

Emilia Mikhailova

State Institution "Institute of Child and Adolescent Health Protection" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Ukraine
Email: den_medic@meta.ua
ORCID ID 0000-0002-6195-0005

Denis Lokoshko

SSE "Institute of Management Problems" of the National Academy of Sciences of Ukraine, Ukraine
Email: mdp.ipu.nanu@gmail.com
ORCID ID 0000-0002-4891-654X

Elizaveta Bolshakova

Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Russia
Email: sigurd404@gmail.com
ORCID ID 0000-0003-0066-8804

Prospects for the use of exogenous polyprenols in the complex therapy and prevention of pathologies of the hepatobiliary system. Updating scientific data

Abstract. The article presents the basic information about polyprenols of plant origin, as well as summarizes the scientific experience accumulated to date of their use as hepatoprotectors and means of preventing liver diseases. The conclusion is made about the relevance of their use in everyday medical practice.

Keywords: polyprenols, dolichols, hepatoprotectors, cirrhosis, hepatosteatosi.

Cite this article as: Mikhailova E., Lokoshko D., Bolshakova E. (2020). Perspektivy ispol'zovaniya ekzogennykh poliprenolov v kompleksnoy terapii i profilaktike patologiy gepatobiliarnoy sistemy. Aktualizatsiya nauchnykh dannykh [Prospects for the use of exogenous polyprenols in the complex therapy and prevention of pathologies of the hepatobiliary system. Updating scientific data]. Challenges of Science. Issue III, p.: 170-175. (In Russian). <https://doi.org/10.31643/2020.025>

Михайлова Емилия

ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков» Национальной Академии медицинских наук Украины, Украина
Email: den_medic@meta.ua
ORCID ID 0000-0002-6195-0005

Локошко Денис

МГП «Институт проблем управления» Национальной Академии наук Украины, Украина
Email: mdp.ipu.nanu@gmail.com
ORCID ID 0000-0002-4891-654X

Большакова Елизавета

Новосибирский государственный медицинский университет
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия

Email: sigurd404@gmail.com

ORCID ID 0000-0003-0066-8804

Перспективы использования экзогенных полипrenoлов в комплексной терапии и профилактике патологий гепатобилиарной системы. Актуализация научных данных

Абстракт. В статье изложены основные сведения о полипrenoлах растительного происхождения, а также суммирован накопленный на данный момент научный опыт их применения в качестве гепатопротекторов и средств профилактики заболеваний печени. Сделан вывод об актуальности их использования в повседневной врачебной практике.

Ключевые слова: полипrenoлы, долихолы, гепатопротекторы, цирроз, гепатостеатоз.

Как известно, одним органов человеческого тела, обладающим крайне широкими регенераторными возможностями, является печень. Эволюционно ее способность к самовосстановлению была выработана, прежде всего, по причине высокой функциональной активности. Но одновременно следует учитывать, что печень – крупнейшая железа человеческого организма, на которую возложено огромное количество витальных физиологических функций:

- нейтрализация самых разнообразных ксенобиотиков путем трансформации их в биологически интактные формы;
- обезвреживание токсических продуктов эндогенного метаболизма;
- обеспечение энергетических потребностей организма посредством модерации процессов глюконеогенеза;
- депонирование быстро мобилизуемых энергетических ресурсов в форме гликогена;
- участие в регуляции обмена углеводов и жирных кислот;
- депонирование ряда витаминов (в первую очередь, А, D и В12) и прямое участие в их метаболизме;
- биосинтез холестерина и его производных, а также липидов, фосфолипидов, липопротеидов;
- биосинтез желчных кислот, производство и секреция желчи;
- депонирование резервных объемов крови, восполняющих ОЦК в случае, например, острой кровопотери;
- участие в метаболизме многих фармакологических препаратов;
- биосинтез ряда гормонов (к примеру, инсулиноподобных факторов роста) и т.д.

Очевидно, что в совокупности столь высокие физиологические и биохимические нагрузки представляют собой мощный патогенетический фактор. И нередко различные патологии гепатобилиарной системы бывают обусловлены, в первую очередь, как раз срывом адаптационных возможностей печени, несоответствием ее компенсаторных и регенерационных механизмов уровню повреждающих воздействий.

Именно поэтому в лечении множества нозологий важная роль отводится терапии прикрытия, направленной, прежде всего, на защиту и восстановление функций гепатоцитов. Кроме того, обязательной характеристикой таких гепатопротекторов должно быть, помимо регенераторного эффекта, еще и отсутствие собственной токсичности. Это довольно редкое сочетание качеств, которое присуще, в большинстве случаев, препаратам растительного происхождения. Одним из таких соединений являются полипrenoлы [1].

