



Оригинальная статья / Research article

Ретроспективный анализ клинического изучения лекарственного препарата «Флакозид» в терапии заболеваний гепатобилиарной системы

В. В. Бортникова¹, В. В. Карабаева¹, Л. В. Крепкина^{1*}, П. Г. Мизина¹, А. Н. Бабенко¹, Н. С. Михеева², О. Н. Карабаева³

¹ ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ВИЛАР), 117216, Россия, г. Москва, ул. Грина, д. 7, стр. 1

² ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России (ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России), 127051, Россия, г. Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

³ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (МГМСУ), 127473, Россия, г. Москва, ул. Десятская, д. 20, стр. 1

***Контактное лицо:** Крепкина Любовь Вениаминовна. E-mail: krepkova2011@yandex.ru

ORCID: В. В. Бортникова – <https://orcid.org/0000-0002-0393-1762>; В. В. Карабаева – <https://orcid.org/0000-0002-0259-5306>; Л. В. Крепкина – <https://orcid.org/0000-0002-3580-336X>; П. Г. Мизина – <https://orcid.org/0000-0001-6510-9603>; А. Н. Бабенко – <https://orcid.org/0000-0001-9629-5525>; Н. С. Михеева – <https://orcid.org/0000-0001-7494-2365>; О. Н. Карабаева – <https://orcid.org/0000-0003-4928-0894>.

Статья поступила: 29.12.2020

Статья принята в печать: 05.07.2021

Статья опубликована: 25.08.2021

Резюме

Введение. В ФГБНУ ВИЛАР разработан лекарственный препарат «Флакозид» обладающий гепатопротекторным действием. Препарат представлен в лекарственной форме – таблетки 0,1 г для приема внутрь.

Цель. Проанализировать клиническую эффективность и безопасность терапии флакозидом по клиническими лабораторным методами исследования, а также моторике желчного пузыря и желчевыводящих протоков у пациентов с заболеваниями гепатобилиарной системы.

Материалы и методы. Результаты клинических исследований флакозида (таблетки 0,1 г) проанализированы у 99 пациентов с хроническим активным гепатитом (ХАГ), хроническим бескаменным холециститом (ХБХ) и жировой дистрофией печени (ЖДП), проведенные в двух клинических учреждениях: ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е. А. Вагнера» Минздрава России и ЦНИИ гастроэнтерологии. «Флакозид» назначали на фоне лечебной диеты (стол № 5) по 0,1–0,2 г 3 раза в день после еды в течение 32 дней и повторными курсами (3–5) на протяжении 6–12 месяцев. Анализ эффективности и безопасности флакозида проводили на основании результатов клинических и лабораторных исследований: общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, электрокардиограммы (ЭКГ). Для изучения моторики желчного пузыря и желчевыводящих путей использовали методику многофракционного дуоденального зондирования (МФДЗ) с определением функционального состояния сфинктерного аппарата желчного пузыря и желчевыводящих путей. В пузырной и печеночной желчи определяли ее биохимический состав. Всем больным проводили рентгенологическое исследование желудочно-кишечного тракта, сканирование печени и гепатографию с йод-131-бенгал-роз.

Результаты и обсуждение. При ХАГ, ХБХ и ЖДП применение флакозида внутрь в суточных дозах 0,3–0,6 г в течение 25–45 дней приводило к улучшению общего состояния пациентов, уменьшению боли в правом подреберье, снижению диспептических расстройств, улучшению аппетита. По данным холецистографии улучшались показатели концентрационной и сократительной способности желчного пузыря. По степени выраженности лечебного эффекта «Флакозид» не уступал силибору и карсилу, а по некоторым показателям (улучшение моторики желчного пузыря и желчевыводящих путей) заметно их превосходил.

Заключение. Лечение флакозидом улучшало функциональное состояние печени, уменьшая синдром цитолиза и холестаза. «Флакозид» рекомендован в клинической практике в комплексном лечении заболеваний гепатобилиарной системы, таких как ХАГ, ХБХ и ЖДП.

