

DOI: 10.31082/1728-452X-2020-219-2220-9-10-44-51

УДК 616.36.002.02

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ВЧЕРАШНЕЕ ЛЕКАРСТВО (Обзор литературы)

Абай К. ЖАНГАБЫЛОВ¹, <https://orcid.org/0000-0002-0803-9802>,
 Бакытжан Р. БИМБЕТОВ², <https://orcid.org/0000-0001-8309-0897>,
 Нурлан Т. ДЖАЙНАКБАЕВ³, <https://orcid.org/0000-0002-0579-8109>,
 Карамят А. ЗОРДИНОВА⁴, <https://orcid.org/0000-0003-0381-4782>

¹Казахстанско-Российский медицинский университет, г. Алматы, Республика Казахстан,²РГП «Больница медицинского центра Управления делами Президента РК», г. Нур-Султан, Республика Казахстан,³Казахстанско-Российский медицинский университет, г. Алматы, Республика Казахстан,⁴Казахстанско-Российский медицинский университет, г. Алматы, Республика Казахстан

Жангабылов А.К.

Фосфолипиды (ФЛ) – липиды, которые не участвуют в накоплении запаса жировых отложений, играют важную роль и выполняют многочисленные функции, в том числе, как составная часть мембран клеток организма.

При этом течение последних нескольких десятилетий в клинике они в основном использовались как гепатопротекторные средства под названием «эссенциальные фосфолипиды» (ЭФЛ), будучи популярными, востребованными, хорошо продвигаемыми препаратами для лечения заболеваний печени.

Однако, несмотря на многолетнюю апробированность, имеющийся достаточный клинический опыт относительно их полезности, эффективности, безопасности, до сих пор ведутся актуальные дискуссии, где высказываются порой диаметрально-противоположные точки зрения: от полного неприятия ЭФЛ как лекарственного средства в итоге, до полного признания их рекламных текстов по представленным характеристикам поставщиков, производителей.

Цель исследования. Поиск и критический анализ современных источников литературы по теме работы с использованием принципов доказательной медицины.

Материал и методы. Проведен критический онлайн обзор источников литературы, выбранного для исследования направления, в базе данных Web of Science Thomson Reuters Springer Link и Pubmed, а также в исследовательских работах и online изданиях глубиной в 10 лет. Критерии включения: исследовательские работы, имеющие высокий индекс доказательности базы. Критерии исключения: источники литературы, не обладающие доказательными данными, работы низкого качества.

Результаты и обсуждение. В статье излагаются природная роль белков, липидов и функции цитолеммы внутриклеточных органоидов в восстановлении поврежденных мембран гепатоцитов – de-novo. Обосновывается очевидная бесполезность использования эссенциальных фосфолипидов в лечении заболеваний печени вообще, жирового гепатоза, в частности. Обозначена невозможность проникновения в клетки печени фосфолипидов в нативном виде и встраивания их в мембраны гепатоцитов. Поскольку они относятся к разным биологическим видам и имеют обоюдно закрытую генетическую систему.

Предпринятый нами литературный поиск по данной проблеме, аналитические, критические обзоры научной литературы также показали, что при приеме внутрь эссенциальные фосфолипиды имеют низкую биодоступность, поскольку фосфолипиды в составе хиломикрон поступают в первую очередь не в печень, а в лимфатическую систему, по которой транспортируются к жировой ткани организма, где накапливаются и метаболизируются.

При парентеральном введении ЭФЛ, распространяясь по кровяному руслу, могут накапливаться в других органах, системах, не достигая ткани печени. Например, в самом большом количестве ЭФЛ обычно находят в мембранах клеток нервной ткани и мозге.

Выводы. Эссенциальные фосфолипиды в виде препаратов соевого лецитина не могут заменить эндогенные «собственные» фосфолипиды человеческого организма в принципе.

Ключевые слова: эссенциальные фосфолипиды, мембраны печеночных клеток, гепатопротекторы.

Для цитирования: Жангабылов А.К., Бимбетов Б.Р., Джайнакбаев Н.Т., Зординова К.А. Современный взгляд на вчерашнее лекарство (обзор литературы) // Медицина (Алматы). – 2020. - №9-10 (219-220). - С. 44-51. DOI: 10.31082/1728-452X-2020-219-220-9-10-44-51

Контакты: Жангабылов Абай Кенжебаевич, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой внутренних болезней с курсом клинической фармакологии КРМУ, г. Алматы, e-mail: czhanak@mail.ru

Contacts: Abay K Zhanabaylov, Doctor of Medical Sciences, professor, Chief of Department of Inner Diseases with Clinical Pharmacology Course of KRMU, Almaty, e-mail: czhanak@mail.ru

Поступила 15.12.2020

Рецензент: Лигай Зоя Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой ОПВ КРМУ, г. Алматы**Т Ы Ж Ы Р Ы М****КЕШЕГІ ДӘРІГЕ ҚАЗІРГІ КӨЗҚАРАС**

Абай К. ЖАНГАБЫЛОВ¹, <https://orcid.org/0000-0002-0803-9802>,
 Бакытжан Р. БИМБЕТОВ², <https://orcid.org/0000-0001-8309-0897>,
 Нурлан Т. ЖАЙНАКБАЕВ³, <https://orcid.org/0000-0002-0579-8109>,
 Карамят А. ЗОРДИНОВА⁴, <https://orcid.org/0000-0003-0381-4782>

¹Қазақстан-Ресей медициналық университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы,
²«ҚР Президентінің Іс басқармасының Медициналық орталығының ауруханасы» ШЖҚ РМК,
 Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы,

³Қазақстан-Ресей медициналық университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы,
⁴Қазақстан-Ресей медициналық университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы

Фосфолипидтер – тұлғаның, дененің май қабаты қорының топтасуына, қалыңдауына, жиналуына қатыссыз липидтер тінінің бір тарамы. Олардың организмдегі міндетті қызметтері алуан түрлі, көпсалалы болғанмен, ең басты барысы ағза жасушаларының мембранасын түзу, құру процестеріне қатысу деп есептелген.