Полипrenoлы представляют собой довольно обширную группу изопреноидных спиртов, общая формула которых выглядит, как $H-(C_5H_8)_n-OH$, где n – число изопреновых комплексов, составляющее обычно от 14 до 24. Основной гепатопротекторный эффект полипrenoлов основан на

их способности при пероральном приеме депонироваться в печени и метаболизироваться там до долихоллов. Это происходит через присоединение к исходной молекуле еще одного концевых насыщенного изопренового комплекса под влиянием полипrenoлаз (CRB5A3) [2].

В поле научного интереса полипrenoлы (тогда еще оставшиеся неоткрытыми) попали еще в первой половине XX века, когда российские биологи начали исследования высочайшей температурной устойчивости хвойных пород деревьев сибирской тайги. Эти исследования легли в основу возникновения такой науки, как лесобиохимия. Но пристальное внимание врачей полипrenoлы привлекли только около 30 лет назад, когда их выделили из хвои в отдельную фракцию и появились первые достоверные сведения об их медицинских эффектах. Наиболее часто данный класс веществ рассматривался как раз в качестве гепатопротекторов [3, 4], а кроме того, многие исследователи указывали на его иммуностимулирующую и противовирусную активность [5, 6, 7].

Гепатопротекторное действие полипренолов реализуется сразу несколькими путями. Помимо прямой защиты клеток печени (в силу связывания свободных радикалов) [20], отмечалась также их способность стимулировать процессы регенерации поврежденных мембран гепатоцитов и способность в целом улучшать детоксицирующую функцию печени [8]. Общие гистологические изменения включали статистически достоверное снижение фиброзного индекса на фоне подавления избыточной биосинтеза коллагена, а также увеличение эластичности печеночной ткани с супрессией воспалительных реакций. Это противовоспалительное действие полипренолов основано на угнетении функциональной активности липооксигеназ и протеинкиназ, а также на уменьшении выброса цитокинов, прежде всего, лейкотриенов [9].

При тяжелых токсических поражениях печени различной этиологии, требовавших госпитализации пациентов в стационар, было статистически достоверно продемонстрировано, что включение полипренолов в состав комплексной терапии:

- быстрее нормализует показатели цитолитической ферментативной активности (снижение АЛТ и АСТ, стабилизация щелочной фосфатазы);
- улучшает липидный спектр крови, что проявляется увеличением количества антиатерогенных липопротеидов и снижает коэффициента атерогенности в 1,6 раза;
- активизирует такие адаптационные механизмы, как антиоксидантная система [10].

Другие исследования продемонстрировали наличие гепатопротекторного эффекта полипренолов растительного происхождения у пациентов, страдающих циррозом печени. Прием этого класса препаратов на протяжении месяца не только снижал фиброзный индекс, но и приводил к достоверному улучшению биохимических характеристик цитолиза и холестаза [11]. Также авторы считают немаловажным отметить, что в подобных случаях крайне полезным оказалось и нейропротекторное действие полипренолов. Практически у всех пациентов с циррозом печени этанолового генеза наличествуют и проявления полинейропатии. Соответственно, полипrenoлы здесь выступают в качестве средства комплексной терапии, одновременно с гепатопротекцией улучшая эмоциональное и психическое состояние пациентов, а также нивелируя проявления таких психосоматических расстройств, как абстинентный синдром, полинейропатия конечностей, депрессивные нарушения и т.д. [12]

Не менее эффективным оказалось и использование полипренолов в терапии неалкогольной жировой болезни печени, связанной с инсулинорезистентностью и метаболическим синдромом [13]. При исследовании биохимических параметров активности воспаления в печени у больных неалкогольным стеатогепатитом на фоне приема полипренолов выявлено:

- уменьшение активности цитолитического синдрома в форме снижения концентрации АЛТ и АСТ;
- падение активности холестатических ферментов (ЩФ и ГГТП);
- приведение к норме показателей липидного состава крови;
- снижение риска перехода патологии в цирротическую форму;
- и даже тенденция к обратному развитию стеатоза и стеатогепатита [14, 15]

Анализ последних научных публикаций, посвященных гепатопротекторному действию полипренолов показывает, что основными механизмами реализации этого действия являются способности данных соединений:

- активировать пластические процессы в клетках печени (и других тканей);
- снижать интенсивность накопления продуктов липопероксидации клеточных мембранных структур;
- стимулировать выработку собственной антиоксидантной защиты в клетках;

- стимулировать активность системы монооксигеназ (цитохром Р-450 и b5, НАДФН-цитохром-с-редуктаза, N-деметилаза амидопирина и гидроксилаза анилина) [16].

