

Е.Б. ГРИЩЕНКО, к.м.н., ЗАО «Группа компаний МЕДСИ», Москва

МЕСТО ФОСФОЛИПИДНЫХ ПРЕПАРАТОВ В СОВРЕМЕННОЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Патология печени различного генеза является широко распространенной причиной заболеваемости и смертности населения. Общее число поражений печени остается неизвестным, но, согласно данным эпидемиологических исследований, проводимых в различных регионах мира, оно велико.

Ключевые слова: заболевания печени, гепатопротекторы, фосфолипиды

Этиологическую роль в развитии подобных заболеваний могут играть разнообразные факторы, в т. ч. вирусы, токсические вещества, гормональные и метаболические нарушения, неправильное питание, хронические заболевания пищеварительной системы и др. Широко распространена неалкогольная жировая болезнь печени, протекающая как самостоятельное заболевание в рамках метаболического синдрома, так и развивающаяся на фоне нарушения обменных процессов, синдрома нарушенного всасывания, приема лекарственных препаратов, токсических поражений, обусловленных загрязнением окружающей среды, профессиональными и бытовыми вредностями.

Лечение и профилактика заболеваний печени становятся одной из наиболее актуальных проблем современной медицины. С этой целью используют лекарственные препараты различных фармакологических групп, т. н. гепатопротекторы, действие которых направлено на восстановление гомеостаза в печени, повышение устойчивости органа к действию патогенных факторов, нормализацию функциональной

■ Фосфолипиды по праву называют эссенциальными, что отображает их значение для организма как незаменимых факторов роста и развития, необходимых для функционирования всех без исключения клеток.

активности и стимуляцию репаративно-регенерационных процессов в печени. В основе большинства патогенетических механизмов поражения гепатоцитов тем или иным образом повреждаются мембранные структуры, что делает обоснованным применение средств, оказывающих восстанавливающее и регенерирующее действие на структуру и функции клеточных мембран, тормозящих деструкцию клеток. Такой направленностью действия обладают фосфолипидные препараты.

РОЛЬ ФОСФОЛИПИДОВ ДЛЯ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА

Фосфолипиды (ФЛ) относятся к классу высокоспециализированных липидов и представляют собой сложные эфиры глицерофосфорной кислоты. Фосфолипиды по праву называют эссенциальными, что отображает их значение для организма как незаменимых факторов роста и развития, необходимых для функционирования всех без исключения клеток. Фосфолипиды также являются структурными и функциональными компонентами поверхностного монослоя липопротеидов, сурфактантов плевры и альвеол легких, перикарда, суставов, желудочно-кишечного тракта и брюшины, вместе с холестерином и желчными кислотами они образуют смешанные мицеллы в желчном пузыре. Они являются источником вторичных мессенджеров в клеточной сигнализации, содержат фосфаты для клеточных процессов, включая образование АТФ, являются детерминантом агрегации эритроцитов и тромбоцитов и влияют на иммунологические процессы на клеточном уровне.

Основное назначение ФЛ в том, что они, наряду с холестерином, являются структурной основой клеточных мембран и мембран органелл. Нарушение функционирования биомембран может быть следствием развития патологических процессов. Согласно общепринятой в настоящее время жидкостно-мозаичной модели, структура биомембран представляет собой жидкокристаллический бимолекулярный слой липидов с гидрофобными группами снаружи и гидрофильными с внутренней стороны, в котором свободно движутся периферические и интегральные белки. Наиболее распространенные мембранные липиды относятся к классу фосфолипидов, двойной слой их стабилизируется молекулами холестерина, протеинами и гликолипидами. Значение липидного компонента в системе заключается в создании определенного гидрофобного матрикса для ферментов, а жидкое состояние самой мембраны придает ей динамичность. Если фермент лишится липидной фазы, он становится нестабильным, агрегирует и быстро теряет активность, зависящую в значительной мере от физико-химического состояния именно липидной фазы мембраны. Следовательно, вязкость липидного бимолекулярного слоя и состав липидов — важнейшие факторы, от которых зависит активность ферментов, встроенных в мембраны.

■ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ФОСФОЛИПИДНОГО СОСТАВА

Одним из важнейших механизмов регуляции фосфолипидного состава, а значит, и целостности структуры биологических мембран, является активация липолитических ферментов. Из них в клетках наиболее распространены фосфолипаза A1 и фосфолипаза A2. Предполагается также, что фосфолипазы участвуют в деградации мембран, обусловленной как гидролизом фосфолипидов, так и действием продуктов ферментативного гидролиза — жирных кислот и лизофосфолипидов. Продукты фосфолиполиза могут эффективно действовать сами по себе как вторичные мессенджеры. В настоящее время выяснена роль фосфатидов в процессах передачи информации: при соединении сигнальных молекул (нейромедиаторы, гормоны, иммуноглобулины) с рецепторами, которые расположены на внешней стороне мембраны, на ее внутренней поверхности катализируется образование под влиянием фосфолипазы C внутриклеточных посредников — инозитолтрифосфата и диацилглицерола. Таким образом в клетках регулируются процессы метаболизма и пролиферации. Путем эндоцитоза мембраны принимают активное участие в переносе макромолекул. Для нормального функционирования гепатоциты особенно нуждаются в фосфолипидах, поскольку в этих клетках постоянно происходит образование эндоплазматических везикул путем инвагинации плазмолеммы и их внутриклеточная миграция. В цитоплазме везикулы сливаются с другими мембранными структурами. Большинство эндоцитоплазматических везикул соединяются с лизосомами, которые содержат гидролитические ферменты. Макромолекулы в них расщепляются до аминокислот, олигосахаров и нуклеотидов и утилизируются в цитоплазме. Клеточные мембраны принимают участие в процессах экзоцитоза, с помощью которого клетка секретирует макромолекулы. Перечисленные функции клеточных мембран чрезвычайно важны, особенно для такого органа, как печень, в которой происходит множество биохимических реакций с образованием большого количества макромолекул, используемых другими органами и тканями.

Как уже говорилось ранее — независимо от происхождения, заболевания печени обычно сопровождаются повреждениями мембран клеток печени и органелл, что связано со снижением уровня фосфолипидов, изменением их состава и/или уменьшением текучести мембран.

Поэтому применение препаратов ФЛ как источников структурных элементов клеточных мембран патогенетически обосновано, что и получило подтверждение в многочисленных исследованиях. ФЛ при поступлении в организм в первую очередь встраиваются в клеточные структуры печени, а также незначительно в клеточные структуры других органов, таких как желудочно-кишечный тракт, селезенка, легкие, мышцы, почки и головной мозг [33, 34]. Известно, что фосфолипиды, содержащиеся в достаточно большом количестве в некоторых продуктах питания, не могут рассматриваться в качестве лечебных пищевых источников фосфолипидов, поскольку они содержат другие компоненты (холестерин,

масла, эфиры и пр.). Для обеспечения терапевтического эффекта в медицине применяется специально разработанная лекарственная субстанция ФЛ, получаемая из плодов сои (лецитин сои), очищенная от масел и нежелательных примесей, активным началом которой является полиненасыщенный фосфатидилхолин (ФХ). В этом состоит существенное отличие лекарственной субстанции ФЛ от фосфолипидов, содержащихся в живых организмах, где преобладают насыщенные или мононенасыщенные жирные кислоты (доля полиненасыщенного ФХ в них не превышает 1,3%). Именно

■ В настоящее время выяснена роль фосфатидов в процессах передачи информации: при соединении сигнальных молекул (нейромедиаторы, гормоны, иммуноглобулины) с рецепторами, которые расположены на внешней стороне мембраны, на ее внутренней поверхности катализируется образование под влиянием фосфолипазы C внутриклеточных посредников — инозитолтрифосфата и диацилглицерола.

полиненасыщенная форма ФЛ обеспечивает целый ряд фармакотерапевтических эффектов. В противоположность фосфатидилхолину, который имеет двухполярный заряд своей гидрофильной группы, некоторые его примесные компоненты обладают отрицательным зарядом или вовсе его не имеют при нейтральных значениях pH. Структурные различия приводят к различию в гидратации гидрофильных частей молекул. Различные минорные примеси лецитина, особенно лизофосфолипиды, способны влиять на стабильность эмульсий. Минорные компоненты лецитина не только влияют на технологию изготовления лекарственных препаратов, если они используются при их производстве, но и вызывают в ряде случаев нежелательные побочные явления. Так, например, соевый фосфатид частично трансформируется в лизолецитин и по мере накопления увеличивает свою токсичность. Вот почему так важно соблюдение технологий очистки лецитина.

■ КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫЕ ЭФФЕКТЫ ФЛ

Механизм действия ФЛ складывается из нескольких основных компонентов:

- мембранопротективное действие: поддержание нормальной текучести и репарации мембран гепатоцитов за счет восстановления их фосфолипидного состава путем встраивания экзогенных молекул фосфолипидов в поврежденные клеточные мембраны;
- антиоксидантный эффект: уменьшение окислительного стресса за счет предотвращения окисления липидов в гепатоцитах;
- подавление процессов воспаления и фиброобразования в паренхиме печени посредством уменьшения синте-

за провоспалительных цитокинов (ФНО-альфа и интерлейкин ИЛ-1-бета);

- защита митохондриальных и микросомальных ферментов от повреждения;
- усиление детоксикационного, экскреторного и обменного потенциала гепатоцитов;
- антифибротический эффект: препятствие развитию фиброза и ускорение его обратного развития за счет замедления синтеза коллагена, повышения активности коллагеназы, а также подавления трансформации звездчатых клеток печени в продуцирующие коллаген миофибробласты.

■ Центральное место в терапевтическом эффекте препаратов ФЛ отводится количественному содержанию в них активного вещества – ФХ, качеству очистки, наличию нежелательных примесей, от которых в конечном итоге зависит успех лечения. Терапевтические эффекты, характерные для ФЛ, были получены и при использовании препарата Резалют®.

■ КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФЛ С ПОЗИЦИЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

За последующие 50 лет, которые прошли с момента получения первой лекарственной формы ФЛ, накоплен значительный массив экспериментальных и клинических исследований, в которых изучены фармакологические свойства и терапевтические эффекты этой группы лекарственных средств. В медицинской литературе освещены результаты более 250 клинических исследований с участием более 14 000 пациентов по изучению эффективности и безопасности ФЛ с высоким уровнем доказательности. Большое внимание уделялось использованию ФЛ в педиатрии. Так, уже к 2000 г. 15 исследований были посвящены изучению эффективности и безопасности EPL у детей, в т. ч. новорожденных.

Хорошо изучена эффективность ФЛ у больных с хроническими вирусными гепатитами, показанная в многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, включавшем 32 центра из Германии, Австрии, Польши и Чехии [8]. В этом международном исследовании проводилось 24-недельное лечение интерфероном (три раза в неделю) пациентам, страдающим ХГ В (5 млн МЕ/сут) и ХГ С (3 млн МЕ/сут). В течение этого периода пациенты дополнительно получали или 1,8 г ФЛ, или плацебо. После этого 24-недельного периода лечение интерфероном было остановлено, но лечение ФЛ или плацебо продолжалось еще в течение 24 недель. После первых 24 недель 50 из 70 (71%) больных гепатитом С ответили на лечение интерфероном + ФЛ так же, как и 30 из 59 (51%) больных в контрольной группе. Разница между группами была значительной. После 48 недель в ФЛ-группе устойчи-

вый ответ наблюдался у 24 из 57 больных (42%), в плацебо-группе – у 13 из 41 пациентов (32%), из чего можно предположить, что у пациентов, получавших расширенное лечение (с ФЛ), был более длительный ответ на лечение интерфероном. Улучшение у пациентов в ФЛ-группе, страдающих от ХГ С и демонстрирующих устойчивое снижение, по меньшей мере на 50%, или полную нормализацию АЛТ, достигло статистически значимой величины (41 против 15% в группе плацебо).

Известно, что у 80% пациентов с хроническим гепатитом вирусного генеза развивается стеатоз печени. В связи с чем интересно исследование, зафиксировавшее уменьшение степени выраженности стеатоза после 6-месячного приема ФЛ пациентами с хроническим вирусным гепатитом С, у которых были установлены противопоказания к приему α -интерферона [26]. В 2005 г. G. Ни и соавт. был дан обзор 6 двойных слепых клинических исследований, проведенных в разных странах, у пациентов с хроническими активными гепатитами, из которых в 4 оценивалась клиническая эффективность, в 3 исследованиях – влияние приема ФЛ на гистологическую картину и в последних 3 – динамика биохимических маркеров поражения печени. Согласно результатам всех исследований была показана эффективность применения ФЛ с целью восстановления структурно-функциональной активности гепатоцитов.

