

Какие фосфолипиды «эссенциальнее»?

К.Г. Гуревич

Кафедра ЮНЕСКО «Здоровый образ жизни — залог успешного развития»,
МГМСУ, г. Москва

Препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды, в настоящее время широко используются для лечения заболеваний печени. Выбор конкретного препарата остается за врачом с учетом его знаний, касающихся не только заболеваний печени, индивидуальных особенностей пациента, но и знаний о качестве лекарственных препаратов, о технологиях производства и очистке активных веществ. В настоящее время на фармакологическом рынке РФ представлен большой спектр лекарственных препаратов и БАД, содержащих эссенциальные фосфолипиды, но не все они являются гепатопротекторами.

Фосфолипиды (или фосфоглицериды) принадлежат к классу высоко специализированных липидов и являются компонентами клеточных мембран и мембран органелл, например митохондрий, клеток животных, растений и микроорганизмов [5, 11]. Фосфолипиды также называют «эссенциальными» в силу их качеств, незаменимых для роста, развития и надлежащего функционирования всех соматических клеток. В дополнение к их роли в составе клеточных мембран, следует сказать, что фосфолипиды — это важные составляющие сурфактанта в альвеолах легких, липопротеинов и желчи. Они принимают участие в работе нервной системы, в мембранных ферментативных реакциях и других метаболических процессах.

Фосфолипиды, находящиеся в тромбоцитах, принимают участие в процессе свертывания крови, что в конечном итоге показывает их влияние на защитную функцию крови и гемодинамику в организме млекопитающих и человека. Химическая структура фосфолипидов, их дифильность, наличие заряженных групп определяет уникальность их физиологических свойств.

Главная функция фосфолипидов — формирование двойного липидного слоя в мембранах клеток. Структура и функция клеточных мембран имеет чрезвычайно важное значение для здоровья человека. Некоторые симптомы могут быть объяснены нарушением или повреждением функций мембран или их неустойчивостью. Путем введения фосфолипидов можно влиять на мембранные функции, связанные с мембранными белками, и воздействовать на нарушенную функцию.

Молекулярная структура фосфолипидов напоминает структуру триглицеридов, но в отличие от последних в молекуле фосфолипидов одна из трех жирных кислот замещена сложным эфиром фосфорной кислоты. Фосфолипиды различают в зависимости от природы заместителя, связанного с фосфорнокислой группой. Основным, наиболее исследованным представителем фосфолипидов является лецитин.

Термин «лецитин» берет свое начало от греческого слова «lekithos». Впервые лецитин был выделен из яйца в 1846 г. французским химиком Морисом Гоблеем. Пионерские работы в области выделения растительного лецитина проводились доктором Бруно Ревалдом в 1920-х гг. Выделение и очистка лецитина от различных источников описана в работах Kuksis [1985] и Prosise [1985].

Первоначально термин использовался для обозначения фосфорсодержащих липидов, полученных из яичного желтка, позже использовался как синоним для обозначения только одного определенного фосфолипидов — фосфатидилхолина (ФХ), т. к. он является главным компонентом фракции фосфатидов, извлекаемых из яичного желтка либо из бобов сои.

В научной литературе термин «лецитин» обозначает 1,2-диацил-глицеро-3-фосфатидилхолин. В противоположность этому в промышленности (в т. ч. в технологии лекарств и пищевых добавок) и коммерции термин «лецитин» понимается несколько иначе и используется для обозначения сложной смеси нейтральных липидов (преимущественно триглицеридов, малого количества жирных кислот в свободном состоянии и стеролов), полярных липидов (фосфо- и гликолипиды) и углеводов. Например, определение лецитина в фармакопее США выглядит так: комплексная смесь ацетон-нерастворимых фосфатидов, которые состоят в основном из фосфатидилхолина, фосфатидилэтаноламина, фосфатидилсерина, фосфатидилинозитола, в комбинации с различным количеством других субстанций — триглицеридов, жирных кислот, углеводов [16].