Осы бағытта соңғы бірнеше онжылдық көлемінде, бұл субстанция эссенциалдық фосфолипид деген атаумен гепатопротекторлық дәрі ретінде жиі пайдаланылды, кең тарады. Дегенмен, осы ЭФЛ препараттарының ұзақ жылдар бойы тәжірибелік тексеруден толық өткендігіне қарамастан, бауыр кеселдерінде олардың дәрілік қасиеттері, пайдасы, емдік мәні, әсері туралы қызу пікірталас, пікірсайыс әлі толастаған жоқ.

Мақсаты. Дәлелдемелі медицина көзқарасы тұрғысынан қазіргі кезең баспасөз жүйелеріне, тақырыптық, сындық ізденіс, әдеби шолу жасау.

Материал және әдістері. Таңдалынған ғылыми бағыт бойынша, сын тұрғысынан, соңғы 10 жылғы ақпарат көздеріне, online баспаларына, Web of Science Thomson Reuters Springer Link және Pubmed қор мәліметтеріне көлемді шолу жасалынды. Қосу (критерий) белгілері: жүргізілген зерттеу жұмыстарының, биік индекстік дәлелдемелі қорының болуы. Қоспау белгілері: зерттеу жұмыстарының биік индекстік дәлелдемелі қорының болмауы. Төменгі сапалы еңбектер.

Нәтижелері және талқылауы. Мақалада белоктардың, липидтердің табиғи маңыздылығы және фосфатидилхолиннің гепатопротекторлық препараттар құру жолының осы кезге дейінгі ең негізгі субстраты болғандығы баяндалған. Эссенциалдық фосфолипидтердің бауыр кеселдеріне түгелімен, бауырдың майлану кеселінде өзінше емдік дәрі ретінде пайдасыздығы дәлелденген. Фосфолипидтердің өзгермеген түрде бауыр жасушаларына өздігінен енуі, олардың мембраналарына жетіп зақымданған бөліктерін бітеуі, жабуы мүмкін емес деген пікір айтылған. Өйткені, олар әртүрлі биологиялық сәйкессіз генетикалық, өзара жабық жүйеге қатысты. Аналитикалық және сын тұрғысынан жасалынған тақырыптық шолу, фосфолипидтердің биосіңімділігі ішіп қабылдағанда төмен болатындығын дәлелдеді. Себебі, бұл жағдайда фосфолипидтер, хиломикрондар құрамымен бірге бірінші ретте лимфатикалық жүйеге еніп, май тініне жайылып сіңіріледі, метаболизацияланады, бауырға аз мөлшерде ғана жетеді. ЭФЛ ерітіндісін организмге парентералдық жолмен енгізгенде, бұл дәрі қан ағысымен, бауырға жетпей, басқа жүйелерде, ағзаларда жинақталып қалуы мүмкін. Мысалы, ЭФЛ-дің ең жоғарғы концентрациясы, денеге енудің қандай түрінде де, әдетте нерв тінінде және ми клеткаларынан табылады екен.

Қорытынды. Эссенциалдық фосфолипидтер, сояның лецитиндік препараттары ретінде қолданғанда, адам организмінің эндогендік «жекелік» фосфолипидтерін негізінде ауыстыра алмайды.

SUMMARY

CURRENT VIEW OF THE YESTERDAY'S MEDICINE (review)

Abay K ZHANGABYLOV¹, <https://orcid.org/0000-0002-0803-9802>,
 Bakytzhan R BIMBETOV², <https://orcid.org/0000-0001-8309-0897>,
 Nurlan T JAINAKBAYEV³, <https://orcid.org/0000-0002-0579-8109>,
 Karamyat A ZORDINOVA⁴, <https://orcid.org/0000-0003-0381-4782>

¹Kazakhstan-Russian Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan,

²«Hospital of the Medical Center» of the Department of Affairs President of the Republic of Kazakhstan, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan,

³Kazakhstan-Russian Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan,

⁴Kazakhstan-Russian Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan

Phospholipids (PL) – lipids that are not involved in accumulation of fatty deposits play a significant role and serve various functions. Firstly, as a component of cell membranes of all cells in the organism.

In clinical practice, for the past decades, phospholipids were primarily used as hepaprotective substances, going by the name of “essential phospholipids (EPL)”. Becoming a popular, demanded, well-promoted remedy for the treatment of liver diseases.

However, despite the many years of approbation, the existing and sufficient clinical experience, discussions regarding their benefits, effectiveness, safety and reliability are still underway and have brought up diametrically opposed views. From complete rejection of EPL as medicinal means, to full recognition of the advertised properties of EPL drugs based on the given manufacturer's descriptions.

For this reason, to clarify the issuing situation, we have conducted a literature search on the object of investigation.

Purpose of the study. Search and critical analysis of modern literature sources on the topic of work using the principles of evidence-based medicine.

Material and Methods. A critical online review of the literature sources chosen for the research has

been carried out in the Web of Science Thompson Reuters, Springer Link and Pubmed databases, as well as in research works and online articles 10 years deep. Inclusion criteria: research papers with a high index of evidence base. Exclusion criteria: literature sources with no evidence, low quality works.

Results and Discussion. The article outlines the natural role of proteins, lipids and the function of the cytolemma of intracellular organelles in the restoration of damaged membranes of hepatocytes - de novo. Substantiating the obvious uselessness of using essential phospholipids in the treatment of liver diseases in general, fatty hepatitis in particular. The inability of penetration into liver cells for phospholipids in their native form and their alignment in the hepatocyte membrane is indicated, since they belong to different biological species and have a mutually closed genetic system.

In the literature search undertaken by us on this issue, the analytical and critical review of scientific literature have also shown that when ingested, essential phospholipids have low bioavailability, as the phospholipids in the chylomicrons do not directly enter the liver, but first the lymphatic system through which they are transported to the adipose tissue of the organism, where they are accumulated and metabolized.

With parenteral administration, EPL spreading through the bloodstream can accumulate in other organs, systems, without reaching the liver tissue. For example, the largest amounts of EPL are usually found in the cell membranes of the nervous tissue and the brain.

Conclusion. Essential phospholipids in the form of soy lecithin products cannot replace the endogenous phospholipids of the human body - in principle.

Keywords: essential phospholipids, liver cell membranes, hepatoprotectors.

