поэтому весьма важно использование аргинина при различных заболеваниях печени, сопровождающихся, как правило, снижением ее детоксикационной функции [1, 21, 39]. В частности, при вирусных гепатитах аргинин способствует укреплению иммунной системы организма, увеличивая число Т-лимфоцитов и их функциональную активность. Кроме Т-лимфоцитов - основного звена в развитии иммунного ответа, увеличивается число натуральных (NK) и лимфокин-активированных (LAK) киллеров - клеток, играющих огромную роль при иммунодепрессивных состояниях [42].

Так же, как аргинин, действуют орнитин и аспартат. Путем включения в цикл образования мочевины они усиливают детоксицирующую функцию печени.

Кроме этого, аспартат посредством синтеза глутамина способен связывать аммиак в органах и тканях организма, прежде всего в печени и мозге [7].

Применение S-аденозилметионина при печеночной патологии основано на снижении концентрации в плазме крови главного продукта деградации метионина - цистеина. Уменьшение суммарного пула цистеина усугубляет отрицательный азотистый баланс, снижает выработку глутатиона, препятствует протеканию реакций детоксикации. Последние, как известно, связаны с процессами трансметилирования, в которых S-аденозилметионин играет роль донора метильных групп. S-аденозилметионин метилирует не только белки, гистоны, биогенные амины, но и фосфолипиды мембран клетки, тем самым увеличивая их текучесть [1, 3, 29].

Фосфолипиды

Фосфолипиды являются главными липидными составляющими мембран клетки. Они выполняют в организме множество функций, основными из которых являются структурная, а также направленная на увеличение стимуляции активности различных ферментных систем, участие в процессах молекулярного транспорта, деления, созревания и дифференцирования клеток. Воздействие патогенных факторов (токсические вещества, вирусы, свободнорадикальные процессы и т.д.) на митохондриальные и цитоплазматические мембраны приводит к нарушению внутриклеточного метаболизма и гибели клеток [2, 10].

Среди всех фосфолипидов, содержащихся в печеночных клетках, наибольшее количество приходится на фосфатидилхолин. В настоящее время для восстановления мембран гепатоцитов применяют эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ), полученные с применением технологии высокой очистки из соевых бобов. Основным активным компонентом субстанции ЭФЛ является полиненасыщенный фосфатидилхолин - 1,2-дидоленоилфосфатидилхолин. В организме на долю фосфатидилхолина подобного типа приходится около 1,3%, в остальных

преобладают насыщенные и мононенасыщенные жирные кислоты [2, 24]. При экзогенном введении субстанции ЭФЛ последние встраиваются непосредственно в структуру мембран поврежденных гепатоцитов, увеличивая их текучесть, гибкость, что способствует активации мембранозависимых процессов обмена веществ в печени. Основными клиническими эффектами применения ЭФЛ являются: нормализация функций печени и ферментной активности гепатоцитов, уменьшение уровня энергетических затрат печени, восстановление и сохранение структуры органа и фосфолипидзависимых энзиматических систем, преобразование нейтральных жиров и холестерина в формы, облегчающие их метаболизм, стабилизация физико-химических свойств желчи, нормализация обмена липидов, белков и детоксикационной функции печени, замедление разрастания соединительной ткани в печени в случае развития цирроза органа [1, 2, 5, 10, 21, 25].

Витамины

Положительное влияние на организм при заболеваниях печени в основном оказывают витамины С (аскорбиновая кислота), Е (α-токоферол) и N (α-липоевая кислота - АЛК). Действие данных витаминов проявляется, как известно, в усилении антиоксидантного, антитоксического эффекта и повышении иммунитета организма.

Витамин С - мощный водорастворимый антиоксидант, действующий как внутри клеток организма, так и вне их. Как прекрасный источник электронов аскорбиновая кислота может отдавать электроны свободным радикалам, снижая их реактивность. Известна способность витамина С защищать другие антиоксиданты, в том числе и витамин Е, от окисления. Антитоксический эффект витамина С при заболеваниях печени заключается в стимулировании в организме (и прежде всего в печени) ферментных систем, ответственных за детоксикацию. Защищая иммунную систему организма, аскорбиновая кислота помогает бороться с инфекцией посредством стимулирования активности антител и клеток иммунной системы - лимфоцитов и макрофагов [1, 6, 19].

Действие витамина Е заключается в торможении и ингибировании процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и полиненасыщенных жирных кислот, входящих в состав мембран клетки. Взаимодействуя с фосфолипидами биологических мембран, витамин Е оказывает влияние на структуру печеночных клеток, поддерживая целостность и стабильность внутриклеточных мембран и оболочек гепатоцитов [1, 6].