Для практических нужд интересны источники, которые имеют высокие концентрации фосфолипидов. Лучшим источником из животных продуктов являются яйца, но он очень дорог. Растительные источники — семена подсолнечника, кукуруза, арахис и другие масляные семена также важные источники фосфолипидов.

дов, но наиболее важны для производства соевые бобы. Фосфолипидный состав лецитина зависит от источника, климата, почвы, условий произрастания и сбора урожая. Наиболее популярный из всех лецитинов — соевый лецитин. Технология производства значительно влияет на состав и свойства лецитина.

В последние десятилетия происходило бурное развитие методов качественного и количественного анализа сложных комплексных препаратов природного происхождения, в т. ч. и фосфолипидов. Значительные результаты были достигнуты в разработке методов разделения и идентификации индивидуальных фосфолипидов с использованием комбинации хроматографических методов и спектроскопии. Это позволяет очень тщательно контролировать технологический процесс получения фосфолипидов (например, лецитина), начиная от контроля исходного сырья до полупродуктов его очистки и конечных коммерческих продуктов.

Поскольку коммерческие препараты лецитина подразумевают наличие не индивидуального вещества, а довольно-таки сложный состав, то стандартизация фосфолипидов, кроме их идентификации и количественного анализа, подразумевает анализ показателей качества важных в технологии жиров. Так, например, AOCS (American Oil Chemists' Society) рекомендует следующие испытания для стандартизации лецитина: определение ацетон-нерастворимого вещества, толуол-нерастворимого вещества, кислотного числа, величину окрашивания по йоду, перекисного числа, вязкости, pH, удельного веса, содержания тяжелых металлов, микробной контаминации [9]. Такое количество стандартизуемых параметров при определении качества лецитина и других фосфолипидов говорит об исключительной важности физико-химических свойств этих соединений при выборе коммерческого продукта от различных фирм-производителей для пищевого и терапевтического использования. Коммерческий (сырой) лецитин, который является исходным компонентом, используемым для создания лекарственных препаратов, пищевых добавок и других продуктов, имеет довольно сложный состав. Он состоит приблизительно из 64% смешанных фосфатидов и 36% сырого масла сои. Все коммерческие лецитины неодинаковы: их состав и свойства могут изменяться в зависимости от источника и технологии получения.

В медицине и фармации использование лецитина как продукта требует выделения его активного начала, группы веществ, которые вносят наиболее значительный вклад в его фармакологические и физико-химические свойства. Разработка эффективных способов идентификации и разделения смесей фосфолипидов позволяет говорить о том, что в подавляющем большинстве случаев применения препаратов лецитина в медицине основывается и объясняется присутствием в его составе фосфатидилхолина (ФХ). Различия в при-

менении лецитина в качестве лекарственного препарата и как вспомогательного вещества в технологии лекарств, пищевой промышленности и других областях требуют различных степеней очистки сырья. Из сырого лецитина путем обезжиривания удаляются в первую очередь нейтральные липиды (триглицериды), диглицериды и др. После чего сырой лецитин уже называют «чистым лецитином». Он обычно представляет собой твердый сыпучий порошок (или гранулы) и является доступным коммерческим продуктом с содержанием фосфатидилхолина приблизительно в 25-30% (по весу).

Дальнейшая глубокая очистка лецитина удаляет природные примеси ФХ (также фосфолипидной природы), например фосфатидилэтаноламин (ФЭ), который представляет собой одно из множества различных соединений (обозначаемых как «минорные» компоненты), в нативном состоянии находящиеся вместе и выделяющиеся совместно с ФХ. Очистка лецитина от присутствия ФЭ приводит к улучшению некоторых технологических свойств коммерческих препаратов, в частности препаратов парентерального лецитина (улучшаются эмульгирующие свойства за счет повышения содержания ФХ).