For reference: Zhangabylov AK, Bimbetov BR, Jainakbayev NT, Zordinova KA. Current view of the yesterday's medicine (review). *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2020;9-10(219-220):44-51. (In Russ.). DOI: 10.31082/1728-452X-2020-219-220-9-10-44-51

В настоящее время актуальным остается вопрос рациональной терапии заболеваний печени не-вирусной этиологии. Несмотря на наличие определенного немногочисленного спектра препаратов с доказанными эффективностью и безопасностью, большое количество врачебных назначений содержат так называемые «гепатопротекторы» и среди них доминируют «эссенциальные фосфолипиды». Фосфолипиды – липиды, которые не участвуют в накоплении запаса жировых отложений, играют важную роль и выполняют многочисленные функции, в том числе, как составная часть мембран клеток организма.

В клинической практике накопился большой опыт по применению ЭФЛ, много проведено исследований по эффективности, безопасности, но вместе с тем продолжаются научные дискуссии, где высказываются порой диаметрально-противоположные точки зрения: от полного неприятия ЭФЛ как лекарственного средства в итоге, и до полного признания их рекламных текстов по представленным характеристикам поставщиков, производителей.

Цель исследования – поиски критический анализ современных источников литературы по теме работы с использованием принципов доказательной медицины.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен критический онлайн обзор источников литературы, выбранного для исследования направления, в базе данных Web of Science Thomson Reuters Springer Link и Pubmed, а также в исследовательских работах и online изданиях глубиной в 10 лет. Критерии включения: исследовательские работы, имеющие высокий индекс доказательной базы. Критерии исключения: источники литературы, не обладающие доказательными данными, работы низкого качества.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Липиды, фосфолипиды

Липиды играют в клетке, в организме множество ролей и о некоторых из этих функций стало известно совсем недавно. У большинства организмов липиды – главная форма запасания энергии, а также компонент клеточных мембран.

С химической точки зрения фосфолипиды состоят из четырех частей глицерина, двух жирных кислот с длинной углеводородной цепью, фосфорной кислоты и особой для каждого фосфолипида группы, которую называют характеристической.

Соевые бобы являются оптимальным источником фосфолипидов. Основными фосфолипидами, содержащимися в соевом лецитине, являются фосфатидилхолин (19-21%), фосфатидиэтаноламин (8-20%) 6-инозитол, содержащие фосфатиды и фосфатилдисерин (5,9%). В этой среде фосфатидилхолин (ФХ) содержится в виде 1,2 дилинолеилфосфатидилхолина (1,2 dilinoleoylphosphatidylcholine, DLPC) и считается основным фармацевтическим субстратом для создания гепатопротекторных препаратов. Принципиальным отличием ФХ от обычных фосфолипидов является наличие в ней дополнительной природной молекулы альфа-линоленовой, олеиновой кислот, относящегося к семейству Омега-3.

Эссенциальные фосфолипиды – это природный фосфатидилхолин в виде DLPC, соевый лецитин (они синонимы). Считается, что использование термина «эссенциальные» правомерно только по отношению фосфолипидов, содержание природного 3-sn-фосфатидилхолина в которых колеблется от 73-79% до 92-96%. Название «эссенциальные фосфолипиды» зарегистрировано лишь производителями гепатопротекторов и самостоятельного клинического смысла не имеет. Рассуждая об эссенциальных

фосфолипидах как о гепатопротекторах, чаще всего имеют в виду высокоочищенный (92-96% фосфатидилхолина) экстракт семян соевых бобов. Данную концентрацию ФХ удается получить при переработке сырого соевого масла с использованием различных степеней и этапов очистки сырья, включая химическую обработку, обезжиривание, дальнейшую глубокую биоочистку от природных смесей, в том числе от минорных компонентов [1, 2, 3, 4, 5, 6].

Однако, здесь существует и другая опасность. Например, вследствие чрезмерно глубокой очистки лецитина (фосфатидилхолина), соответствующих различным этапам химической переработки и другим приемам очищения, делипидизации, могут быть нарушены стандартизируемые параметры фосфолипидов. Например, ФХ может потерять обе жирные кислоты, в таких случаях он становится другой субстанцией Альфа-GPC (холинаальфосцерат, глиатилин Церепро), физиологический прекурсор ацетилхолина-нейромедиатора или превратиться просто в эссенциальную пустышку [7].

Клеточные мембраны

(цитолемма, плазмолемма, цитоплазматическая мембрана)

Среди многочисленных моделей мембран, наиболее универсальной оказалась так называемая «жидкостно мозаичная» модель, которая постулирует наличие гидрофобно-гидрофильных взаимодействий не только между липидными молекулами, но и между липидами и белками. Наличие двойного липидного слоя в биологических мембранах было предсказано Даниэлли и Доусоном в 1930 г., когда еще не были получены соответствующие экспериментальные данные, что явилось образцовым примером научной синергии и интуитивной прозорливости ученых фундаменталистов. В настоящее время такое расположение липидов как в мембранах липосом, так и в биологических мембранах, подтверждено рентгеноструктурными данными.

Хотя, согласно новым моделям (Зингер-Никольсон), срединная область мембраны не является непрерывным липидным слоем, а состоит из субъединиц глобулярных белков или липопротеидов.

Каждый тип мембран содержит большое разнообразие белковых молекул, различающихся составом, молекулярной массой и расположением. Именно белковые молекулы придают мембране специфические функциональные свойства. Более детальный анализ состава липидов в разных мембранах выявляют также их клеточную, тканевую и строгую структурную специфичность [8, 9, 10, 6].

Мы до сих пор также придерживались положения, что мембраны гепатоцитов на 80% состоят из фосфолипидов, что послужило поводом для проведения интенсивной фосфолипидной терапии, при нарушении целостности мембран гепатоцитов – длительно, повторно, регулярно, перманентно – в высоких дозах.

Однако, это представление оказалось ошибочным. Согласно новым моделям фосфолипидов по методике дифференцированного центрифугирования, получены фракции разных мембран отдельно – поверхностных, митохондриальных, мембран эндоплазматической сети. Химический состав их оказался различным. Так, инертные миелиновые

мембраны нервного волокна, выполняющие главным образом роль изолятора, в своем составе имеют действительно 80% липидов. Более активные ядерные мембраны содержат – 35% липидов, митохондриальные – 30%, протоплазматические мембраны скелетных мышечных волокон – 15%, а мембраны печеночных клеток – имеют всего 10% фосфолипидов, так что преобладающим компонентом в них оказался белок, а не фосфолипиды [11].