АЛК, как и другие перечисленные витамины, проявляет антиоксидантную активность, улавливая свободные радикалы [35-37]. Восстановленная форма тиоктовой кислоты - дигидролипоевая кислота (ДГЛК) также обладает

антиоксидантной активностью и служит источником электронов для защиты других антиоксидантов (витаминов С, Е, глутатиона) [34, 37]. АПК присуще также детоксикационное действие. Являясь комплексоном, она способствует выведению из организма солей тяжелых металлов - таких, как ртуть, мышьяк, медь и др., снижая концентрации токсических продуктов метаболизма алкоголя, уменьшая токсическое действие химиотерапевтических препаратов [6, 11, 22, 28, 31]. Согласно полученным данным [13, 16], АПК и ДГЛК, оказывая окислительно-восстановительное действие, усиливают иммунный статус организма, стимулируя образование Т-хелперов, препятствуя размножению вирусов и стабилизируя при этом транскрипционный фактор NF κ B.

Микроэлементы

Как известно, селен и цинк оказывают выраженное антиоксидантное действие, предотвращая уменьшая повреждение печеночных клеток воздействию на организм различных вредных факторов, в том числе вирусов, способствующих развитию В- и С- гепатита. Селен, являясь необходимым компонентом фермента глутатионпероксидазы, ингибирует процессы ПОЛ [6, 32]. Экзогенный селен, попадая в организм, метаболизируется в печени в метилселен и S-метилселеноцистеин, стимулируя выработку антитела, тем самым повышая иммунитет человека [6, 43]. Цинк, входя в структуру ключевого антиоксидантного фермента - супероксиддисмутазы, также индуцирует в печени синтез защитных белков - металлопротеинов, стимулируя при этом синтез антител и препятствуя возникновению иммунодефицитных состояний [6, 26].

БАВ растительного происхождения

С давних времен БАВ растительного происхождения с успехом используются для улучшения функции печени. Это обусловливается наличием в растениях таких биологически активных веществ, как алкалоиды, гликозиды, фенольные соединения, эфирные масла, пигменты, органические кислоты и др.

При патологии печени чаще всего используют силимарин - комплексное соединение, представляющее собой смесь флавоноидов, входящих в состав молочного чертополоха (расторопши пятнистой). Силимарин представляет собой смесь 3 основных изомерных соединений - флаволигнанов: силибинина, силидианина и силикристина. Наибольшей биологической активностью обладает силибинин. Его эффективное действие обусловливается в основном следующими способностями [6, 33, 41]:

- антиоксидантной активностью; благодаря фенольной структуре входящих в него активных веществ силимарин способен связывать свободные радикалы и тормозить процессы ПОЛ, защищая тем самым мембраны гепатоцитов от разрушения;
- возможностью восстанавливать детоксикационную функцию печени, повышая глюкуронирование токсических веществ. Биофлавоноиды увеличивают содержание глутатиона в печени и тем самым защищают ее от окислительного стресса, поддерживают нормальный уровень детоксикации;
- увеличением синтеза белка в печеночных клетках, стимуляции активности ядерной РНК-полимеразы и активации транскрипции и скорости синтеза РНК;
- снижением риска развития фиброза за счет уменьшения трансформации звездчатых клеток в миофибробласты;
- иммуномодулирующим эффектом - уменьшает степень развития воспалительных процессов в печени.

Тритерпеновый сапонин глицирризин - основной компонент многолетнего травяного растения солодки голой. Экстракт этого растения на протяжении многих веков широко использовался в восточной медицине. Положительный эффект глицирризина проявляется в основном за счет воздействия на основные механизмы, способствующие развитию гепатита В и С.

При вирусной этиологии этих заболеваний печени действие глицирризина заключается в прямом антивирусном эффекте, который проявляется в блокировании первых фаз репликации вируса; усилении выработки интерферона, увеличении активности Т-лимфоцитов и интерлейкина; противовоспалительном эффекте, который можно сравнить с действием глюкокортикоидных гормонов; снижении риска развития цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы при хроническом вирусном гепатите. Обладая антиоксидантной активностью и характеризуясь анитоксическим действием, глицирризин проявляет определенную эффективность и при токсических поражениях печени, вызванных действием ядовитых веществ, приемом лекарств или алкоголя. Глицирризин образует комплекс с цитохромом P450, ингибируя инактивацию изолированного цитохрома P450KLM2 и вызывая образование гемопротейна. Указанный биофлавоноид предотвращает разрушение естественного антиоксиданта белка глутатиона и уменьшает риск развития соединительной ткани при фиброзе и циррозе печени [12, 18, 30, 33].