В противопоставление ФХ, который имеет двухполярный заряд своей гидрофильной группы, некоторые его примесные компоненты имеют отрицательный заряд или вовсе не имеют заряда при нейтральных значениях pH. Их структурное различие приводит к различию в гидратации их гидрофильных частей молекул. В работе *Hansrani* упомянуто, что различные «минорные» примеси лецитина, особенно лизофосфолипиды, способны влиять на стабильность эмульсий. Последние образуются путем гидролиза жирных кислот, преимущественно в позиции 2 в молекуле соответствующего фосфолипида. «Минорные» компоненты лецитина способны не только влиять на технологию лекарственных препаратов, если они используются при их производстве, но в ряде случаев могут непосредственно вызывать нежелательные лекарственные явления. Так, например, соевый фосфатид частично трансформируется в изолецитин и по мере накопления увеличивает свою токсичность [19]. Вот почему так важны вопросы соблюдения технологий очистки лецитина.

Следует отметить, что технологии производства фосфолипидов постоянно совершенствуются. Примером такого рода может служить технология, разработанная кафедрой технологии жиров, товароведения и экспертизы товаров КубГТУ. Исследовался процесс обезжиривания фосфолипидного концентрата при различных соотношениях фосфолипидного концентрата и ацетона, определялись границы расслаивания полученной трехкомпонентной системы фосфолипиды — ацетон — нейтральные липиды. На основании полученных новых экспериментальных данных совер-

шенствование технологии получения обезжиренных фосфолипидов за счет совершенствования процесса обезжиривания фосфолипидного концентрата позволило снизить расход органического растворителя, а также энергозатраты на регенерацию растворителя из мицеллы. Экспериментально подтверждено, что экономия растворителя составила от 6,4 до 8,5 кг растворителя на 1 кг сырых растительных фосфолипидов (2,5-3,0 раза), экономия энергии на регенерацию растворителя составила от 4,119 до 5,139 МДж на 1 кг фосфолипидного концентрата. При этом качество полученных по усовершенствованной технологии обезжиренных фосфолипидов не хуже, чем у полученных по старой технологии. С другой стороны, если расход растворителя оставить таким же, как в старой технологии, применение усовершенствованной технологии позволит значительно улучшить качество обезжиренных фосфолипидов, что подтверждено как расчетными, так и экспериментальными данными. Так, в обезжиренных фосфолипидах, полученных по новой технологии, массовая доля масла ниже на 1,0-1,5 %, массовая доля фосфолипидов выше на 1,05-1,6 %, чем в обезжиренных фосфолипидах, полученных по старой технологии. Фосфолипиды, полученные по усовершенствованной технологии, имеют более высокие физиологические и органолептические свойства, что обусловлено меньшей массовой долей масла и нежелательных примесей [6].

Столь подробное изложение технологических деталей при производстве препаратов эссенциальных фосфолипидов вполне оправдано. Центральное место в терапевтическом эффекте подобных препаратов отводится фосфатидилхолину (ФХ): от содержания его в лекарстве, качества очистки, наличия примесей зависит, в конечном итоге, успех лечения.

Существует понятие «минимум органа»: для печени достаточно менее половины ее массы для осуществления всех необходимых функций организма. Несмотря на колоссальный резерв печени, ее способности не безграничны. Широкий диапазон печеночных функций и возможность их восстановления связаны со способностью производить новые клеточные мембраны, которые в среднем состоят на 65% из ФХ. Это наглядно доказывает важность ФХ как структурообразующего вещества, незаменимого для оптимальной функции печени.

Установлено, что ФХ значительно ускоряет восстановление печени при токсическом воздействии, уменьшает окисление липидов свободными радикалами; замедляет мембранное повреждение, фиброз и жировую инфильтрацию ткани печени; увеличивает синтез клетками РНК и белка, что предполагает ускорение регенерации; улучшается обмен веществ в печени. ФХ совместим с фармацевтическими препаратами и другими питательными веществами. Его биодоступность

составляет приблизительно 90% введенного количества в течение 24 ч. Кроме этого, ФХ увеличивает биодоступность питательных веществ, с которыми он вводится совместно.