В проведенном двойном слепом исследовании пациентов с хроническими гепатитами различного генеза только в группе, получавшей ФЛ, гистологически подтверждено статистически значимое улучшение по следующим показателям: внешний вид мембран гепатоцитов, очаговые некрозы, мобилизация клеток Купфера, тенденция к снижению баллонирования клеток печени [35].

Рандомизированные двойные слепые исследования были проведены с ФЛ при алкогольном повреждении печени. Наблюдение в течение 8 недель за пациентами, не снижавшими потребление алкоголя [36], показало значительное улучшение биохимических маркеров, таких как трансаминазы, билирубин и иммуноглобулины, при приеме ФЛ.

В связи с широкой распространенностью и важностью проблемы своевременного выявления и проведения адекватной терапии НАЖБП становятся ценными исследования, посвященные оценке эффективности ФЛ при данной патологии печени. В настоящее время опубликовано достаточно большое количество подобных исследований, в которые входят и простые открытые контролируемые, и двойные слепые исследования. Остановимся на некоторых из них. Еще в 1988 г. Было проведено рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с участием пациентов с жировым гепатозом, ассоциированным с сахарным диабетом. На фоне проводимой терапии с применением ФЛ отмечалось улучшение гистологической картины, уменьшение выраженности гепатомегалии [18].

Терапия ФЛ алкогольного стеатогепатита и НАЖБП в стадии стеатогепатита привела к достоверному снижению активности АЛТ, АСТ, ГГТ, билирубина и к улучшению гистологической картины, включая уменьшение элементов воспа-

ления и отсутствие прогрессирования фиброза при сравнении с контролем [19, 20].

В 2000–2004 гг. ряд авторов провел исследования среди пациентов с НАСГ, доказавшие, что длительный прием ФЛ приводит к стойкому улучшению функционального состояния печени со значимым снижением уровня трансаминаз [27], положительной динамикой гистологической картины [28], клинической симптоматики [29].

ЭЛ используют в качестве базисной терапии при радиационном синдроме, для лечения отравлений и интоксикаций, в т. ч. наркотическими агентами. Показания к применению ФЛ значительно расширились в последние годы. Они основаны на многолетнем опыте применения препарата в клинике и консенсусе специалистов. Согласно требованиям доказательной медицины, это низший, IV уровень доказательности, однако он правомочен в случае отсутствия специальных исследований в данной области. Так, ФЛ получили широкое применение для лечения токсикозов беременности, а также для профилактики нарушений функции печени у беременных женщин, особенно при ожирении, наличии сопутствующих заболеваний, многоплодной беременности и т. д. В последние годы ФЛ применяют и для лечения псориаза, в т. ч. в сочетании с PUVA-терапией. Их использование при псориазе основано на данных о важной роли нарушения активности печеночных ферментов в этиологии и патогенезе заболевания. При псориазической эритродермии добавление внутривенных

ЕPL к PUVA-терапии позволяет значительно снизить количество сеансов последней и добиться полного разрешения дерматоза

Исследования последних лет продемонстрировали положительный эффект ФЛ, направленный на коррекцию жирового обмена и окисления липопротеидов низкой плотности. Так, в клинических исследованиях получены положительные результаты использования ФЛ для уменьшения уровня гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии у больных сахарным диабетом. Обнадешивающие результаты были получены при применении ФЛ у больных с ишемической болезнью сердца на фоне инсулинозависимого сахарного диабета, а также у пациентов с ишемической болезнью сердца при некорректируемой диете [21–23]. Так, в 2000 г. D. Yin и L. Kong доказали эффективность ФЛ в терапии диабет-индуцированного гепатоза, улучшение на фоне стандартной диеты и антидиабетических препаратов было отмечено у 90,2%, получавших ФЛ, и только у 51% пациентов с плацебо. В группе ФЛ регистрировалась положительная динамика активности АЛТ и показателей липидного профиля [25]. А в двойном слепом рандомизированном исследовании было доказано положительное влияние ЭЛ на течение жирового гепатоза, подтвержденное данными КТ печени [24]. Это имеет важное практическое значение у пациентов кардиологического профиля (с атеросклерозом, метаболическим синдромом), поскольку большинство препаратов с непосредственно гипохолестеринемическим