Синтез, трансляция, транспорт белков, липидов

Эндоплазматический ретикулум (ЭПР), аппарат Гольджи

ЭПР – внутрисистемный органоид эукариотической клетки. Мембранные белки синтезируются в основном на рибосомах эндоплазматического ретикулума (шерховатого), которые и являются центрами, организаторами белкосинтезирующей системы. Биосинтез реализуется из аминокислот цитоплазмы по заданной матрице на основе генетической информации, представляемый матричной РНК (мРНК). Следовательно, рибосомы также обеспечивают уникальность каждого вида организмов за счет индивидуального образования для них специфических, собственных белков. Иначе, индивидуально каждому особи строго присущ личный, определенный состав и молекулярное строение как белков, так и липидов и углеводов. Стоит добавить, что в природе белки различаются по первичной структуре. При том, число первичных возможных структур – молекул белка, практически не ограничено.

Белки в дальнейшем претерпевают посттрансляционные модификации (созревание), что имеет место в разных участках аппарата Гольджи.

После всего, созревшие (модифицированные) белки переносятся везикулами в различные отделы клетки, лизосомы, цитоплазматическую мембрану или секреторные пузырьки. Эти транспортные процессы могут быть конститутивными, т.е. проходить постоянно или регуляторными, т.е. управляться химическими сигналами. Направленность процесса, в первую очередь, зависит от сигнальной последовательности синтезируемого белка.

В ЭПР (гладкий) происходит синтез и сборка липидов самих мембран, включая фосфолипидов и холестерина. Липопротеидная мембрана клеток, как таковая строится и растет за счет двух процессов: синтеза и встраивания липидов, синтеза и интеграции мембранных белков. Значит, важнейшей функцией ЭПР является миссия образования, построения и сборки клеточных мембран, которые идут непрерывно путем введения в них новых структурных частей, обновления компонентов. Следовательно, впоследствии для создания синтеза мембран, органелл и других структур, клетки организма нуждаются в постоянном притоке сложных питательных веществ, строительного материала – белков, жиров, углеводов, витаминов, биологически активных ингредиентов рациона, обеспечивающих их энергией и сырьем.

Таким образом, любая клетка другого биологического вида (пример, фосфолипиды) растений, животных, даже сходного индивида, при попадании в цитоплазму клетки другого организма проходит разные ступени пере-биосинтеза, созревания, модификаций и формирует присущую только этой особи структуру и строение. Поэтому и говорится, что липиды каждого организма, также как белки и

углеводы, имеют индивидуальный состав и строение [12, 13, 9, 14, 15, 16].

Несмотря на некоторые схожие характеристики животных и растительных клеток как эукариотических, они также имеют множество различий.

Размер клетки животных, как правило, меньше, чем растительных и колеблется от 10 до 30 мкм в длину, а клеток растений от 10 до 100 мкм. Клетки животных имеют округлые или неправильные формы. Растительные клетки обычно имеют форму прямоугольника или куба. У клеток животных нет клеточной стенки, а у растительных есть [17].

Клетки высших организмов (животные) содержат большое число различных мембранных структур. Они отличаются от растительных составом липидов, белков, их расположением и по проявлению асимметрии.

Растительный фосфолипид (соевый лецитин) в виде DLPC, основного гепатопротектора по отношению к человеческому организму является генетически чужеродным веществом, который при введении во внутреннюю среду способен инициировать на себя иммунный ответ в виде продукции антител и/или иммунных Т-лимфоцитов. По чужеродности он является ксеногенным (гетерологичным) – антигеном другого биологического вида, исходя из чего обладающий наибольшей чужеродностью [18, 17, 19,3].

Отсюда следует, что, непосредственное проникновение растительных фосфолипидов (ФЛ) в клетки печени и прямое встраивание их, в неизменном виде в поврежденные мембраны гепатоцитов исключается в принципе. Нативный ЭФЛ в восстановлении гепатоцитов не участвуют, они туда не попадают, бреши, пробелов, пазлов не закрывают.

Соответственно, в дальнейшем для создания, синтеза мембран, органелл и других структур, клетки организма нуждаются в постоянном притоке сложных питательных веществ, строительного материала – белков, жиров, углеводов, витаминов, биологически активных ингредиентов рациона – обеспечивающих их энергией и сырьем [11, 20].

Гепатопротекторы эссенциальные, режим дозирования

Количество введенного в организм лекарственного вещества является одним из важных факторов, определяющих скорость, характер, силу и продолжительность действия лекарства. Основной целью лекарственной терапии при этом, является обеспечение в организме терапевтического уровня лекарства, используя стандартную разовую, суточную, курсовую – режимов дозирования каждого лекарства.

Стандартная разовая доза препаратов Эссенциальных фосфолипидов составляет 300 мг (одна капсула), суточная - по 2 капсулы x 3 раза, для взрослых в сумме 1800 мг внутривенно назначаются по 5-20 мл (1-4 ампулы) в сутки в течение 10-12 дней. Препарат может быть назначен в высоких дозах -4,5 гв день (15 капсул) и крайне высоких дозах - 6 гв сутки (20 капсул). Курс лечения как минимум 3 месяца. При необходимости курс лечения может быть продлен или повторен до 12 месяцев, до двух лет. Продолжительность приема не ограничена. Случаев передозировки не зарегистрировано. Большинство пациентов переносят дозы в объеме 40 граммов фосфатилдлхолина в сутки

без побочных эффектов. В целом, одобряется длительное применение препаратов ЭФЛ в больших дозах, повторными курсами перманентно [18, 20,21,22,23, 24, 25,26, 27].

Суточная потребность человека в фосфолипидах до 5 грамм. В условиях адекватного питания, организм в составе дневного рациона может получить до 5-10 г ЭФЛ. При этом, основными источниками фосфолипидов являются обычные ежедневно нами употребляемые продукты как яйца – 4%, птица и рыба – 3%, растительные масла – 2%, бобовые, сыры, мясо, картофель, сливочное масло, хлеб – 1%. Следовательно, дефицита ЭФЛ в нутриентном составе привычного суточного пищевого рациона человека мы не обнаруживаем. Поэтому возможные изменения в потребностях эссенциальных фосфолипидов, по разным причинам, могут быть решены корректирующими диетами, адекватным, сбалансированным питанием, в отдельных случаях индивидуализацией рациона (персоны, пациента) на определенный срок, что естественно, физиологично. Остается лишь добавить: сейчас установлено, что фосфатидилхолин синтезируется и в самом организме в нужном ему количестве постоянно, эволюционно, стабильно.