Наиболее ярким представителем лекарственных препаратов эссенциальных фосфолипидов, широко известным среди специалистов и пациентов, является препарат Эссенциале форте фирмы «Наттерманн». За длительный период (несколько десятилетий) использования в медицинской практике СССР, России и стран СНГ он стал классическим лекарственным средством, вошедшим во многие медицинские учебники и справочники препаратов группы эссенциальных фосфолипидов. Эссенциале оказался эффективен для лечения неалкогольного стеатогепатита [14]. Препарат успешно применялся при терапии вирусных гепатитов В, С и D [15], был получен положительный результат при лечении больных печеночной энцефалопатией [17]. Результаты 155 исследований с участием 10 049 пациентов доказывают эффективность Эссенциале. Клинические исследования доказали, что при пероральном применении Эссенциале в дозе 1-3 г/сут удается достигнуть следующих клинически значимых эффектов:

- уменьшить уровень индикаторных печеночных ферментов в плазме крови;
- ослабить перекисное окисление липидов;
- уменьшить степень выраженности мембранных повреждений;
- ускорить регенерацию гепатоцитов;
- улучшить процессы метаболизма, протекающие в печени.

Так как на современном этапе развития медицины значение, которое ранее придавалось включению витаминов в состав гепатопротекторных препаратов пересмотрено, место Эссенциале форте занял препарат Эссенциале форте Н — препарат без витаминного комплекса. Назначение витаминов и микроэлементов следует тщательно обосновывать в каждом конкретном случае. При этом необходимо учитывать физиологическое состояние организма (наличие беременности, например), аллергологический анамнез, возраст, профессию и другие факторы. От обобщенного подхода к включению витаминов в состав лекарственных препаратов следует отказаться. Кроме того, некоторые ситуации предусматривают назначение высоких суточных доз «эссенциальных» фосфолипидов, ранее же наличие витаминного комплекса в составе Эссенциале резко лимитировало дозу лекарства. Во многих случаях при тяжелых поражениях печени необходимо увеличение продолжительности лечения, при этом повышение дозы витаминов при использовании Эссенциале было бы нецелесообразным. В таких случаях обоснованным является применение Эссенциале Н.

Таблица

№ п/п	Денситометрический	Количество	Площадь	Результат весовые	RF
1	0	0.000	0.000	0.000	0.35
2	60	0.003	0.005	0.000	0.09
3	1566	0.072	0.038	0.000	0.02
4	2158	0.099	0.047	0.000	0.02
5	2244	0.103	0.078	0.000	1.11
6	-3	-0.000	0.001	0.000	0.10
7	0	0.000	0.000	0.000	0.00
8	12935	0.595	0.772	0.000	0.37
9	2760	0.127	0.061	0.000	0.02

Необходимо отметить, что результаты всех доклинических исследований препарата *in vivo* и *in vitro* были получены именно для «чистой» EPL-субстанции, без каких-либо добавочных компонентов. Другими словами, доказано, что эффект препарата обеспечивают «эссенциальные» фосфолипиды. У пациентов, получавших препарат, не содержащий витаминов, лечение было также высоко эффективным. Именно поэтому стали выпускать препараты Эссенциале форте Н (капсулы) и Эссенциале Н (раствор для инъекций в ампулах), содержащие только «эссенциальные» фосфолипиды, в которых отсутствовали витамины. Одна капсула препарата содержит 300 мг «эссенциальных» фосфолипидов, а 5 мл раствора — 250 мг. Состав этих лекарственных форм препарата соответствует современному пониманию механизмов поражения печени и дает возможность проводить целенаправленное, а значит, наиболее эффективное лечение пациентов с заболеваниями печени. Показания к применению препарата достаточно хорошо известны врачам и фармацевтам и с появлением Эссенциале Н не изменились. Прежде всего, Эссенциале Н применяется для лечения таких заболеваний печени, как жировая дегенерация печени различной этиологии, хронический гепатит, цирроз печени, лекарственное и алкогольное поражение. Кроме того, препарат успешно применяют для лечения отравлений, токсикозов беременных и в случае нарушения функции печени, возникших в результате осложнений при других заболеваниях. Рекомендуются использование препарата при псориазе.