Ключевые слова: «Флакозид», хронический активный гепатит, хронический бескаменный холецистит, жировая дистрофия печени, клинические исследования

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. В. В. Бортникова, В. В. Карабаева, Л. В. Крепкина инициировали и разработали план исследования. А. Н. Бабенко, Н. С. Михеева, О. Н. Карабаева собрали и проанализировали клинические данные. В. В. Бортникова, П. Г. Мизина, Л. В. Крепкина разработали концепцию и дизайн рукописи. Все авторы участвовали в написании текста статьи и обсуждении результатов.

Для цитирования: Бортникова В. В., Карабаева В. В., Крепкина Л. В., Мизина П. Г., Бабенко А. Н., Михеева Н. С., Карабаева О. Н. Ретроспективный анализ клинического изучения лекарственного препарата «Флакозид» в терапии заболеваний гепатобилиарной системы. *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2021;10(3):100–104. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-3-100-104>

A Retrospective Analysis of the Clinical Studies of a Drug "Flakozid" in the Treatment of Diseases of the Hepatobiliary System

Valentina V. Bortnikova¹, Vera V. Karabaeva¹, Lubov' V. Krepkova¹, Praskovya G. Mizina¹, Aleksandra N. Babenko¹, Natalya S. Mikheeva², Ol'ga N. Karabaeva³

¹ All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants, 7/1, Greena str., Moscow, 117216, Russia

² Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products of the Ministry of Health of the Russian Federation, 8/2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia

³ A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20/1, Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russia

***Corresponding author:** Lubov' V. Krepkova. E-mail: krepkova2011@yandex.ru

© Бортникова В. В., Карабаева В. В., Крепкина Л. В., Мизина П. Г., Бабенко А. Н., Михеева Н. С., Карабаева О. Н., 2021

© Bortnikova V. V., Karabaeva V. V., Krepkova L. V., Mizina P. G., Babenko A. N., Mikheeva N. S., Karabaeva O. N., 2021

ORCID: Valentina V. Bortnikova – <https://orcid.org/0000-0002-0393-1762>; Vera V. Karabaeva – <https://orcid.org/0000-0002-0259-5306>;
Lubov' V. Krepkova – <https://orcid.org/0000-0002-3580-336X>; Praskovya G. Mizina – <https://orcid.org/0000-0001-6510-9603>;
Aleksandra N. Babenko – <https://orcid.org/0000-0001-9629-5525>; Natalya S. Mikheeva – <https://orcid.org/0000-0001-7494-2365>;
Ol'ga N. Karabaeva – <https://orcid.org/0000-0003-4928-0894>.

Received: 29.12.2020 Revised: 05.07.2021 Published: 25.08.2021

Abstract

Introduction. The medicine "Flakozid" with hepatoprotective effect has been developed at the VILAR. The drug is presented in dosage form-tablets of 0.1 g for oral drug administration

Aim. To analyze the clinical efficacy and safety of "Flakozid" therapy according to clinical laboratory methods, as well as the motility of the gallbladder and bile ducts in patients with diseases of the hepatobiliary system.

Materials and methods. The results of clinical studies of "Flakozid" (0.1 g tablets) were analyzed in 99 patients with chronic active hepatitis, chronic stone-free cholecystitis and fatty liver dystrophy, conducted in 2 clinical institutions: Perm State Medical University. Academician E. A. Wagner of the Ministry of Health of Russia and the Central Research Institute of Gastroenterology. "Flakozid" was prescribed against the background of a therapeutic diet (Table No. 5) of 0.1–0.2 g 3 times a day after meals for 32 days and repeated courses (3–5) for 6–12 months. Analysis of the efficacy and safety of "Flakozid" was carried out on the basis of the results of clinical and laboratory studies: general and biochemical blood analysis, general urinalysis, electrocardiogram. To study the motility of the gallbladder and biliary tract, the method of multifractional duodenal probing was used to determine the functional state of the sphincter apparatus of the gallbladder and biliary tract. In cystic and hepatic bile, its biochemical composition was determined. All patients underwent X-ray examination of the gastrointestinal tract, liver scanning and hepatography with iodine-131-bengal-roz.