Если учесть эти сведения и данные, отмеченные выше, что мембраны гепатоцитов содержит всего 10% фосфолипидов, чрезмерное наспигование организма в течение 3 месяцев, далее 6 месяцев, года, двух лет большими дозами эссенциальных фосфолипидов (соевые) при любой патологии печени совершенно нецелесообразно, нежелательно, не полезно [28, 29,30,31, 32].

Вообще менее ясен вопрос о безопасности длительной терапии, если заметить, что ни один лекарственный препарат не является абсолютно безопасным и безвредным. *«Все – яд, все – лекарство; то и другое определяет доза»,- говорил еще Paracelsus von Hohenheim, алхимик эпохи Возрождения.*

Прежде всего – это уже обеспеченный, пятидесяти процентный нон-комплеанс, что научно доказанный факт [14]. Установлено также, что повышение в крови веществ, на которые распадаются фосфолипиды, являются предвестниками атеросклероза у большой выборки людей. Маркер этого процесса обозначается как триметиламиноксид (ТМАО), [33]. Исследования показывают, что повышение уровня ТМАО в сыворотке крови связано с системным воспалением, эндотелиальной дисфункцией и повышенным риском развития атеросклероза и прочих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), инсульта. Точный механизм влияния ТМАО на здоровье остается невыясненным, но уровень содержания триметиламиноксида в крови и плазме считается важным маркером для определения риска развития ССЗ, особенно у пациентов с сахарным диабетом и хронической болезнью почек.

При любых обстоятельствах, длительный прием ЭФЛ (от 3 мес.) в больших дозах, может таить в себе опасность развития других, более тяжелых заболеваний.

Фосфолипиды – один из популярных гепатопротекторов в просторах СНГ. Занимают лидирующие позиции по продажам среди гепатопротекторов. Удачно придуманная торговая марка, хорошо раскрученная формула – это прибыльный бизнес также усиленно рекламируемый произво-

дителями, коммерческими «писателями», литературными «неграми» фармацевтических компаний. В клинической практике эссенциальные фосфолипиды в качестве гепатопротекторов используются уже более 50 лет и относятся к числу часто назначаемых лекарств. Однако, за этот долгий период не были доказаны их эффективность при заболеваниях печени. В первую очередь, не успех был, по-видимому связан с фармакологической необоснованностью данного класса лекарственных средств. ФЛ при поступлении в организм в основном метаболизируются в жировой ткани, там они и оседают. Часть фосфолипидов активно усваиваются клетками нервной системы, вовсе не печенью. ФЛ фактически как лекарство-гепатопротектор не достигает своей цели, имеют при этом низкую биодоступность. В итоге, в настоящее время, на сегодняшний день фосфолипиды, так называемые эссенциальные фосфолипиды оцениваются как препараты, имеющий сомнительный эффект [34, 35, 36, 37].

Эссенциальные фосфолипиды официально входят в список гепатопротекторов, не эффективность которых доказана. Фармуларный комитет РАМН называет ЭФЛ одним из популярных, но «неработающих» лекарств, которые не имеют доказательств эффективности. Установлено также, что при вирусных гепатитах острого и хронического характера, ЭФЛ противопоказаны, потому что они могут уменьшать секрецию желчи и способствовать разрушению структуры клетки. Чарльз Либер (США) проводил испытания высокой степени доказательности и в итоге выяснил, что фосфолипиды предотвращают фиброз печени из-за алкоголя с тем же эффектом, что и плацебо. Авторы заключили: ежедневные назначения ЭФЛ на протяжении 24 месяцев в дозе 4,5 г не имеет влияния на течение фиброза. С 2003 года ЭФЛ не применяются ни в США, ни в государствах Евросоюза. На мировом рынке они продаются исключительно в качестве биологически активных добавок [38, 39, 4,6].

Однако, в реальной жизни, в финансируемых производителями исследованиях, препараты ЭФЛ в просторах СНГ до сих пор продолжают творить настоящие «чудеса». На фоне лечения фосфолипидами отдельные авторы получают сплошные улучшения состояния пациентов. Якобы происходят позитивные сдвиги во всех стандартных биохимических показателях; будто бы ускоряются процессы регенерации; стабилизируются клеточные мембраны, тормозятся процессы окисления липидов, подавляется синтез коллагена в печени, восстанавливаются печеночные клетки и многое другое. Так, оплаченные фармацевтическими компаниями исследования, обеспечивают положительные результаты и материализуют воображаемые представления заказчиков, спонсоров в действительность – бескомпромиссно. В результате получаем потрясающий эффект плацебо вместе с эффектом Проплаты. Ничего удивительного в том, что фиктивное лекарство побеждает фиктивную болезнь [34].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Жангабылов А.К. Саумал, кумыс – лечебные свойства. - LAP Lambert academic Publishing RU. – 17 Meldrum Street, Beau Bassin 715046 Mauritius, 2018. - 154 p.

В целом, существует и такого рода представления, что по отличительным свойствам ЭФЛ не является фармацевтическим препаратом, их также нельзя отнести к БАД, поскольку по составу, компонентам ничем особенным они не могут дополнить наш повседневный рацион.

ВЫВОДЫ

1) В погоне за высокоочищенным ФХ вероятно потеря обеих жирных кислот и превращение фосфолипидов в бесполезную эссенциальную пустышку вследствие различных степеней очистки соевого сырья, химической обработки, глубокой биоочистки, делипидизации, что может привести к разрушению ненасыщенных связей и, тем самым, к утрате нативной, физиологической активности ФЛ;

2) На фоне представленной информации, материалов обзора, утверждений многих авторов, что растительные фосфолипиды, поступающие в живой организм в виде препаратов в неизменном виде могут проникнуть в клетки печени и внедряться в их мембраны и оказывать лечебный эффект – не обоснованны, голословны;

3) Неприемлемыми, абсурдными являются такие весьма распространенные понятия, что препараты ЭФЛ идеально сочетаются с эндогенными фосфолипидами по химической структуре, они легко заменяемые;

4) Использование ЭФЛ при патологии печени длительно в больших дозах, регулярно не только бесполезно, но и вредно. Это негативно влияет на нагруженную печень, которая будет их переваривать в составе пищевого комка, а не «встраивать» в мембраны клеток;

5) По нынешним сведениям, мембраны печеночных клеток содержат всего 10% фосфолипидов, а не 80%, как мы ошибочно полагали раньше. Эти данные сегодня существенно меняют тактику лечения цитолитического синдрома, поскольку преобладающим компонентом мембран цитолемм оказался белок, а вовсе не фосфолипиды.