Помимо Эссенциале форте Н уже несколько лет существуют и другие препараты эссенциальных фосфолипидов, в частности Эсливер форте («Наброс Фарма», Индия. Маркетинг и дистрибуция ОАО «Нижфарм»). Ради справедливости, следует отметить, что компания «Нижфарм» изменила дизайн упаковки препарата Эсливер форте, который ранее копировал элементы дизайна, использованного при оформлении упаковки для препарата Эссенциале форте [2, 3]. Однако содержание капсул остается прежним. По данным нового анализа (31.07.2003 г.), проведенного в порядке оказания консультативной помощи, сравнива-

лись лекарственные препараты Эссенциале форте Н серии 21711 фирмы «Рон-Пуленк Рорер» (Германия) и Эсливер форте серии 121702 фирмы Nabros Pharma Pvt. Ltd. (Маркетинг и дистрибуция ОАО «Нижфарм», Россия). Препарат Эсливер форте представляет собой порошок светло-оранжевого цвета с запахом, находящийся в красно-коричневых капсулах. Препарат Эссенциале форте Н — густое мазеподобное вещество темного цвета в капсулах светло-коричневого цвета.

Содержимое капсул экстрагировали смесью хлороформ:метанол (2:1). Полученные экстракты наносили на хроматографические пластины НРТЛС размером 10*10 см фирмы «Мерк» (Германия). Хроматографирование проводили в системах: 1) хлороформ:метанол:вода 65:25:4; 2) хлороформ:метанол:водный аммиак 14:6:1. Визуализацию пятен проводили в парах йода, количественное определение методом нормализации площадей хроматографических пятен с использованием прибора ДЕНСКАН фирмы ЛЕНХРОМ (Россия) в видимом свете и в УФ-свете при длинах волн 254 и 365 нм.

В результате проведенных исследований установлено, что основную массу фосфолипидов препарата Эссенциале форте Н более 90% составляют изомеры фосфатидилхолина с незначительными примесями других фосфолипидов.

Указанная фракция фосфолипидов плохо выражена в препарате Эсливер форте. Кроме того, в нем обнаружено присутствие хроматографических зон, соответствующих фосфатидилинозиду и фосфатидилсерину [7].

При последующей экспертизе Эсливера форте (Nabros Pharma Pvt. Ltd. Kheda 387411, маркетинг и дистрибуция ОАО «Нижфарм») в той же лаборатории от 20.10.2003 г. было выявлено, что фракция фосфолипидов, представленная изомерами фосфатидилхолина, в исследуемом препарате выражена слабо и составляет менее 10%, порядка 90% — это витамины и примеси других фосфолипидов [18].

Обращает на себя внимание следующая строка на упаковке Эсливера форте: «По техническим указаниям

Доктора Винклера Гмбх, Германия». Доктор Винклер Гмбх — это немецкая компания, производящая медицинскую технику, известна подушками и охлаждающими компрессами [13].

Почему для препарата применяются технические указания именно этой немецкой компании, может быть, недостаточно только правил GMP?

Из представленных и ранее сравнительных результатов анализа видно, что по фосфолипидному составу Эсливер форте приближается к неочищенному соевому лецитину. По данным лаборатории химии липидов Института биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, при сравнении соотношения содержания ФХ в этих двух препаратах видно, что содержание ФХ в препарате Эсливер форте в 1,5–2 раза меньше, чем в препарате Эссенциале форте. Таким образом, по содержанию активного компонента — ФХ препараты эссенциальных липидов существенно различаются, что при одинаковой дозировке уже приведет к снижению активного компонента в лекарственной форме.