Results and discussion. In chronic active hepatitis, chronic stone-free cholecystitis and fatty liver dystrophy the use of "Flakozid" orally in daily doses of 0.3–0.6 g for 25–45 days led to an improvement in the General condition of patients, a decrease in pain in the right hypochondrium, a decrease in dyspeptic disorders, and an improvement in appetite. According to cholecystography, the indicators of concentration and contractility of the gallbladder improved. In terms of the severity of the therapeutic effect, "Flakozid" was not inferior to silibor and carsil, and in some indicators (improvement of the motility of the gallbladder and biliary tract) significantly exceeded them.

Conclusions. Treatment of "Flakozid" improved functional state of the liver, reducing the syndrome of cytolysis and cholestasis. "Flakozid" is recommended in clinical practice in the complex treatment of diseases of the hepatobiliary system, such as chronic active hepatitis, chronic stone-free cholecystitis and fatty liver dystrophy.

Keywords: "Flakozid", chronic active hepatitis, chronic stone-free cholecystitis, fatty liver dystrophy

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Valentina V. Bortnikova, Vera V. Karabaeva, Lubov' V. Krepkova invented and developed the research plan. Aleksandra N. Babenko, Natalya S. Mikheeva, Ol'ga N. Karabaeva collected and analyzed the data. Valentina V. Bortnikova, Praskovya G. Mizina, Lubov' V. Krepkova developed the concept and design of the manuscript. All authors participated in writing the text of the article and discussing the results.

For citation: Bortnikova V. V., Karabaeva V. V., Krepkova L. V., Mizina P. G., Babenko A. N., Mikheeva N. S., Karabaeva O. N. A retrospective analysis of the clinical studies of a drug "Flakozid" in the treatment of diseases of the hepatobiliary system. *Razrabotka i registratsiya lekarnykh sredstv = Drug development & registration.* 2021;10(3):100–104. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-3-100-104>

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы в мире, в том числе и России, отмечается рост количества лекарственных и токсических гепатитов, а также генетически обусловленных форм хронических диффузных заболеваний печени, которые являются причиной летальности 1,4 млн людей ежегодно [1, 2].

Хронические заболевания печени наиболее часто вызваны злоупотреблением алкоголя, нарушением жирового и углеводного обмена, приводящих к развитию неалкогольной жировой дистрофии печени, а также вирусными гепатитами [3–6].

Основопологающим в терапии хронических заболеваний печени является применение лекарственных средств, действующих на этиологию заболевания и влияющих на патогенетические механизмы, лежащие в основе указанной патологии [7–9].

Многолетние исследования, проведенные в ВИЛАРе по разработке отечественных лекарственных средств с гепатопротекторными свойствами, привели к созданию оригинального лекарственного препарата «Флакозид».

«Флакозид» – выделен из листьев бархата амурского – *Phellodendron amurense* Rupr. и бархата Лавалея – *Phellodendron amurense* var. *Lavallei* (Dode) Sprague семейства Рутовые – *Rutaceae* и представляет собой индивидуальный флавоноидный гликозид – феллавин. Препарат представлен в лекарственной форме – таблетки 0,1 г для приема внутрь. «Флакозид» разрешен для медицинского использования в качестве противовирусного и антигепатотоксического средства (регистрационный номер 90/248/7).

«Флакозид» оказывает гепатопротекторное действие, стимулирует индукцию гамма-интерферона. У него выявлены противовоспалительные, противо-

язвенные, гипоазотемические и гипогликемические свойства, а также стимулирующее действие на процессы желчеотделения. «Флакозид» является малотоксичным веществом, не проявляет кумулятивного эффекта [10–14].