Резалют®

фосфолипиды

современный гепатопротектор:

- 1 содержит полиненасыщенные фосфолипиды (76% фосфатидилхолина)
- 2 для сохранения свойств и повышения эффективности фосфолипидов препарат производится в специальных бескислородных условиях
- 3 для улучшения профиля безопасности при производстве не используются красители, стабилизаторы, ароматизаторы
- 4 для улучшения липидного обмена и снижения уровня холестерина содержит оптимизированный состав полиненасыщенных жирных кислот
- 5 производится в Германии в соответствии с Европейским стандартом GMP

Быстрое похудение
Нездоровое питание*
Лекарства
Алкоголь
Вирусы



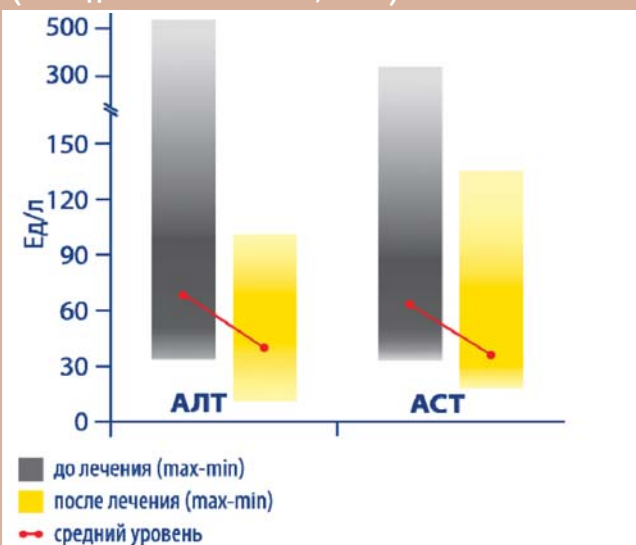
БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИН

**Помогает печени
утром, днем
и вечером!**

Подробная информация о препарате содержится в Инструкции по применению.
ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини» 123317, г. Москва, Пресненская набережная, д.10
БЦ «Башня на Набережной», блок Б
Рез. мод. утв. в печать 31.01.13 * фаст фуд



Рисунок 1. Динамика показателей печеночных проб у пациентов с жировой дистрофией печени на фоне приема препарата Резалют® (исследование Rezalut-01, 2010)



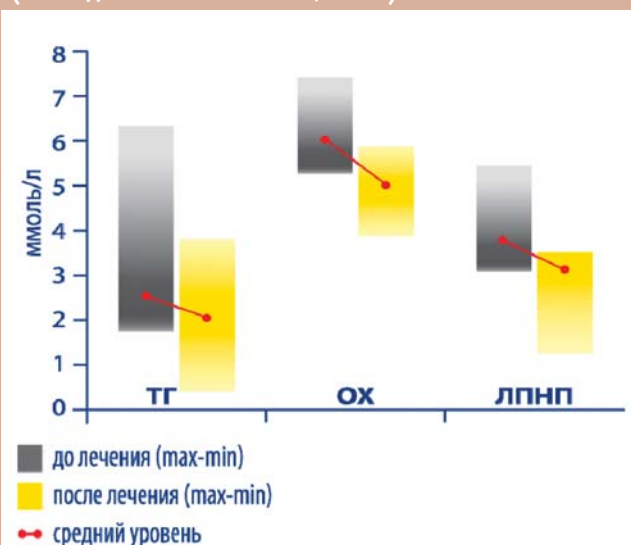
эффектом (например, статины) обладают гепатотоксичностью. Так, успешный результат приема ФЛ был отмечен при сочетании НАЖБП с метаболическим синдромом, при котором риск сердечно-сосудистых осложнений весьма высок, особенно у женщин в период менопаузы [38, 39].

Гепатопротекторное действие ФЛ явилось основанием эффективного применения препарата при лекарственных поражениях печени [30].

ФЛ обладают высоким профилем безопасности. Они хорошо переносятся больными и даже при продолжительном приеме редко вызывают побочные эффекты. Препараты ФЛ могут применяться также в детском и пожилом возрасте. Противопоказанием к применению может быть повышенная чувствительность к компонентам препарата. Из побочных эффектов в редких случаях отмечаются легкие неприятные ощущения в эпигастральной области, послабление стула.