Проведенное 26.04.2000 г. сравнительное исследование двух разных партий Эсливер форте в лаборатории A.Nattermann&Cie. GmbH, Кельн, Германия, показало, что качество продукта следует считать абсолютно неприемлемым, особенно качество основного активного ингредиента Essentielle Phospholipid (EPL), которое явно идентифицируется как неочищенный соевый лецитин, несравнимо с высокими требованиями в отношении качества предъявляемым к EPL-субстанции Nattermann. Применение низкотехнологичных препаратов из эссенциальных фосфолипидов вводит в заблуждение потребителей и может дискредитировать оригинальные высокоэффективные препараты Эссенциале форте Н в форме капсул, а также ставит под сомнение уже подтвержденную эффективность и целесообразность терапии ряда заболеваний препаратами EPL [1–3].

В период с декабря 2001 г. по июль 2002 г. в двух центрах — на кафедре госпитальной терапии с курсом врача общей практики Казанского государственного медицинского университета на базе 1-й Городской клинической больницы г. Казани и на кафедре факультетской терапии №2 лечебного факультета ММА им. И.М. Сеченова — проходило открытое клиническое исследование (по Протоколу №RU/N/02/3), в котором участвовали 22 и 20 пациентов соответственно. Выводы провозглашали, что изучаемый препарат Эсливер форте не уступает по терапевтической эффективности препарату Эссенциале форте Н и может применяться наравне с последним в лечении больных с алкогольной болезнью печени (АБП) [20].

Еще в одном центре — Городской больнице №33 г. Н.Новгорода в открытое клиническое исследование

(по Протоколу №RU/N/02/3) были включены 54 пациента с АБП в стадии стеатоза и гепатита. 27 человек принимали Эсливер форте по 2 капсулы 3 раза в течение 12 недель, и 27 пациентов получали Эссенциале форте Н по 2 капсулы 3 раза. В результате был сделан вывод, что «исследуемый препарат Эсливер форте не уступает по терапевтической активности препарату сравнения Эссенциале форте Н и даже несколько превосходит его действие за счет комплекса витаминов, что выразилось в более сильном эффекте у пациентов, вошедших в исследование в зимне-весеннее время (с января по май)»! Однако выводы по результатам клинических исследований, инициированных компанией Нижфарм, где было показано некоторое превосходство препарата Эсливер форте над Эссенциале форте Н, плохо согласуются с результатами анализов содержания активного вещества и степени его очистки в препарате [3,7,12,18]. Что касается частностей — при оценке качества жизни (КЖ) было показано некоторое превосходство препарата Эсливер форте над Эссенциале форте Н, КЖ оценивалось с помощью модифицированного опросника САН [10]. Это очень небольшой бланковый тест предназначен для оперативной оценки самочувствия, активности и настроения (по первым буквам этих функциональных состояний и назван опросник). Сущность оценивания заключается в том, что испытуемых просят соотнести свое состояние с рядом признаков по многоступенчатой шкале. Результат оценки касается лишь психо-эмоционального статуса испытуемых на момент проведения опроса. Эта оценка, несомненно, является лишь небольшим компонентом такого серьезного понятия как качество жизни [4].

А.С. Топорков, в одной из статей, недавно опубликованных в Русском Медицинском Журнале [12], рассматривая состав Эсливера форте, сообщает, что этот препарат отличается от Эссенциале своим фосфолипидным составом. Фосфатидилхолин составляет 81,9% от суммы фосфолипидов в Эссенциале и 38,6% — в Эсливер форте. Однако пишет тот же автор, Эсливер форте дополнительно содержит фосфатидилэтаноламин, фосфатидилсерин и фосфатидилинозитол. Необходимо снова подчеркнуть, что все эти три соединения являются, так называемыми, «минорными» компонентами лецитина, и при очистке последнего, максимально удаляются из препарата. Но только фосфатидилхолин, представляет наибольший интерес в отношении терапевтического действия препаратов эссенциальных фосфолипидов. Таким образом, сравнение выглядит некорректным, когда наличие основного действующего вещества в препарате оказывается недостаточным, а избыточное присутствие «минорных» компонентов преподносится как дополнительное преимущество препарата Эсливер форте. Кроме того, несмотря на качественные различия в составе Эссенциале и Эсливер форте, в той же статье реко-