В связи с этим **целью настоящего исследования** явился анализ клинической эффективности и безопасности терапии флакозидом у пациентов с заболеваниями гепатобилиарной системы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Результаты клинических исследований флакозида (таблетки 0,1 г) проанализированы у 99 пациентов с хроническим активным гепатитом (ХАГ), хроническим бескаменным холециститом (ХБХ) и жировой дистрофией печени (ЖДП), проведенные в двух клинических учреждениях: Пермском государственном медицинском университете имени академика Е. А. Вагнера (ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е. А. Вагнера Минздрава России) и ЦНИИ гастроэнтерологии (ЦНИИГ). «Флакозид» получали 46 пациентов с ХАГ в фазе умеренной или минимальной активности, 10 пациентов с ХБХ и 15 пациентов с ЖДП. В контрольные группы входили 28 пациентов, 13 из которых с ХБХ получали «Силибор» и 15 пациентов с ЖДП – Карсил®.

«Флакозид» назначали на фоне лечебной диеты (стол № 5) по 0,1–0,2 г 3 раза в день после еды в течение 32 дней или повторными курсами (3–5) на протяжении 6–12 месяцев.

Анализ эффективности и безопасности флакозида проводили на основании результатов клинических и лабораторных исследований: общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, ЭКГ. Для изучения моторики желчного пузыря и желчевыводящих путей использовали методику многофракционного дуоденального зондирования (МФДЗ) с определением функционального состояния сфинктерного аппарата желчного пузыря и желчевыводящих путей. В пузырной и печеночной желчи определяли ее биохимический состав [содержание билирубина, холестерина, дифениламинная реакция (ДФА-реакция)]. Всем больным проводили рентгенологическое исследование желудочно-кишечного тракта, радионуклидное исследование: сканирование печени и гепатографию с йод-131-бенгал-роз.

Статистическую обработку данных проводили методом вариационной статистики с применением *t*-критерия Стьюдента. Достоверность различий с контролем считали при $P < 0,05$. Статистические данные обрабатывали с помощью программы Statistica version 10.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате лечения флакозидом из 46 пациентов с ХАГ у 29 пациентов болевой синдром был купирован к 28–30 дню лечения, у 17 боли в правом

подреберье уменьшились, но полностью не исчезли. Размеры печени сократились на 1–3 см у 32 пациентов, у 10 нормализовались и у 4 остались прежних размеров. К концу курса лечения (32 день) симптомы желудочно-кишечной диспепсии исчезали у 20 пациентов. У большинства уменьшилась слабость, раздражительность, улучшился аппетит, нормализовался сон; прекратились носовые кровотечения и кровоточивость десен у 8, исчез кожный зуд у 6 пациентов.

При курсовом лечении флакозидом у больных ХАГ при исходном повышении биохимических показателей и активности некоторых ферментов сыворотки крови выявлено статистически достоверное снижение содержания глюкозы с $5,72 \pm 0,12$ до $4,75 \pm 0,05$ ммоль/л ($P < 0,001$); билирубина с $38,50 \pm 4,08$ до $21,15 \pm 2,75$ мкмоль/л ($P < 0,01$) и активности аланинаминотрансферазы (АлАТ) с 117 ± 13 до 54 ± 15 Е/л ($P < 0,02$), аспартатаминотрансферазы (АсАТ) с 52 ± 2 до 28 ± 5 Е/л ($P < 0,05$) и щелочной фосфатазы (ЩФ) с 252 ± 63 до 113 ± 17 Е/л ($P < 0,05$).

В процессе лечения флакозидом отчетливо повысилось содержание протромбина: с $73,50 \pm 2,82$ до $81,50 \pm 1,26$ % ($P < 0,05$) и количество тромбоцитов с $142,1 \pm 9,1$ до $191,4 \pm 9,8 \cdot 10^9$ /л ($P < 0,02$).

МФДЗ проводили у 28 пациентов с ХАГ. В результате лечения флакозидом отмечали уменьшение времени закрытия сфинктера Одди при исходном его удлинении (гипертонусе) с $14,55 \pm 3,25$ до $6,44 \pm 0,52$ мин ($P < 0,05$), времени закрытия сфинктера Люткенса (гипертонус) с $16,87 \pm 3,0$ до $3,25 \pm 0,83$ мин ($P < 0,01$), удлинение времени сокращения желчного пузыря при его укорочении (гиперкинез) с $9,8 \pm 0,43$ до $20,4 \pm 2,24$ мин ($P < 0,02$), увеличение количества пузырной желчи при исходном ее уменьшении на 1-й раздражитель с $18,75 \pm 2,01$ до $39,25 \pm 7,14$ мл ($P < 0,05$).