Кроме того, метаболизация экзогенных полипrenoлов растительного происхождения в биохимически активные долихолы животной клетки предоставляет ей богатый субстрат для долихолфосфатного гликозилирования белков с образованием гликопротеинов. А уже они являются основой каталитических, иммунореактивных, сигнальных и других клеточных функций [17]. Также нельзя забывать, что долихолфосфатный цикл служит обязательным метаболическим условием нормальной регенерации, дифференцировки и пролиферации практически любых клеточных популяций [18]. Соответственно, при острых и хронических патологиях печени, связанных с ее воспалительными или дегенеративными изменениями, недостаточность долихоллов и, как следствие, дефицит сырья для биосинтеза гликопротеинов может рассматриваться, как один из ведущих патогенетических механизмов повреждения клеточных мембран и последующей гибели гепатоцитов. Введение полипrenoлов извне прерывает этот порочный круг и обеспечивает восстановление и дальнейшую стабильность работы клеточных структур печени [19].

Итак, опираясь на вышеприведенный анализ литературы можно сделать вывод о том, что полипrenoлы растительного происхождения воздействуют на все основные звенья патогенеза гепатобилиарных нозологий:

- уменьшают окислительную нагрузку на печень;
- оказывают мембраностабилизирующее действие на гепатоциты;
- увеличивают концентрацию детоксицирующих цитохромов;
- обладают гиполипидемическим действием;
- снижают интенсивность жировой инфильтрации и фиброза печени;
- нормализуют ее протеин-синтетическую функцию, процессы фосфорилирования и энергообеспечения;
- компенсируют недостаточность долихоллов в долихолфосфатном цикле.

Накопленные сведения могут рассматриваться, как прочный фундамент для рекомендации полипrenoлов в качестве части комплексной терапии при хронических воспалительных поражениях печени, при циррозах алкогольного и неалкогольного генеза, при неалкогольной жировой дистрофии и других гепатозах, при восстановлении после острых токсических поражениях печени и т.д. Важными преимуществами этого класса соединений являются, во-первых, крайне низкая собственная токсичность с минимальным количеством побочных эффектов, и, во-вторых, одновременное нейропротекторное действие, что имеет большое значение для нормализации эмоционального, психологического и когнитивного статуса пациентов. Уже сегодня ряд авторов высказывают обоснованное мнение о том, что по интенсивности фармакологического воздействия на гепатобилиарную систему полипrenoлы могут служить эффективной альтернативой некоторым традиционным средствам, которые на данный момент широко применяются в повседневной медицинской практике в качестве гепатопротекторов [21].

Не менее важное значение в отношении предотвращения патологий печени придается и профилактическому действию полипrenoлов. Так, например, на территории Российской Федерации в 2013-2014 годах проходило масштабное эпидемиологическое исследование распространенности неалкогольного гепатостеатоза. Оно охватило более 50 тысяч человек, проживающих в 16 городах страны. Результатом исследования стало выявление жировой дистрофии печени на, как минимум, начальной стадии у 37,3 % обследованных [22]. В свете таких данных прием полипrenoлов в качестве продуктов здорового питания представляется разумной и эффективной мерой поддержания здоровья населения. Тем более, что изготовление таких профилактических средств уже освоено российскими производителями. В частности, одной из крупнейших компаний, выпускающих полипrenoлы растительного происхождения в виде продуктов здорового питания, является VILAVI INT LTD. Ее специалисты самостоятельно разработали композицию на основе хвойной зелени, около 85% активной формулы которой как раз и составляют экзогенные полипrenoлы. Помимо них в состав входят также клеточный сок сибирской пихты и хвойный комплекс CGNC. Эта разработка получила название «SibXP® Complex» и в 2019 году технология ее производства была защищена официальным патентом на изобретение, выданным Федеральной службой по интеллектуальной собственности Российской Федерации (патент № 2701562). На данный момент компания VILAVI на основе «SibXP® Complex» уже освоила изготовление целой линейки продуктов здорового питания.