мендации по приему выглядят сходными — 2 капсулы трижды в день. Хотя при таком содержании активного вещества, теоретически следовало бы рекомендовать повышение дозировки.

В заключении необходимо подчеркнуть, что среди большого количества лекарственных препаратов и БАД, содержащих эссенциальные фосфолипиды, остается еще немало препаратов сомнительного качества, и что в производстве лекарственных препаратов на

всех этапах необходимо серьезное отношение к применяемым технологиям — от субстанции до упаковки, в конечном итоге — это всегда вопрос безопасности и эффективности лекарства для пациента. При выборе терапии современные врачи должны знать не только средство лечения конкретного заболевания у конкретного пациента, но и иметь представление о качестве лекарственных препаратов, технологиях производства и очистке активных компонентов лекарств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Под ред. С.Скаткова «Фармакотерапия: Эссенциальные фосфолипиды: имитация путем заимствования» Фармацевтический вестник, №23 (222) 24 июля 2001 г.
2. Смирнов И.И., Качественная Клиническая Практика, 2001. № 2. С. 67-74.
3. К. Г. Гуревич, Качественная Клиническая Практика, 2002. № 4. С. 108-111.
4. Е.Н. Семернин и др. Качественная Клиническая Практика, 2001. № 2. С. 48-52
5. В. Е. Васковский, Липиды, Соросовский образовательный журнал, № 3, 1997, с. 32-37.
6. А.А.Лобанов, Е.Н. Константинов, Совершенствование технологии получения обезжиренных фосфолипидов, Химия и компьютерное моделирование. Бутлеровские сообщения. 2001, №5 Специальный выпуск, InformCrossScience 1999-2001
7. МО РФ, III Центр судебно-медицинских и криминалистических экспертиз, Отдел химико-токсикологической экспертизы, акт исследования 31 июля 2003 г., Москва
8. А.С. Топорков, Применение эссенциальных фосфолипидов в терапии алкогольной болезни печени, Русский Медицинский Журнал, Том 11, №14, 2003, С 836-838.
9. www.kancorflavours.com
10. psynet.by.ru
11. под ред. С.А. Скатков, Фосфолипиды и их значение в организме человека, Фарматека, №7, 2001, С 26-30.
12. С.А. Сергеева, И.Н. Озерова, Сравнительный анализ фосфолипидного состава препаратов эссенциале форте и эссливер форте, Фармация №3, 2001, С 32-34.
13. www.dr-winkler-kg.de
14. Ивашкин В.Т., Шульпекова Ю.О. Гастроэнтерология, 2002
15. Корочкина О.В., Цыбасова А.И., Соринсон С.Н. Consilium-Medicum, 2002. Т. 4. № 1. Приложение.
16. USP23, NF18. p.2259
17. Маев И.В., Гуревич К.Г. Росс. журн. гастр., гепатол. и колонопроктол, 2001. № 4. С. 41-45.
18. Симонов Е. Акт исследования МО РФ, III Центр судебно-медицинских и криминалистических экспертиз, Отдел химико-токсикологической экспертизы, 31 июля 2003 г., Москва
19. А. Вретлинд, А.Суджан «Клиническое питание», с. 92, Стокгольм-Москва, 1990
20. Кузнецов А.С., Артемова А.В., Диагностика и лечение в гастроэнтерологии, Медицинская кафедра, №4, 2002, С 64-67, 134-139