Прозрачность исследования

Исследования не имело спонсорской поддержки.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Окончательная версия рукописи была одобрена авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

Вклад авторов

Авторами статьи сформулирована концепция и дизайн исследования, проведена работа по поиску доказательной литературы, тщательному анализу и интерпретации данных. Первичное написание статьи и ее переработка выполнены в полном объеме авторами. Окончательная версия статьи утверждена и согласована авторами для печати. Каждый автор внес реальный существенный вклад в выполнение исследования и подготовку работы к публикации.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

1 Zhangabylov AK. *Saumal, kumys – lechebnye svoistva* [Saumal, koumiss - medicinal properties]. LAP Lambert academic Publishing RU. – 17 Meldrum Street, Beau Bassin 715046 Mauritius; 2018. 154 p.

- 2 Bimbetov B., Zhangabylov A., Aitbaeva C. et al. Mare's milk: Therapeutic and dietary properties // *Bulletin of National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan*. – 2019. – Vol. 3 (379). – P. 52-58. DOI: 10.32014/2019.2518-1467.68
- 3 Кучерявый Ю.А., Морозов С.В. Гепатопротекторы: рациональные аспекты применения. Учебное пособие для врачей. – М.: Форте Принт, 2012. – 36 с. ISBN 978-5-905757-24-2
- 4 Graham D.Y., Dore M.P. Helicobacter pylori therapy: a paradigm shift // *Expert Rev Anti Infect Ther*. – 2016. – Vol. 14 (6). – P. 577-85. DOI: 10.1080/14787210.2016.1178065
- 5 Никольский Б.П. (ред.) Справочник химика, том 1, 2-е изд. – М.: Химия, 1996. – 1072 с.
- 6 Топчий Н.В., Топорков А.А. Болезни органов пищеварения // *РМЖ*. – 2012. – №35. – 1710 с.
- 7 Wikimedia Foundation // Inc. Alpha GPC (глиатилин). <https://ru.wikipedia.org/wiki/Alpha-GPC>
- 8 Кузнецов В.И., Моррисон В.В., Лиско О.Б. Липиды в структуре и функционировании биохимических мембран // *Саратовский научно-практический журнал*. – 2014. – Т. 10, №2. – С. 262-266
- 9 Давыдов А.С. Биология и квантовая механика. Глава III. Белки и их биологические функции. Глава IV. Клеточные мембраны. – Киев: Наук, думка, 1979 – 296 с.
- 10 Антонов В.Ф. Биофизика мембран // *Соровский образовательный журнал*. – 1996. – №6. – С. 4-12
- 11 Трошин А.С., Трошина В.П. Физиология клетки. – М.: Просвещение, 1979. – 118 с.
- 12 Мухомедзянова С.В., Пивоваров Ю.Н., Баданова О.В. и др. Липиды биохимических мембран в норме и патологии (обзор литературы) // *Acta Biomedica Scientifica*. – 2017. – Т. 2, №5, Часть 1. – С. 43-49. DOI: 10.12737/article_59e8bcd3d6fcb1.49315019
- 13 Lombard J., López-García P., Moreira D. The early evolution of lipid membranes and the three domains of life // *Nat Rev Microbiol*. – 2012 Jun 11. – Vol. 10 (7). – P. 507-15. DOI: 10.1038/nrmicro2815
- 14 Геннис Р. Биомембраны: Молекулярная структура и функция. – Пер. с англ. – М.: Мир, 1997. – 624 с.
- 15 Эндоплазматический ретикулум (ЭПР), функции. Функции агранулярного эндоплазматического ретикулума. Функции гранулярного эндоплазматического ретикулума. <https://ru.wikipedia.org/wiki>
- 16 Каныков В.И., Стрекаловская А.Д., Санеева Т.А. Белки, липиды: Учебное пособие. – Оренбург: Оренбургский государственный университет, 2012. – 122 с.
- 17 Растительные клетки. <https://ru.wikipedia.org/wiki>
- 18 Дзяк Г.В., Дроздов А.Л., Шульга С.М. Современные представления о биологических свойствах лецитина (лекция для врачей) // *Лекції для практикуючих лікарів*. – 2010. – Т. 15, № 2. – С. 123-135
- 19 Билич Г.Л. Биология. В 4 томах. – М.: Издательство Оникс. – 2019. – 864 с.
- 20 Матвеев А.В. Гепатопротекторы. Анализ международных исследований по препаратам группы лекарств для печени. – Симферополь: Ариал, 2013. – 384 с. ISBN 978-617-648-199-7
- 21 Гундерман К.Й. Эссенциальные фосфолипиды – эссенциальная терапия при неалкогольной жировой болезни печени // *Медицина (Алматы)*. – 2017. – №10 (184). – С. 102-104
- 22 Циммерман Я.С., Вологжанина Л.Г. Приверженность больных к соблюдению врачебных рекомендации как действенный фактор повышения эффективности лечения // *Клиническая медицина*. – 2015. – Т. 93, № 3. – С. 5-13
- 23 Нерсесов А.В., Жанкалова З.М., Раисова А.М. и др. Характеристика амбулаторных пациентов с заболеваниями печени получающих Эссенциале® форте Н в качестве дополнения к стандартной терапии в условиях реальной практики (результаты многоцентрового исследования REPAIR) // *Медицина (Алматы)*. – 2017. – №9 (183). – С. 129-143
- 24 Борисова И.В., Пальгова Л.К., Тарасова М.А. Применение эссенциальных фосфолипидов в лечении лекарственных
- 2 Bimbetov B, Zhangabylov A, Aitbaeva C, et al. Mare's milk: Therapeutic and dietary properties. *Bulletin of National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan*. 2019;3(379): 52-58. DOI: 10.32014/2019.2518-1467.68
- 3 Kucheryavyy YuA, Morozov SV. *Gepatoprotektory: ratsionalnye aspekty primeneniia. Uchebnoe posobie dlia vrachei* [Hepatoprotectors: rational aspects of their use. A textbook for doctors]. M.: Forte Print; 2012. 36 p. ISBN 978-5-905757-24-2
- 4 Graham DY, Dore MP. Helicobacter pylori therapy: a paradigm shift. *Expert Rev AntiInfect Ther*. 2016;14(6):577-85. DOI:10.1080/14787210.2016.1178065
- 5 Nikolsky BP. (ed.) *Spravochnik khimika, tom 1, 2-e izd.* [The Chemist's Handbook, Vol. 1, 2nd ed.] M.: Chemistry; 1996. 1072 p.
- 6 Topchiiy NV, Toporkov AA. Diseases of the digestive system. *RMZh = RMZh*. 2012;35:1710 (In Russ.)
- 7 Wikimedia Foundation. Inc. Alpha GPC (gliatilin). Available from: <https://ru.wikipedia.org/wiki/Alpha-GPC>
- 8 Kuznetsov VI, Morrison VV, Lisko OB. Lipids in the structure and functioning of biochemical membranes (review). *Caratovskii nauchno-prakticheskii zhurnal = Saratov Scientific and Practical Journal*. 2014;10(2): 262-266 (In Russ.)
- 9 Davydov AS. *Biologiia i kvantovaia mekhanika. Glava III. Belki i ikh biologicheskie funktsii. Glava IV. Kletochnye membrany* [Biology and Quantum Mechanics. Chapter III. Proteins and their biological functions. Chapter IV. Cell membranes]. Kiev: Nauk, Dumka; 1979. 296 p.
- 10 Antonov VF. Biophysics of membranes. *Sorovskii obrazovatelnyi zhurna = Sorovsk Educational Journal*. 1996;6: 4-12 (In Russ.)
- 11 Troshin AS, Troshina VP. *Fiziologiia kletki* [Cell Physiology]. M.: "Education"; 1979. 118 p.
- 12 Mukhomedzyanova SV, Pivovarov YuI, Bogdanova OV, Dmitrieva LA, Shulunov AA. Biological membrane lipids in norm and pathology (literature review). *Acta Biomedica Scientifica*. 2017;2(5)1:43-49 (In Russ.) DOI: 10.12737/article_59e8bcd3d6fcb1.49315019
- 13 Lombard J, López-García P, Moreira D. The early evolution of lipid membranes and the three domains of life. *Nat Rev Microbiol*. 2012 Jun 11;10(7):507-15. DOI:10.1038/nrmicro2815
- 14 Gennis R. *Biomembrany: Molekuliarnaia struktura i funktsiia. Per. s angl.* [Biomembranes: Molecular structure and function]. M.: World; 1997. 624 p.
- 15 *Endoplazmaticheskii retikulum (EPR), funktsii. Funktsii agranuliarnogo endoplazmaticheskogo retikuluma. Funktsii granuliarnogo endoplazmaticheskogo retikuluma.* [Endoplasmic reticulum (ER), functions. Functions of the agranular endoplasmic reticulum. Functions of the granular endoplasmic reticulum]. Available from: <https://ru.wikipedia.org/wiki>
- 16 Kanyukov VI, Strekalovskaya AD, Saneeva TA. *Belki, lipidy: Uchebnoe posobie* [Proteins, lipids]. Orenburg: Orenburg State University; 2012. 122 p.
- 17 Plant cells. Materials from Wikipedia. Available from: <https://ru.wikipedia.org/wiki>
- 18 Zyak GV, Drozdov AL, Shulga SM. Modern understanding of the biological properties of lecithin (lecture for doctors). *Lektsii dlia praktikuushchikh vrachei = Lectures for Practicing Doctors*. 2010;15(2):123-135 (In Russ.)
- 19 Bilich G.L. *Biologiia. V 4 tomakh* [Biology. In 4 volumes]. – M.: Oniks Publishing House; 2019. 864 p.
- 20 Matveev AV. *Gepatoprotektory. Analiz mezhdunarodnykh issledovaniy po preparatam gruppy lekarstv dlia pecheni* [Hepatoprotectors. Analysis of international studies on drugs in the group of drugs for the liver]. Simferopol, IG "ARIAL"; 2013. 384 c. ISBN 978-617-648-199-7
- 21 Gunderman KY. Essential phospholipids - essential therapy for non-alcoholic fatty liver disease. *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2017;10(184):102-104 (In Russ.)
- 22 Zimmerman YS, Vologzhanina LG. Patient adherence to

