

ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ С: ПРИНЦИПЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ФИТОТЕРАПИИ

Молоковский Д.С., Эсауленко Е.В., Павлова О.О.

СПб государственная медицинская академия им. И.И.Мечникова, Институт Гриппа РАМН

Актуальность обоснования включения эффективных нетоксичных лекарственных средств растительного происхождения в комплексную терапию гепатита С (ГС) не вызывает сомнения и особо подчеркнута в докладе Национального Института Здоровья (США): «Требуется проведение клинических испытаний эффективности комбинированного лечения HCV-инфекции.....с помощью антифиброзных и противовоспалительных препаратов, а также иммуномодуляторов и противовирусных веществ. Следует дать оценку эффективности использования способов и средств альтернативной или нетрадиционной медицины» (NIH Consensus, 2002). Такой подход обусловлен, очевидно, рядом особенностей эпидемиологии, этиологии и патогенеза ГС, критическим анализом результатов лечения этого заболевания: относительной резистентностью HCV к фармакотерапии, рядом наблюдаемых побочных эффектов современной комбинированной противовирусной терапии – цитопении, депрессии, аутоиммунных тиреоидитов и гепатитов (Garcia-Buey L. et al., 1995; Deutsch M. et al., 1997; Piquer S. et al., 2001; Gish R.G., 2006; Hughes C.A., Shafran S.D., 2006)

К настоящему времени в РФ разработано и допущено к медицинскому применению большое количество официальных фитопрепаратов и БАД с гепатопротективной активностью (Лесяевская Е.Е., Фролова Н.Ю., Дрожкина Е.Е., 2001; Регистр....., 2006) Составы сборов лекарственных растений, рекомендуемых при воспалительных заболеваниях печени, описаны в ряде публикаций, монографий и справочников (Виноградов В.М. и соавт., 1991; Фитотерапия....., 1999; Соколов С.Я., 2000; Яковлев С.А. 2001; Сологуб Т.В., Блескина Т.Н., 2002; Корсун В.Ф. и соавт., 2005). Однако практический выбор и включение фитосредства в комплексную терапию больного гепатитом для клинициста существенно осложнен тем, что в качестве медицинских показаний к применению гепатопротекторов указываются практически все воспалительные заболевания печени, несмотря на вполне очевидные принципиальные различия в их этиологии и патогенезе.

Цель данной работы – обоснование принципов и перспектив применения ряда лекарственных растений и их компонентов при хроническом гепатите С (ХГС), с учетом современных представлений об этиологии, патогенезе и фармакотерапии этого заболевания.

ГС является глобальной проблемой здравоохранения. Это связано с тем, что на его долю приходится 20% случаев острых гепатитов, 70% хронических гепатитов, и в качестве осложнений, 40% циррозов печени с печеночной недостаточностью в терминальной стадии и 60% случаев гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Чаще встречаются безжелтушные, субклинические и инаппарантные формы ГС, которые переносятся без стационарного

лечения, однако в 80-90% случаев в среднем через 14 лет переходят в хронический гепатит, у 20-30% больных через 18 лет - в цирроз печени и у 5-7% больных через 23-28 лет – в ГЦК (Pagliaro L. et al., 1999; Mohsen A., Norris S., 2005).

Вирус ГС (HCV) является РНК-содержащим вирусом из семейства Flaviviridae, имеющим 6 генотипов и более 50 субтипов, обладающим высокой мутагенностью. Возможно, существование множественных одновременно присутствующих вариантов вируса с измененным, но близкородственным геномом - квазиразновидностей ("quasispecies"). Подобная мультивариантность вируса облегчает HCV "уклонение" как от иммунологического надзора, так и противовирусной иммуотропной терапии (Rosen H.R, 2003; Dash S. et al., 2005).