При исследовании биохимического состава пузырной желчи отмечали статистически достоверное снижение содержания билирубина с $1133,22 \pm 122,26$ до $676,44 \pm 95,05$ мкмоль/л ($P < 0,05$), холестерина с $7,67 \pm 0,33$ до $5,12 \pm 0,57$ ммоль/л ($P < 0,01$), ДФА-реакции с $0,128 \pm 0,01$ до $0,10 \pm 0,01$ ед. опт. плотн. ($P < 0,05$). В печеночной желчи при исходно повышенных показателях также отмечали снижение содержания билирубина с $194,0 \pm 15,05$ до $119,8 \pm 22,03$ мкмоль/л ($P < 0,05$), ДФА-реакции с $0,086 \pm 0,002$ до $0,066 \pm 0,004$ единиц оптической плотности ($P < 0,01$); при исходно сниженном содержании повышение желчных (холевых) кислот с $3,025 \pm 0,47$ до $5,21 \pm 0,53$ г/л ($P < 0,02$).

При лечении флакозидом из 10 пациентов с ХБХ у 9 (90 %) болевой синдром был купирован, отсутствовали рефлекторные симптомы и нормализовались размеры печени к 20–22 дню лечения, а у 1 пациента – на 25-й день.

Для определения степени выраженности лечебного эффекта флакозида при хроническом бескаменном холецистите его действие сравнивали с силибо-

ром (23 пациента). У 13 больных из 23, хронический холецистит отмечали на фоне хронического персистирующего гепатита. При анализе результатов исследования пациентов, получавших «Силибор», было отмечено, что он не оказывал заметного влияния на двигательную функцию желчного пузыря и тонус сфинктерного аппарата желчевыводящих путей. Время закрытия сфинктеров Одди и Люткенса при исходном его удлинении или уменьшении существенно не изменилось ($P > 0,05$).

15 пациентам с ЖДП «Флакозид» назначали по 0,2 г 3 раза в сутки, курсами по 15–30 дней, в течение 6–12 месяцев (3–5 курсов). Группа контроля (15 пациентов) получала гепатопротектор Карсил® по той же схеме лечения, что и флакозидом. В результате проведенного лечения отмечали снижение уровня общего билирубина с 18,0 до 15,0 мкмоль/л, снижение и нормализацию активности АлАТ с 76 до 63 Е/л, а также уменьшение активности щелочной фосфатазы с 520 до 270 Е/л. Кроме того, наблюдали улучшение общего состояния пациентов после первого курса лечения и значительное улучшение – после 3–4 курсов. По данным холецистографии существенно улучшались показатели концентрационной и сократительной способности желчного пузыря.

На фоне лечения карсилом у всех пациентов с ЖДП (15) уменьшались боли и тяжесть в правом подреберье, симптомы диспепсии и астенического синдрома были менее выраженными. При анализе динамики печеночных ферментов снижались уровень билирубина и активность АлАТ и АсАТ, однако показатели концентрационной и сократительной способности желчного пузыря слабо выражены.

По данным клинических и лабораторных методов исследования лечение флакозидом не вызывало патологических изменений, обусловленных токсическим действием препарата, у пациентов с заболеваниями гепатобилиарной системы, что доказывает безопасность проводимой терапии.