На фармацевтическом рынке представлено достаточно много препаратов ФЛ. Следует отметить, что центральное место в терапевтическом эффекте препаратов ФЛ отводится количественному содержанию в них активного вещества – ФХ, качеству очистки, наличию нежелательных примесей, от которых в конечном итоге зависит успех лечения. Терапевтические эффекты, характерные для ФЛ, были получены и при использовании препарата Резалют®. Высокая эффективность препарата обусловлена особенностями его производства – Резалют® производится в бескислородных условиях в виде герметичных капсул. В состав препарата не входят красители, ароматизаторы или стабилизаторы, что совместно с особенностями производства позволяет предотвратить окисление фосфолипидов и обеспечить их эффективность. Этот препарат обладает не только антиоксидантным, цитопротективным и антифибротическим эффектами,

Рисунок 2. Динамика изменений липидного спектра у пациентов с жировой дистрофией печени на фоне приема препарата Резалют® (исследование Rezalut-01, 2010)

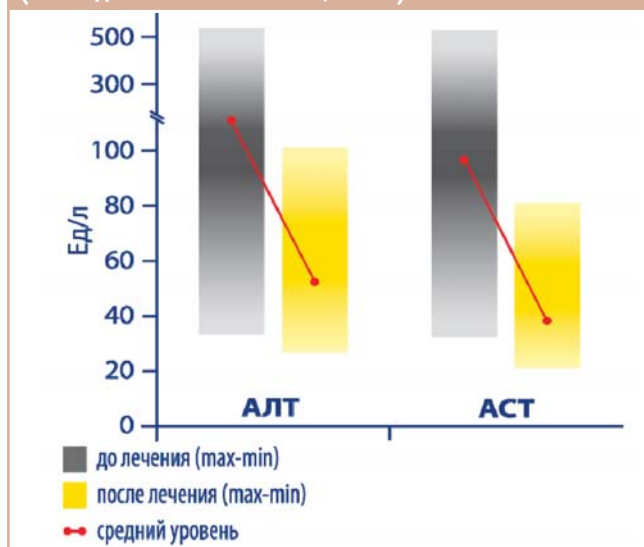


но и оказывает гиполипидемическое действие, что особенно важно для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Это важное свойство препарата Резалют® обусловлено его способностью повышать активность лецитин-холестерол-ацилтрансферазы (ЛХАТ), что приводит к повышению уровня ЛПВП, а активизация липопротеинлипазы приводит к снижению ЛПОНП.

Что и было подтверждено результатами национального мультицентрового проспективного открытого когортного исследования Rezalut-01, целью проведения которого была оценка изменений лабораторных показателей (липидный профиль, активность печеночных ферментов), состояния здоровья, профиля безопасности на фоне терапии препаратом Резалют®. Эффективность препарата оценивалась у 580 пациентов в течение 3 месяцев. В ходе исследования Резалют® продемонстрировал гепатопротективный, гиполипидемический эффекты. Было доказано, что после 3-месячного курса приема препарата отмечалось достоверное снижение активности трансаминаз, а также уровня триглицеридов и ЛПНП (рис. 1–4, $p < 0,001$). Отмечена хорошая переносимость препарата: нежелательных явлений на фоне приема зарегистрировано не было. Это расширяет область активного применения препарата и позволяет рекомендовать его пациентам с ИБС, метаболическим синдромом и НАЖБП для повышения эффективности гиполипидемической терапии и нивелирования гепатотоксического действия статинов.