Ссылка на данную статью: Михайлова Е., Локошко Д., Большакова Е. (2020) Перспективы использования экзогенных полипренолов в комплексной терапии и профилактике патологий гепатобилиарной системы. Актуализация научных данных. Материалы Международной практической интернет-конференции «Актуальные проблемы науки» [Challenges of Science]. Выпуск III, стр. 170-175. <https://doi.org/10.31643/2020.025>

Литературы

- [1] Турсунова Н.В., Лушникова Е.Л., Клиникова М.Г., Торнуев И.В.. Растительные полипренолы, как перспективный класс соединений, стимулирующих регенераторные процессы. Современные проблемы науки и образования., 2019., № 4.
- [2] Silhavy J.L., Bielas S.L. and others. SRD5A3 is required for converting poliprenol to dolichol and is mutated in a congenital glycosylation disorder. Cell Journal., 2010. vol. 142.
- [3] Эгамова Ф.Р., Юсупова С.М., Захидова Л.Т. и соавт. Перспектива использования различных природных соединений для нормализации обменных процессов в печени при стрессе. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. Приложение № 37. Гепатология сегодня: материалы XVI Российского конгресса., 2011., № 1.
- [4] Атлас Е.Е. и соавт. Применение гепатопротектора Ропрен в лечении НАЖБП у больных с ожирением. Материалы XXI Российского конгресса «Гепатология сегодня». 2016.
- [5] Li W.-J. and others. Antiviral activity of a nanoemulsion of polyprerenols from Ginkgo leaves against influenza A H3N2 and hepatitis B virus in vitro. // Molecules | An Open Access Journal from MDPI., 2015. vol. 3. no. 20. P. 5137-5151.
- [6] Хидырова Н.К., Хушбактова З.А. и соавт. Результаты экспериментального изучения иммуотропного действия полипренолов, выделенных из *Alcea nudiflora*. // Химико-фармацевтический журнал., 2016., Т. 50. № 1. С. 24-27.
- [7] Михайлова Е.А., Локошко Д.В., Большакова Е.М. Возможности применения экзогенных полипренолов, как средства стимуляции иммунного ответа в комплексной антибактериальной и противовирусной терапии. В сборнике: EurasiaScience. Сборник статей XXVIII международной научно-практической конференции. Москва, 2020. С. 38-42.
- [8] Zhang Q. and others. Synthesis and biological activity of polyprerenols. Fitoterapia Journal. 2015. vol. 106.
- [9] Санин А.В. и соавт. Фосфорилированные полипренолы – новый класс соединений с противовоспалительной и бронхолитической активностью. Инфекция и иммунитет., 2011., № 4.
- [10] Ван Е.В. и соавт. Фармакотерапевтическое действие полипренолов при токсическом поражении печени. Инфекция, иммунитет и фармакология. Ташкент., 2013., № 3
- [11] Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Букшук А.А., Архипов С.Л., Шапошникова О.Ф. Полипренолы: опыт применения у больных алкогольным циррозом печени нового класса лекарственных препаратов (предварительные данные). Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2011; 3: 80–84
- [12] Soultanov V.S. New hepatic and neurological clinical implications of long-chain plant polyprerenols acting on the mammalian isoprenoid pathway. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология., 2016., № 11
- [13] Лаптева Е.Н. и соавт. Клинико-морфологические особенности течения неалкогольной жировой болезни печени. НАЖБП и их коррекция при ожирении. Материалы к юбилейной двадцатой объединенной российской гастроэнтерологической неделе. 2014
- [14] Adams L. A., Angulo P. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease (англ.) // Postgraduate Medical Journal (англ.)русск. — 2006. — Vol. 82, no. 967. — P. 315—322. — doi:10.1136/pgmj.2005.042200. — PMID 16679470.
- [15] Попова Ю.Р., Атлас Е.Е. Опыт применения растительного гепатопротектора «Ропрен» в терапии неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) у больных с ожирением. Между народный научно-исследовательский журнал «Успехи современной науки и образования». 2016; 9 (3): 134–139
- [16] Tursunova N.V., Klinnikova M.G., Tornuev Y.V., Lushnikova E.L. Plant polyprerenols as a prospective class of compounds stimulating the regenerative processes. Institute of Molecular Pathology and Pathomorphology, Federal State Budget Scientific Institution “Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine”, Novosibirsk, Современные проблемы науки и образования, 2019, № 4.
- [17] Cantagrel V., Lefeber D.J. From glycosylation disorders to dolichol biosynthesis defects: a new class of metabolic diseases. Journal of Inherited Metabolic Disease., 2011. vol. 34.
- [18] Trentalance A. Dolichols and proliferating systems. Acta Biochimica Polonica., 1994., vol. 41.
- [19] Basehore M.J. and others. Severe, fatal multisystem manifestations in a patient with dolichol kinase-congenital disorder of glycosylation. Molecular Genetics and Metabolism., 2013. vol. 4.
- [20] Sgarbossa A., Bergamini E. and others. Dolichol: a component of the cellular antioxidant machinery. Lipids. Scientific Journal., 2016., vol. 51.
- [21] Вайс Е.В., Сыров В.Н. и соавт. Влияние полипренолов пихты и карсила на течение алкогольного гепатита. Экспериментальная и клиническая фармакология., 2012., № 4.
- [22] Качев А.В., Тарасова Г. Н. Грошилин В. С. Подведены итоги Всероссийского эпидемиологического исследования распространенности неалкогольной жировой болезни печени. Главный врач Юга России: журнал. — 2016.