Кверцетин - наиболее распространенный из биофлавоноидов. Он присутствует во многих фруктах, овощах, лекарственных растениях, а также в зернах, орехах, коре, цветах и листьях [6]. Как и все флавоноиды, кверцетин обладает

антиоксидантной активностью, связывая свободные радикалы и ингибируя процессы ПОЛ. Он также оказывает противовоспалительное действие, ингибируя воспалительные ферменты - такие, как циклооксигеназа и липокси-геназа, а также медиаторы воспаления - лейкотриены и простагландины. В литературе есть сведения о положительном влиянии кверцетина при раковых и вирусных заболеваниях печени [6, 44].

Цитамины

Цитамины - природные нуклеопротеиновые комплексы направленного (органотропного) действия, выделенные из тканей органов животных. Суть действия цитаминов заключается в том, что каждый орган живого организма (мозг, сердце, печень и т.д.) характеризуется уникальным качественным и количественным составом аминокислот, пептидов, ДНК, РНК и других строительных функциональных компонентов клетки; этот состав своеобразен у млекопитающих различных видов. Нуклеопротеидный комплекс цитаминов, полученный из печени животных (коров, свиней и т.д.), оказывает восстановительное действие на клетки паренхимы печени человека [6].

И наконец, следует остановиться на значении пищевых волокон и олигосахаридов (пребиотиков), используемых для восстановления нарушенной функции печени. Как известно, такие заболевания печени, как острый и хронический гепатит, цирроз печени, сопровождаются выраженными патологическими сдвигами в составе микрофлоры кишечника возникновением дефицита облигатных микроорганизмов и увеличением числа патогенных микроорганизмов толстой кишки. При этом дисбиоз может быть выражен в разной степени и самостоятельно не разрешится в период реконвалесценции; для его коррекции применяются пробиотики, пребиотики, синбиотики [8]. Нормально функционирующая резидентная микрофлора контролирует продукцию токсинов в кишечнике, предупреждая их избыточное накопление и проникновение в кровоток. В результате метаболизма пробиотических микроорганизмов, обладающих детоксицирующими и протеолитическими свойствами, в кишечнике в основном обеспечивается протеолиз эндотоксинов, аллергенов и антигенов. Среди пребиотиков особую роль в питании человека играют растворимые пищевые волокна, которые являются сорбентами и питательным субстратом для кишечной микрофлоры. Зарубежные авторы к пребиотикам, действующим *in vivo*, относят в основном олигосахариды, а иногда только фруктоолигосахариды, способные быстро утилизироваться полезной микрофлорой кишечника и избирательно увеличивать ее популяцию [23]. Есть исследования, подтверждающие *in vivo* пребиотические свойства волокна акации - гуммиарабика [40].

Таким образом, применение БАД к пище, содержащих БАВ, а также использование пищевых продуктов, обогащенных ими, играет определенную положительную роль в системе мер, направленных на улучшение функционального состояния печени. Следует, однако, отметить, что при этом необходимо строго соблюдать величины суточного потребления рассмотренных в настоящем обзоре БАВ, которые рекомендованы для взрослых (Методические рекомендации МР 2.3.1.1915-04.) и представлены в таблице.

Величины суточного потребления пищевых и биологически активных веществ для взрослых в составе продуктов диетического (лечебного и профилактического) питания и БАД к пище, рекомендуемые Министерством Здравоохранения и Социального Развития РФ (методические рекомендации МР 2.3.1.1915-04).

БАВ	Адекватный уровень потребления (мкг, мг, г)	Верхний допустимый уровень потребления (мкг, мг, г)
Аминокислоты и их производные:		
- валин	2,5 г	3,9 г
- лейцин	4,6 г	7,3 г
- изолейцин	2,0 г	3,1 г
- аргинин	6,1 г	9,8 г
- орнитин	100 мг	500 мг
- аспарат	12,2 г	19,5 г
Фосфолипиды	7 г	15 г
Витамины:		
- аскорбиновая кислота	70 мг	700 мг
- α-токоферол	15 мг	100 мг
- α-липоевая кислота	30 мг	70 мг
Микроэлементы:		
- селен	70 мкг	150 мкг
- цинк	12 мг	40 мг
БАВ растительного происхождения:		
- силимарин	30 мг	80 мг
- глицирризин	10 мг	30 мг
- кверцитин	30 мг	100 мг
Пребиотики:		
- гуммиарабик	2 г	6 г
- инулин	10 г	20 г