В результате проведенных исследований показано, что терапия флакозидом улучшала общее состояние пациентов с ХАГ, ХБХ и ЖДП: уменьшились болевой синдром, слабость, раздражительность, сократились размеры печени; улучшился аппетит, нормализовался сон; исчезли явления диспепсии. Лечение флакозидом улучшало функциональное состояние печени, биохимический состав пузырной и печеночной желчи. «Флакозид» значительно усиливал двигательную функцию желчного пузыря и тонус сфинктерного аппарата желчевыводящих путей в отличие от силибора и карсила, желчегонное действие которых при назначении в одинаковой суточной дозе 0,6 г было менее эффективно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенных исследований было установлено, что лечение флакозидом пациентов с ХАГ, ХБХ, ЖДП улучшало их общее состояние и функ-

циональное состояние печени, двигательную функцию желчного пузыря и тонус сфинктерного аппарата желчевыводящих путей, уменьшая синдром цитолиза и холестаза. По степени выраженности лечебного эффекта «Флакозид» не уступал силибору и карсилу, а по некоторым показателям (улучшение моторики желчного пузыря и желчевыводящих путей) заметно их превосходил. «Флакозид» (таблетки 0,1 г) рекомендован больным с хроническими диффузными заболеваниями печени и желчного пузыря.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pimpin L., Cortez-Pinto H., Negro F., Corbould E., Lazarus J. V., Webber L., Sheron N. Burden of liver disease in Europe: Epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. *Journal of Hepatology*. 2018;69(3):718–735. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.05.011.
2. Буеверов А. О., Буеверова Е. Л. Эволюция представлений о лекарственных поражениях печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;(3):89–96. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-163-3-89-96.
3. Гастроэнтерология. М: Эксмо; 2010. 560 с.
4. Гастроэнтерология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 480 с.
5. Лазебник Л. Б., Радченко В. Г., Джадхав С. Н., Ситкин С. И., Селиверстов П. В. Системное воспаление и неалкогольная жировая болезнь печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;165(5):29–41. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-165-5-29-41.
6. Singh S., Osna N. A., Kharbanda K. K. Treatment options for alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease: A review. *World Journal of Gastroenterology*. 2017;23(36):6549–6570. DOI: 10.3748/wjg.v23.i36.6549.
7. Li S., Tan H. Y., Wang N., Cheung F., Hong M., Feng Y. The Potential and Action Mechanism of Polyphenols in the Treatment of Liver Diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2018:1–25. DOI: 10.1155/2018/8394818.
8. Beaton M. D. Current treatment options for nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Canadian Journal of Gastroenterology*. 2012;26(6):353–357. DOI: 10.1155/2012/725468.
9. Beyoğlu D., Idle J. R. Metabolomic insights into the mode of action of natural products in the treatment of liver disease. *Biochemical Pharmacology*. 2020;180:114171. DOI: 10.1016/j.bcp.2020.114171.
10. Бортникова В. В., Крепкова Л. В. Экспериментальное токсикологическое изучение противовирусного фитопрепарата флакозид. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*. 2008;7:92–95.
11. Вичканова С. А., Багинская А. И., Шипулина Л. Д., Колхир В. К., Бортникова В. В., Городнюк Т. И. Флакозид – эффективное растительное средство для лечения гепатитов вирусной и не вирусной этиологии, а также вирусных поражений кожи. В кн.: *Сборник научных трудов ВИЛАР: химия, технология, медицина*. М.: ВИЛАР; 2000. 316–323 с.
12. Вичканова С. А., Колхир В. К., Сокольская Т. А., Воскобойникова И. В., Быков В. А. Лекарственные средства из растений. М.: АДРИС; 2009. 432 с.
13. Бортникова В. В., Крепкова Л. В., Арзамасцев Е. В., Кузнецов Ю. Б., Боровкова М. В. Противовоспалительные свойства некоторых растительных антимикробных и противовирусных препаратов. В кн.: *Сборник научных трудов ВИЛАР: химия, технология, медицина*. М.: ВИЛАР; 2000. 369–375 с.
14. Бортникова В. В., Карабаева В. В., Крепкова Л. В., Сидельникова Г. Ф., Мизина П. Г., Карабаева О. Н. Флакозид – лекарственный препарат из листьев бархата амурского, в терапии заболеваний гепатобилиарной системы. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2020;23(2):18–23.