Следует подчеркнуть, что в процессе хронизации ГС, формирования фиброзных и цирротических изменений, дальнейшего озлокачествления в ГЦК ведущую роль играют иммуноопосредованные нарушения (Chang K.M. et al. 1997; Koziel M.J., 1997; Rehermann B. et al., 2000). Так, активность цитотоксических Т-лимфоцитов при хронизации процесса является недостаточной не только для лизиса инфицированных гепатоцитов, но и для блокирования экспрессии и репликации вирусного генома с последующей элиминацией HCV (Rehermann B., 1996; Accapezzato D. et al., 2004). В то же время установлено, что активированные HCV-специфичные клоны цитотоксических Т-лимфоцитов секретируют ряд цитокинов усиливающих процессы прогрессирования фиброза и портального воспаления у больных ХГС (Napoli J. et al., 1996; Wedemeyer H. et al., 2003; Gremion C. et al., 2004). Именно хроническое воспаление и является, как полагают, ведущим промотирующим фактором в формировании ГЦК (Moss S.F., Blaser M.J., 2005; Alison M.R., Lovell M.J., 2005).

Функциональная активность В-системы иммунитета при HCV инфекции также имеет свои особенности. С одной стороны, в ходе инфекции антитела определяются ко всем структурным и неструктурным белкам HCV, однако их протективная эффективность существенно ограничена и не обеспечивает элиминацию возбудителя (Yoshioka K. et al., 1991). С другой стороны, В-лимфоцитами вырабатываются антинуклеарные, антигладкомышечные и антимитохондриальные аутоантитела, которые приводят к манифестации таких аутоиммунных внепеченочных проявлений как ревматоидные синдромы, васкулиты, мембранознопролиферативный гломерулонефрит, смешанная криоглобулинемия, кератоконъюнктивит, синдром Шегрена, что придает ГС характер системного заболевания (Manns M.P., Rambush E.G., 1999; Adeyemi O.M. et al., 2005; Ramos-Casals M. et al., 2005). Частота выявления нарушений толерантности к глюкозе и диабета типа 2 у больных ХГЦ также существенно выше, чем в целом в популяции, что связывают с иммуноопосредованной активизацией TNF-фактора (Ma. Y., Yan W.W., 2005; Palekar N.A., Harrison S.A., 2005).

Подобный дисбаланс иммунной системы организма при хронической HCV инфекции объясняют персистенцией HCV иммуноцитах, приводящей к ингибированию активности Th1 субпопуляции CD4+ Т-лимфоцитов-хелперов продуцирующих интерферон- γ (IFN- γ), интерлейкин-2 (IL-2), TNF α и β с одновременной активизацией Th2 субпопуляции, что, в результате, приводит к угнетению функций Т-лимфоцитов и макрофагов, подавлению иммунного противовирусного ответа по клеточному типу и стимуляции гуморального компонента иммунной системы (Zignego et al., 1995; Wedemeyer H. et al., 2003; Maino V.C. et al., 2004).

Таким образом, становятся очевидными возможные направления и цели применения фитотерапии при ХГС:

1. «Гепатотропная» фитотерапия, направленная на восстановление и поддержание функциональной активности гепатоцитов, нормализацию деятельности желчного пузыря и желчевыводящих путей, устранению сопутствующих нарушений со стороны ЦНС.
2. Противовирусная и интерферогенная фитотерапия, с целью снижения вирусной нагрузки.
3. Противовоспалительная и антифиброзная фитотерапия, с целью ингибирования хронического воспалительного процесса в печени с исходом цирроз играющего промотирующую роль в формировании ГЦК.
4. Иммуномодулирующая фитотерапия, направленная на активизацию Т системы иммунитета, подавленной при ХГС. Следует отметить, что активизация В-системы при ХГС может привести к серьезным осложнениям аутоиммунного характера.
5. Антиканцерогенная фитотерапия

В практическом плане, при выборе фитотерапии ХГС нам представляется перспективным следующий подход: из более чем 50 официальных фитосредств, рекомендуемых в традиционных медицинах при воспалительных заболеваниях печени, целесообразно (во избежание полипрагмазии) включать в курс фитотерапии лекарственные растения (и/или их компоненты) и БАД с доказанной «комплексной» активностью, т.е. обладающие одновременно гепатотропными, противовирусными, противовоспалительными, иммуномодулирующими и антиканцерогенными свойствами. В качестве дополнительных критериев отбора представляется перспективным использовать наличие у фитосредств мочегонной (т.е. усиливающей почечный клиренс), холетропной, противодиабетической, седативной (или актопротекторной) активности.