References

- [1] Tursunova N.V., Lushnikova Ye.L., Klinnikova M.G., Tornuev I.V.. Rastitel'nyye poliprenoly, kak perspektivnyy klass soyedineniy, stimuliruyushchikh regeneratornyye protsessy. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya. [Plant polyprerenols as a promising class of compounds that stimulate regenerative processes. Modern problems of science and education], 2019., № 4. (In Russian).
- [2] Silhavy J.L., Bielas S.L. and others. SRD5A3 is required for converting poliprenol to dolichol and is mutated in a

- congenital glycosylation disorder. *Cell Journal.*, 2010. vol. 142. (In English).
- [3] Egamova F.R., Yusupova S.M., Zakhidova L.T. i soavt. Perspektiva ispol'zovaniya razlichnykh prirodnykh soyedineniy dlya normalizatsii obmennykh protsessov v pecheni pri stresse. Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii i kolyaproktologii. Prilozheniye № 37. *Gepatologiya segodnya: materialy XVI Rossiyskogo kongressa* [The prospect of using various natural compounds to normalize metabolic processes in the liver under stress. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Coloproctology. Appendix No. 37. *Hepatology Today: Materials of the XVI Russian Congress*], 2011., № 1. (In Russian).
 - [4] Atlas Ye.Ye. i soavt. Primeneniye gepatoprotektora Ropren v lechenii NAZHBP u bol'nykh s ozhireniyem. Materialy KHKHI Rossiyskogo kongressa «Gepatologiya segodnya» [The use of hepatoprotector Ropren in the treatment of NAFLD in obese patients. Materials of the XXI Russian Congress "Hepatology Today"]. 2016. (In Russian).
 - [5] Li W.-J. and others. Antiviral activity of a nanoemulsion of polyphenols from Ginkgo leaves against influenza A H3N2 and hepatitis B virus in vitro. // *Molecules | An Open Access Journal from MDPI.*, 2015. vol. 3. no. 20. P. 5137-5151. (In English).
 - [6] Khidyrova N.K., Khushbaktova Z.A. i soavt. Rezul'taty eksperimental'nogo izucheniya immunotropnogo deystviya poliprenolov, vydelennykh iz *Alcea nudiflora*. // *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal* [Results of an experimental study of the immunotropic action of polyphenols isolated from *Alcea nudiflora*. // *Chemical and pharmaceutical journal*], 2016., T. 50. № 1. S. 24-27. (In Russian).
 - [7] Mikhaylova Ye.A., Lokoshko D.V., Bol'shakova Ye.M. Vozmozhnosti primeneniya ekzogennykh poliprenolov, kak sredstva stimulyatsii immunnogo otveta v kompleksnoy antibakterial'noy i protivovirusnoy terapii. V sbornike: EurasiaScience. Sbornik statey XXVIII mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii [Possibilities of using exogenous polyphenols as a means of stimulating the immune response in complex antibacterial and antiviral therapy. In the collection: EurasiaScience. Collection of articles of the XXVIII international scientific and practical conference]. Moskva, 2020. S. 38-42.
 - [8] Zhang Q. and others. Synthesis and biological activity of polyphenols. *Fitoterapia Journal.* 2015. vol. 106. (In English).
 - [9] Sanin A.V. i soavt. Fosforilirovannyye poliprenoly – novyy klass soyedineniy s protivovospalitel'noy i bronkholiticheskoy aktivnost'yu. Infektsiya i immunitet [Phosphorylated polyphenols are a new class of compounds with anti-inflammatory and bronchodilator activity. *Infection and immunity*], 2011., № 4. (In Russian).
 - [10] Van Ye.V. i soavt. Farmakoterapevticheskoye deystviye poliprenolov pri toksicheskom porazhenii pecheni. Infektsiya, immunitet i farmakologiya [Pharmacotherapeutic action of polyphenols in toxic liver damage. *Infection, immunity and pharmacology*]. Tashkent., 2013., № 3 (In Russian).