поражений печени при беременности // Журнал акушерства и женских болезней. - 2017. – Т. 66, №2. – С.14-23

25 Василенко И.А., Долгова Г.В., Сорокоумова Г.М. и др. Сравнительное изучение гепатопротекторных препаратов Эссенциале форте Н, Фосфоглив, Эссливер форте // РМЖ. - 2013. - № 13. - С. 681-684

26 Маев И.В., Дичева Д.Т., Лебедева Е.Г. и др. Роль эссенциальных фосфолипидов в современных схемах лечения неалкогольного стеатогепатита // Consilium Medicum (приложение). - 2011. - № 1. - С. 34-37

27 Опарин А.Г., Лаврова Н.В., Благовещенская А.В. Гепатопротекторы: тактика клинического применения // Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини. – 2016. - № 1. - С. 75-81. DOI: 10.15407/internalmed2016.01.075

28 Денисеня Г. Эссливер Форте: бережная защита // Новая аптека. - 2012. - № 5. - С. 138–139

29 Ушкалова Е.А. Место эссенциальных фосфолипидов в современной медицине // Фарматека. – 2003. - №10. - С. 10-15

30 Мехтиев С.Н., Оковитый С.В. Принципы выбора гепатопротекторов // Лечащий врач. – 2016. - № 8. - С. 31

31 Беловол А.Н., Князькова И.И. Клиническая фармакология гепатопротекторов // Лікі України. MedicineofUkraine. – 2019. - № 5-6 (231-232). - С.18-24

32 Мерешинский М.Ф., Черкасова Л.С. Основы клинической биохимии. – М.: Медцина, 1965. - 360 с.