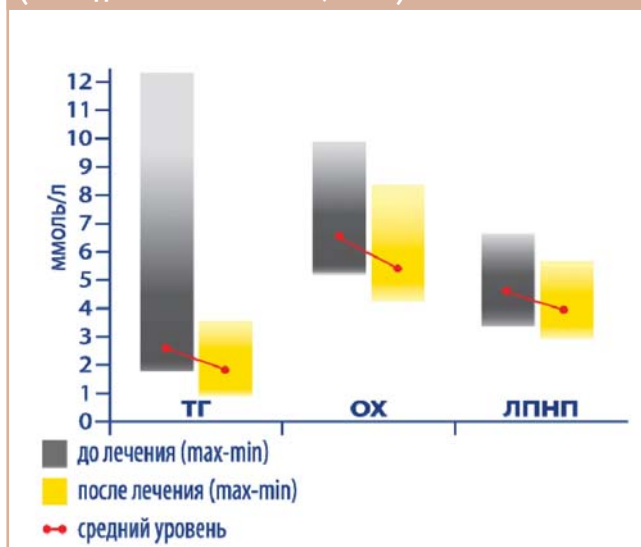
В заключение необходимо подчеркнуть, что ФЛ как лекарственное средство обоснованно завоевали признание в медицинской практике. История их применения представляет собой научно-доказательный медицинский подход к терапии заболеваний печени, предотвращая и восстанавливая повреждения мембран гепатоцитов. В соответствии с

Рисунок 3. Динамика показателей печеночных проб у пациентов с токсическими поражениями печени на фоне приема препарата Резалют® (исследование Rezalut-01, 2010)



проанализированными рандомизированными контролируемые испытаниями ФЛ ускоряют улучшение или нормализацию субъективных симптомов, биохимических показателей, гистологической картины при НАЖБП, хронических

Рисунок 4. Динамика изменений липидного спектра у пациентов с токсическими поражениями печени на фоне приема препарата Резалют® (исследование Rezalut-01, 2010)



гепатитах различного генеза и т. д. Но несмотря на длительное существование, клиническое значение ФЛ не уменьшается, а напротив, постоянно расширяется круг показаний к использованию этих препаратов.



ЛИТЕРАТУРА

- Гундерманн К. Новейшие данные о механизмах действия и клинической эффективности эссенциальных фосфолипидов – клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2002. №2, С. 28–31.
- Гуревич К.Г. Какие фосфолипиды «эссенциальнее»? // Клиническая фармакология. 2004. №1. С. 1–5.
- Ушкалова Е.А. Место эссенциальных фосфолипидов в современной медицине. // 2003. Фарматека. №10 (73), С. 10–15.
- Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Практич. рук.: Пер. с англ. // Под ред. З.Г. Апроксиной, Н.А. Мухина. – М.: Гэотар Медицина, 1999. – 864 с.
- Henry J.A., Moloney C., Rivas C., Goldin R.D. Increase in alcohol related deaths: is hepatitis Ca factor? ClinPathol 2002;55:704–7.
- Klimov A.N., Konstantinov V.O., Lipovetsky B.M. et al. «Essential» phospholipids versus nicotinic acid in the treatment of patients with type IIb hyperlipoproteinemia and ischemic heart disease. Cardiovasc Drugs Ther 1995;9:779–84.
- Lata J., Dastyk M. Jr, Senkyrik M. et al. Protective effect of essential phospholipids on liver injury due to total parenteral nutrition. Vnitr.Lek 2001;47:599–603.
- Niederer C., Strohmeyer G., Heinges T. et al. Polyunsaturated phosphatidylcholine and interferon alpha for treatment of chronic hepatitis B and C: multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Hepato-Gastroenterology 1998;45:797–804.
- Steinke D.T., Weston T.L., Morris A.D. et al. The epidemiology of liver disease in Tayside database: a population-based record-linkage study. J Biomed Inform 2002;35:186–93.
- Walsh K., Alexander G.J. Update on chronic viral hepatitis. Postgrad Med J 2001;77:498–505.
- Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2001;345:41–52.
- Keeffe E.B. Treatment of Chronic Hepatitis C With Pegylated Interferon. Medscape Gastroenterology 2001;3(1).
- Reilly T.P., Brady J.N., Marchik M.R. et al. A protective role for cyclooxygenase-2 in drug-induced liver injury in mice. Chem Res Toxicol 2001;14:1620–8.
- Boelsterli U.A. Mechanisms of NSAID-induced hepatotoxicity. Focus on nimesulide. Drug Saf 2002;25:633–48.
- Abittan Ch., Lieber C.S. Alcohol liver disease. Clin Perspect Gastroenterol 1999;Sept-Oct:257–63.
- Гундерманн К. Новейшие данные о механизмах действия и клинической эффективности эссенциальных фосфолипидов // Клиническая фармакология. 2002. №2, С. 28–31.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.