REFERENCES

1. Pimpin L., Cortez-Pinto H., Negro F., Corbould E., Lazarus J. V., Weber L., Sheron N. Burden of liver disease in Europe: Epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. *Journal of Hepatology*. 2018;69(3):718–735. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.05.011.
2. Bueverov A. O., Bueverova E. L. The evolution of ideas about medicinal liver damage. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология = Experimental & clinical gastroenterology*. 2019;(3):89–96. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-163-3-89-96.
3. *Gastroenterologiya* [Gastroenterology]. Moscow: Eksmo; 2010. 558 p. (In Russ.)
4. *Gastroenterologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Gastroenterology. National leadership]. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. 480 p. (In Russ.)
5. Lazebnik L. B., Radchenko V. G., Dzhadhav S. N., Sitkin S. I., Selivertov P. V. Systemic inflammation and non-alcoholic fatty liver disease. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология = Experimental & clinical gastroenterology*. 2019;165(5):29–41. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-165-5-29-41.
6. Singh S., Osna N. A., Kharbanda K. K. Treatment options for alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease: A review. *World Journal of Gastroenterology*. 2017;23(36):6549–6570. DOI: 10.3748/wjg.v23.i36.6549.
7. Li S., Tan H. Y., Wang N., Cheung F., Hong M., Feng Y. The Potential and Action Mechanism of Polyphenols in the Treatment of Liver Diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2018;1–25. DOI: 10.1155/2018/8394818.
8. Beaton M. D. Current treatment options for nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Canadian Journal of Gastroenterology*. 2012;26(6):353–357. DOI: 10.1155/2012/725468.
9. Beyoğlu D., Idle J. R. Metabolomic insights into the mode of action of natural products in the treatment of liver disease. *Biochemical Pharmacology*. 2020;180:114171. DOI: 10.1016/j.bcp.2020.114171.
10. Bortnikova V. V., Krepkova L. V. The experimental toxicological study of antiviral phytodrug flakoside. *Vestnik Rossiyskogo universiteta družby narodov. Seriya: Meditsina = RUDN Journal of Medicine*. 2008;7:92–95. (In Russ.)
11. Vichkanova S. A., Baginskaya A. I., Shipulina L. D., Kolkhir V. K., Bortnikova V. V., Gorodnyuk T. I. Flakozid – effektivnoe rastitel'noe sredstvo dlya lecheniya gepatitov virusnoy i ne virusnoy etiologii, a takzhe virusnykh porazheniy kozhi. V kn.: *Sbornik nauchnykh trudov VILAR: khimiya, tekhnologiya, meditsina* [Flacoside is an effective herbal remedy for the treatment of viral and non-viral hepatitis, as well as viral skin lesions. In: *Collection of scientific works VILAR: chemistry, technology, medicine*]. Moscow: VILAR; 2000. 316–323 p. (In Russ.)
12. Vichkanova S. A., Kolkhir V. K., Sokol'skaya T. A., Voskoboynikova I. V., Bykov V. A. *Lekarstvennye sredstva iz rasteniy* [Medicines from plants]. Moscow: ADRIS, 2009. 432 p. (In Russ.)
13. Bortnikova V. V., Krepkova L. V., Arzamastsev E. V., Kuznetsov Yu. B., Borovkova M. V. Protivovospalitel'nye svoystva nekotorykh rastitel'nykh antimikrobykh i protivovirusnykh preparatov. V kn.: *Sbornik nauchnykh trudov VILAR: khimiya, tekhnologiya, meditsina* [Anti-inflammatory properties of some herbal antimicrobial and antiviral drugs. In: *Collection of scientific works VILAR: chemistry, technology, medicine*]. Moscow: VILAR; 2000. 369–375 p. (In Russ.)
14. Bortnikova V. V., Karabaeva V. V., Krepkova L. V., Sidelnikova G. F., Mizina P. G., Karabaeva O. N. Flakozid – drug from the leaves of phellodendron amurense rupr., in treatment of diseases of the hepatobiliary system. *Voprosy biologicheskoy, meditsinskoy i farmatsevticheskoy khimii = Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry*. 2020;23(2):18–23. (In Russ.)