Выбор таких фитосредств необходимо осуществлять, очевидно, с учетом наличия или отсутствия у больного таких осложнений и сопутствующих ХГС заболеваний как цирроз печени, печеночная недостаточность, холестаза, нарушение толерантности к глюкозе, астенизация, снижение работоспособности и др.

Следует отметить, что выбор лекарственных растений для включения в фитотерапию ХГС, основанный на исключительно априорном применении «классических» гепатопротекторов растительного происхождения и/или фитоадаптогенов, может привести к существенным лечебным ошибкам.

Гепатопротектор силимарин, высокоэффективный при алкогольных гепатоциррозах, не проявил лечебной активности у пациентов с ХГС и гепатитом В (Bean P., 2002; Mayer K.E. et al., 2005). Гиперицин, фармакологически активное соединение, выделенное из зверобоя, не только не снизил вирусную нагрузку у больных ХГС, но и проявил выраженную фототоксичность (Jacobson J.M., et al., 2001). Сам зверобой обладает способностью снижать продукцию иммунными клетками IFN- γ , необходимого для стимуляции Т-клеточного противовирусного ответа (Winkler C. et al., 2004). Возможно, именно данная активность зверобоя и является причиной успешного применения этого растения с целью снижения выраженности ряда побочных эффектов интерферонотерапии при ХГС (Bean P., 2002).

Адаптогены, фитопрепараты к которым традиционно относят женьшень, элеутерококк, аралию, заманиху, лимонник, родиолу и левзею, повышают неспецифическую сопротивляемость организма (Брехман И.И., 1980; Лупандин А.В., Лапаев И.И., 1981; Саратиков А.С., Краснов Е.А., 1987; Яременко К.В., 1990; Дардымов И.В., Хасина Э.И., 1993; Лесиовская Е.Е., Коноплева Е.В., 2002). Однако, вопреки сложившемуся общепринятому мнению, эти растения в традиционных восточных медицинах при заболеваниях печени в качестве монотерапии практически не применялись, либо назначались с целью курации отдаленных осложнений и сопутствующих заболеваний, таких как истощение, снижения работоспособности и половой функции (Растительные ресурсы СССР, 1988; Гриневич М.А., 1990; Бадмаев П.А., 1993). В современной литературе также практически отсутствуют данные о наличии у женьшеня и других фитоадаптогенов выраженной терапевтической активности при вирусных гепатитах. При гепатите А жидкий экстракт корня женьшеня не сократил длительность желтушного периода и не улучшил показатели коллоидных проб, однако способствовал восстановлению функций печени (Дунаевский Г.А., 1955). Низкая клиническая эффективность монотерапии женьшенем при вирусных гепатитах с нашей точки зрения, может быть следствием особенностей влияния этого фитосредства на иммунологический статус организма. Так, в частности, применение препаратов женьшеня приводит к выраженному перераспределению активности Th1 и Th2 субпопуляций CD4⁺ Т-лимфоцитов-хелперов с последующим ингибированием цитокинпродуцирующей активности Th1 субпопуляции, что, как указывалось выше, может приводить к персистенции вируса и хронизации патологического процесса (Lee E.J. et al., 2004; Liou C.J. et al., 2004; Rivera E. et al., 2005).

В то же время, в китайской и японской традиционных медицинах при заболеваниях печени женьшень и другие фитоадаптогены успешно использовались в качестве составляющих многокомпонентных растительных сборов. В медицине Кампо при заболеваниях печени рекомендованы 12 - компонентный сбор Ninjin Yoei To (NYT) содержащий, в том числе, корень женьшеня и плоды лимонника и 7-компонентный сбор Sho-Saiko-To (SST), включающий корень женьшеня (Cyong J.C. et al., 2000; Saruwatari J. et al., 2003). В Японии сбор NYT сертифицирован Министерством Здравоохранения и был высоко эффективен при клинических испытаниях у больных с ХГС (Cyong J.C. et al., 2000). При этом, авторы связывают эффективность NYT прежде всего с выявленной в эксперименте противовирусной (в отношении HCV) активностью гомизина А, лигнана выделенного из плодов лимонника.