33 Wang Z., Klipfell E., Brian J.B. et. al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease // Nature. - 2011. – Vol. 472 (7341). - P. 57-63. DOI: 10.1038/nature09922

34 Голдакр Бен. Вся правда о лекарствах. Мировой заговор фармкомпаний. – М.: РИПОЛ классик, 2016. - 576 с. ISBN 978-5-519-65221-6

35 Семенова И.В., Понезева Ж.Б. Современные принципы терапии хронических гепатитов различной этиологии // Архив внутренней медицины. – 2015. - №6. – С. 34-42. DOI: 10.20514/2226-6704-2015-0-6-14-20

36 Бусалаева Е.И., Тарасова Л.В., Матвеева Т.С. Гепатопротекторы в клинической практике, алгоритм выбора // Здравоохранение Чувашии. – 2015. - № 2. - С.18-21

37 Суханов Д.С., Оковитый С.В., Петров А.Ю., Романцов М.Г. Гепатотропные средства: современное состояние проблемы // Терапевтический архив. – 2012. – Т. 81, №2. - С. 62-68

38 Lieber C.S., Weiss D.G., Groszmann R. et al. Veterans Affairs Cooperative Study of polyenylphosphatidylcholine in alcoholic liver disease: effects on drinking behavior by nurse/physician teams // Alcohol Clin Exp Res. – 2003 Nov. – Vol. 27 (11). – P. 1757-64. DOI: 10.1097/01.ALC.0000093744.12232.34

39 Lieber C.S., Weiss D.G., Groszmann R. et al. II. Veterans Affairs Cooperative Study of polyenylphosphatidylcholine in alcoholic liver disease // Alcohol Clin Exp Res. – 2003 Nov. – Vol. 27 (11). – P. 1765-72. DOI: 10.1097/01.ALC.0000093743.03049.80

40 Бимбетов Б.Р., Жангабылов А.К., Айтбаева С.Е. О качественном составе сублимированного кобыльего молока // Медицина (Алматы) – 2019. - №6 (204) – С. 23-28. DOI: 10.31082/1728-452X-2019-204-6-23-28

adherence to medical recommendations as an effective factor in increasing the effectiveness of treatment. *Clinicalmedicine*. 2015; 93(3):5-13 (In Russ.)

23 Nersesov AV, Zhankalova ZM, Raisova AM, et al. Characterization of outpatients suffering from liver conditions (Chronic viral hepatitis, hepatic steatosis, hepatic disease related to diabetes/obesity) managed under real life conditions and receiving a treatment with Essentiale® as adjunctive treatment to standard care (the results of multicenter study REPAIR. *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2017; 9(183):12-143 (In Russ.)

24 Borisova IV, Palgova LK, Tarasova MA. The use of essential phospholipids in the treatment of medicinal liver damage during pregnancy. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei = Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2017; 66(2):14-23 (In Russ.)

25 Vasilenko IA, Dolgova GV, Sorokoumova GM, et al. Comparative study of hepatoprotective drugs Essentiale forte N, Phosphogliv, Essliver forte. *RMZh = RMJ*. 2013;13:681-684 (In Russ.)

26 Maev IV, Dicheva DT, Lebedeva EG, et al. The role of essential phospholipids in modern treatment regimens for non-alcoholic steatohepatitis. *Consilium Medicum (prilozhenie) = Consilium Medicum (appendix)*. 2011;1:34-37 (In Russ.)

27 Oparin AG, Lavrova NV, Blagoveshchenskaya AV. Hepatoprotectors: tactics of clinical trials. *Skhidnoevropeiskii zhurnal vnutrishnoi ta simeinoi meditsini = The East Europe Journal of Internal and Family Medicine*. 2016;1:75-81 (In Russ.). DOI: 10.15407/internalmed2016.01.075

28 Denisena G. Essliver Forte: careful protection. *Novaia apteka = New pharmacy*. 2012;5:138–139 (In Russ.)

29 Ushkalova E.A. The place of essential phospholipids in modern medicine. *Farmateka = Farmateka*. 2003;10:10-15 (In Russ.)

30 Mekhtiev SN, Okovityy SV. Principles of choosing hepatoprotectors. *Lechashchii vrach = Attending doctor*. 2016; 8:31 (In Russ.)

31 Belovol AN, Knyazkova II. Clinical pharmacology of hepatoprotectors. *Liki of Ukraine = Medicine of Ukraine*. 2019;5-6(231-232):18-24 (In Russ.)

32 Mereshinsky MF, Cherkasova LS. *Osnovy klinicheskoi biokhimii*. [Fundamentals of Clinical Biochemistry]. M.: Medicine; 1965. 360 p.

33 Wang Z, Klipfell E, Brian JB, et. al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature*. 2011; 472(7341): 57-63. DOI: 10.1038/nature09922

34 Goldacre Ben. *Vsia pravda o lekarstvakh. Mirovoi zagovor farmkompanii* [The whole truth about drugs. World conspiracy of pharmaceutical companies]. M.: RИPOL classic; 2016. 576 p. ISBN 978-5-519-65221-6

35 Semenova IV, Ponezheva ZhB. Actual principles of therapy chronic hepatitis of various etiologies. *Arkhiv vutrennei meditsiny = Archives of Internal Medicine*. 2015;6:34-42 (In Russ.). DOI: 10.20514/2226-6704-2015-0-6-14-20

36 Busalaeva EI, Tarasova LV, Matveeva TS. Hepatoprotectors in clinical practice. selection algorithm. *Zdravookhanenie Chuashii = Healthcare of Chuvashia*. 2015; 2:18-21 (In Russ.)

37 Sukhanov DS, Okovityy SV. Hepatoprotectors properties of the problem. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic Archive*. 2012; 81(2):62-68 (In Russ.)

38 Lieber CS, Weiss DG, Groszmann R, et al. Veterans Affairs Cooperative Study of polyenylphosphatidylcholine in alcoholic liver disease: effects on drinking behavior by nurse/physician teams. *Alcohol Clin Exp Res*. 2003 Nov;27(11):1757-64. DOI: 10.1097/01.ALC.0000093744.12232.34

39 Lieber CS, Weiss DG, Groszmann R, et al. II. Veterans Affairs Cooperative Study of polyenylphosphatidylcholine in alcoholic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res*. 2003 Nov; 27(11):1765-72. DOI: 10.1097/01.ALC.0000093743.03049.80

40 Bimbetov BR, Zhangabylov AK, Aitbaeva SA. The qualitative composition of sublimated mare's milk. *Medicine (Almaty)*. 2019; 6(204):23-28 (In Russ.). DOI: 10.31082/1728-452X-2019-204-6-23-28