Литература

1. Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф. Биологическая химия / Учебная литература для студентов медицинских вузов. // М.: - Медицина – 2002 – 704 с.
2. Гундерманн К.-Й. Новейшие данные о механизмах действия и клинической эффективности эссенциальных фосфолипидов // Клин. персп. клин. гастроэнт. и гепат. – 2002 - №2 - С. 21-24.
3. Калинин А.В., Хазанов А.Н. Клинические лекции по гастроэнтерологии и гепатологии. Том 3. Болезни печени и билиарной системы. М.: - Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ; Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко – 2002 - 363 с.
4. Кричевская А.А., Лукаш А.И., Шугалей В.С. и другие. Аминокислоты и их производные в регуляции метаболизма. Ростов: - Ростовский университет, - 1983 - 110с.
5. Нурмухаметова Е. Эссенциальные фосфолипиды в лечении хронических вирусных гепатитов В и С // РМЖ – 1999 - Том 7 - №1 - С. 26-28.
6. Пилат Т.Л., Иванов А.А. Биологически активные добавки к пище (теория, производство, применение). М.: - Аввалон – 2002 - 710с.
7. Подымова С.Д. Болезни печени / Руководство для врачей. // М.: - Медицина – 1998 - 704с.
8. Чередниченко Т.В., Учайкин В.Ф. Позитивное влияние препарата Гепон на клинико-лабораторные показатели и дисбиоз кишечника при вирусных гепатитах у детей // РМЖ – 2003 - Том 11 - №5 - С. 468-473.
9. Шендеров Б.А. Состояние и перспективы концепции «Функциональное питание» в России: общие и избранные разделы проблемы // Фарматека - 2006 - №1(116) - С. 20-23.
10. Шутьпекова Ю.О. Эссенциальные фосфолипиды в лечении заболеваний печени // РМЖ – 2003 - Том 11 - №5 - С. 300-302.
11. Berger V. Influence of thioctic acid on the chemotherapeutic efficacy of cytophosphamide and vincristin sulfate // J. Arzneim. Forsch. – 1983 - Vol. 33 - P. 1286-1288.
12. Bergner P. Glycyrrhiza: Licorice as a liver herb // J. Med. Herb. – 1994 - Vol. 6. - №1 - P. 6-7.
13. Bauer A., Harrer T. Alpha lipoic acid is an effective inhibitor of human immunodeficiency virus replication // J. Klin. Wochenschr. – 1991 - Vol. 69 - P. 722-724.
14. Charlton M. Branched-chain amino acid enriched supplements as therapy for liver disease // J. Nutr. 2006 – January - Vol. 136 - Suppl. 1 - P. 295S-8S.

15. *Daul H.S., Abidi S.A.* Branched chain & keto acid in health and disease // J. Basel – 1984 - P. 182-219.
16. *Fuchs J. Schofer H.* Studies of lipoate effects on blood redox state in human immunodeficiency virus infected patients // J. Arzneim. Forsch. – 1993 - Vol. 43 - P. 1359-1362.
17. *James S.H., Ziparo V., Jeppson B. et all.* Hyperammonaemia, plasma amino acid imbalance and blood-brain amino acid transport: a unified theory of portal-systemic encephalopathy // J. Lancet – 1979 - P. 772-775.
18. *Hikino A.* Natural products for liver disease // J. Economic and Medicinal Plant Research – 1988 - Vol. 2 - P. 39-67.
19. *Iqbal K., Khan A., M. Muzaffar Ali Khan Khattak.* Biological significance of ascorbic acid (vitamin c) in human health – A Review // Pak. J. Nutr. – 2004 - Vol. 3 - №1 - P. 5-13.
20. *Ishiki Y., Ohnishi H., Muto Y., et all.* Direct evidence that hepatocyte growth factor is a hepatotrophic factor for liver regeneration and has a potent anti hepatitis effect in vivo // J. Hepatology – 1992 - Vol. 16 - P. 1227-1235.
21. *Gougao W., Sidney M. Morris Jr.* Arginine metabolism: nitric oxide and beyond // J. Biochem. – 1998 - Vol. 336 - P. 1-17.
22. *Gregus Z., Stein A.* Effects of lipoic acid on biliary excretion of glutathione and metals // J. Toxicol. Appl. Pharmacol. – 1992 - Vol. 114 - P. 88-96.
23. *Grittenden R.* A critical review. Prebiotics // In: Tannock G.W. edit. Probiotics.: Norfolk, England: - Horizon Scientific Press – 1999 - P. 141-156.
24. *Kidd P.M.* Phosphatidylcholine: a superior protectant against liver damage // J. Alt. Med. Rev. – 1996 - Vol. 7 - №4 - P. 258-274.
25. *Kidd P.M.* Phosphatidylcholine // J. Alt. Med. Rev. – 2002 - Vol. 7 - №2 - P. 150-154.
26. *Langley A., Mangas S.* Zinc: report of an international meeting 12-13 September 1996, Adelaide // National Environmental Health Forum Monographs. Metal Series, №2. Australia: - Department of Human Services – 1997 - 70 p.
27. *Maddrey W.S.* Branched chain amino acid in therapy in liver disease // J. of American College of Nutr. – 1985 - Vol. 4 - P. 639-650.
28. *Marshal A.W., Graul R.S., Morgan M.Y. et all.* Treatment of alcohol-related liver disease with thioctic acid: A six month randomized double-blind trial // J. Gut – 1982 - Vol. 23 - P. 1088-1093.
29. *Mato J.M., Corrales F., Ortiz P.* Impairment of methionine metabolism in liver disorders // Ed. Rodes J., Aroyi V./ Spain, Barcelona: - Doyma - 1992 - P. 368-373.
30. *Numazaki K.* Glycyrrhizin therapy for viral infection // J. African Biotech. – 2003 - Vol. 2 - №10 - P. 392-393.