 - [11] Minushkin O.N., Maslovskiy L.V., Bukshuk A.A., Arkhipov S.L., Shaposhnikova O.F. Poliprenoly: opyt primeneniya u bol'nykh alkogol'nym tsirrozom pecheni novogo klassa lekarstvennykh preparatov (predvaritel'nyye dannyye). Kremlevskaya meditsina. Klinicheskiy vestnik [Polyphenols: experience of using a new class of drugs in patients with alcoholic cirrhosis of the liver (preliminary data). *Kremlin medicine. Clinical Bulletin*]. 2011; 3: 80–84 (In Russian).
 - [12] Soultanov V.S. New hepatic and neurological clinical implications of long-chain plant polyphenols acting on the mammalian isoprenoid pathway. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya.*, 2016., № 11 (In English).
 - [13] Lapteva Ye.N. i soavt. Kliniko-morfologicheskiye osobennosti techeniya nealkogol'noy zhirovoy bolezni pecheni. NAZHBP i ikh korrektsiya pri ozhireнии. Materialy k yubileynoy dvadtsatoy ob'yedinennoy rossiyskoy gastroenterologicheskoy needle [Clinical and morphological features of the course of non-alcoholic fatty liver disease. NAFLD and their correction in obesity. Materials for the 20th anniversary united Russian gastroenterological week]. 2014 (In Russian).
 - [14] Adams L. A., Angulo P. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease (angl.) // *Postgraduate Medical Journal (angl.)russk.* — 2006. — Vol. 82, no. 967. — P. 315—322. — doi:10.1136/pgmj.2005.042200. — PMID 16679470. (In English).
 - [15] Popova YU.R., Atlas Ye.Ye. Opyt primeneniya rastitel' nogo gepatoprotektora «Ropren» v terapii nealkogol'noy zhiro voy bolezni pecheni (NAZHBP) u bol'nykh s ozhireniyem. Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal «Uspekhi sovremennoy nauki i obrazovaniya» [Experience of using the plant hepatoprotector "Ropren" in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in obese patients. International scientific research journal "Successes of modern science and education"]. 2016; 9 (3): 134–139 (In Russian).
 - [16] Tursunova N.V., Klinnikova M.G., Tornuev Y.V., Lushnikova E.L. Plant polyphenols as a prospective class of compounds stimulating the regenerative processes. Institute of Molecular Pathology and Pathomorphology, Federal State Budget Scientific Institution "Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine", Novosibirsk, *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*, 2019, № 4. (In English).
 - [17] Cantagrel V., Lefeber D.J. From glycosylation disorders to dolichol biosynthesis defects: a new class of metabolic diseases. *Journal of Inherited Metabolic Disease.*, 2011. vol. 34. (In English).
 - [18] Trentalance A. Dolichols and proliferating systems. *Acta Biochimica Polonica.*, 1994., vol. 41. (In English).
 - [19] Basehore M.J. and others. Severe, fatal multisystem manifestations in a patient with dolichol kinase-congenital disorder of glycosylation. *Molecular Genetics and Metabolism.*, 2013. vol. 4. (In English).
 - [20] Sgarbossa A., Bergamini E. and others. Dolichol: a component of the cellular antioxidant machinery. *Lipids. Scientific Journal.*, 2016., vol. 51. (In English).
 - [21] Vays Ye.V., Syrov V.N. i soavt. Vliyaniye poliprenolov pikhty i karsila na techeniye alkogol'nogo gepatita. Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya [Influence of polyphenols of fir and carcil on the course of alcoholic hepatitis. *Experimental and Clinical Pharmacology*], 2012., № 4. (In Russian).
 - [22] Tkachev A.V., Tarasova G. N. Groshilin V. S. Podvedeny itogi Vserossiyskogo epidemiologicheskogo issledovaniya rasprostranennosti nealkogol'noy zhirovoy bolezni pecheni. Glavnyy vrach Yuga Rossii: zhurnal [The results of the All-Russian epidemiological study of the prevalence of non-alcoholic fatty liver disease have been summed up. *Chief Physician of the South of Russia: journal*]. — 2016.7. (In Russian).