31. *Ou P., Tristschler H.* Thiocctic (lipoic) acid: a therapeutic metal-chelating antioxidant // *J. Biochem. Pharm.* – 1995 - Vol. 50 - P. 123-126.
32. *Rotruck J.T., Pope A.L., Ganther H.E.* Selenium: biochemical role as a component of glutathione peroxidase // *J. Science* – 1973 - Vol. 179 - P. 588-590.
33. *Schuppan D., Jia J.-D., Brinkhaus B. et all.* Herbal products for liver disease: a therapeutic challenge for the new millennium // *J. Hepatology* – 1999 - Vol. 30 - №4 - P. 1099-1104.
34. *Scholich H., Murphy M.E., Sies H.* Antioxidant activity of dihydrolipoate against microsomal lipid peroxidation and its dependence on α -tocopherol // *J. Biochem. Biophys. Acta* – 1989 - Vol. 1001 - P. 256-261.
35. *Scott B., Aruoma O.* Lipoic acid as antioxidants: A critical evaluation // *J. Free Radicals Res. Commun.* – 1994 - Vol. 20 - P. 119-133.
36. *Stary F., Jindal S.* Oxidation of alpha-lipoic acid // *J. Organ. Chem.* – 1975 - Vol. 40 - P. 58-62.
37. *Suzuki Y., Tsuchiya M., Packer L.* Thiocctic acid and dihydrolipoic acid are novel antioxidants which interact with reactive oxygen species // *J. Free Radicals Res. Commun.* – 1991 - Vol. 15 - P. 225-263.
38. *Tamiya T., Inoue Y., Yanase M., et all.* Leucine stimulates the secretion of hepatocyte growth factor by hepatic stellate cells // *J. Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2002 - Vol. 297 - P. 1108-1111.
39. *Wilmore D.* Enteral and parenteral arginine supplementation to improve medical outcomes in hospitalized patients // *J. Nutr.* – 2004 – Vol. 134 - P. 2863S-2867S.
40. *Fibregum.* A bioactive natural soluble fibre from acacia // *Colloïd Natural International. Bulletin S30 /France, Rouen:* - D,R&D - October 1998 - 24 p.
41. *Thorne Research, Inc.* Silybum marianum // *J. Alt. Med. Rev.* – 1999 - Vol. 4 - №4 - P. 272-274.
42. *Thorne Research, Inc.* L-Arginine // *J. Alt. Med. Rev.* – 2005 - Vol. 10 - №2 - P. 139-147.
43. *Thorne Research, Inc.* Selenium // *J. Alt. Med. Rev.* – 2003 - Vol. 8 - №1 - P. 63-71.
44. *Thorne Research, Inc.* Quercetin // *J. Alt. Med. Rev.* – 1998 - Vol. 3 - №2 - P. 140-143.
45. *The World health report: 2004: changing history* // *Switzerland, Geneva:* - World Health Organization – 2004 – 170 p.