Нами были проанализированы как литературные, так и собственные данные о фармакологическом спектре действия лекарственных растений и их компонентов, рекомендуемых в различных традиционных медицинах при воспалительных заболеваниях печени и их осложнениях, и выделены 3 перспективных растения которые, очевидно, могут быть рекомендованы для включения в базовый курс фитотерапии при ХГС: солодка голая (*Glycyrrhiza glabra*), береза повислая (*Betula pendula*) и лабазник вязолистный (*Filipendula ulmaria*).

Солодка голая (и близкий к ней вид - солодка уральская) входит в ряд растительных сборов применяемых в традиционных медицинах Китая, Японии и Кореи при хронических воспалительных заболеваниях и циррозе печени, в том числе в состав сборов NYT и SST (Гриневич М.А., 1990; Shibata S., 2000).

Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют, что солодка и выделенные из этого растения глицирризин (Г) и глицирризиновая кислота (ГК) обладают «мультивалентной» биологической активностью. Глицирризиновая кислота достоверно снижала содержание печеночных трансаминаз при тетрахлорметановом и галактозаминовом гепатите у крыс, что связывают с выявленной способностью Г и ГК ингибировать экспрессию генов, кодирующих «провоспалительные» цитокины (Matsuda H. et al., 1991; Shibata S., 2000). В доступной нам литературе не удалось обнаружить данных о наличии у солодки и ее компонентов собственно противовирусной активности в отношении HCV, однако подобная активность в отношении вируса гепатита А убедительно доказана (Crance J.M. et al., 1994). Солодка в эксперименте проявляет выраженные противовоспалительные свойства сравнимые с диклофенаком, ингибирует активность как циклооксигеназы, так и липооксигеназы, подавляет продукцию простагландина E2 (Herold A., et al., 2003; Aly A.M. et al., 2005; Furuhashi I. et al., 2005). Введение глицирризина приводит к индукции синтеза иммуноцитами INF- γ и выраженному повышению активности Т-системы у мышей (Abe N.

et al., 1992; Shinada M. et al., 1986; Kimura M. et al., 1992; Shibata S., 2000). Солодка проявляет антиканцерогенную активность при канцерогенезе индуцированном 7,12-диметилбенз(а)антраценом, а выделенные из этого растения полифенолы способствуют апоптозу малигнизированных клеток (Agarwal R. et al., 1991; Wang Z.Y., Nixon D.W., 2001). Убедительно документированы актопротекторные свойства солодки и противодиабетическая активность ряда флавоноидов солодки (Беляев Н.Г. и соавт., 2001; Kuroda M. et al., 2003; Mae T. et al., 2003; Nakagawa K. et al. 2003).

Единственный описанный побочный эффект солодки – гиперминералкортикоидный синдром – является следствием ингибирования активности 11-β-гидрооксистероиддегидрогеназы и проявляется только при применении этого растения в супрамаксимальных дозах в течение длительного времени (Bernardi M. et al., 1994; Krahenbuhl S. et al., 1994).

Клинические испытания солодки и ряда компонентов ее компонентов при ХГС показали перспективность включения этого растения и/или его компонентов в базовый курс фитотерапии.

Наиболее интересные и доказательные исследования эффективности глицирризина при ХГС были проведены клиницистами Японии. В Японскую фармакопею уже более 60 лет включен Stronger Neo Minophagen-C (SNMC), который рекомендован и широко применяется при воспалительных заболеваниях печени. В состав SNMC входят глицирризин и аминокислоты - глицин и цистеин. Глицин в составе SNMC используется для предупреждения псевдоальдостеронизма, а цистеин – как детоксифицирующий агент (Suzuki H. et al., 1987; Shibata S., 2000; Dhiman R.K., Chawla Y.K. 2005). При длительных клинических испытаниях проведенных Arase Y. и соавт. SNMC вводили 84 больным ХГС парентерально курсами по 8 недель (2 – 7 курсов) в год, в течении 2 – 16 лет (Arase Y. et al., 1997). Курсовое применение препарата приводило к нормализации содержания АлАТ у 35,7% пациентов. В течении 15-ти летнего наблюдения цирроз печени был диагностирован лишь у 21% пациентов лечившихся SNMC (в контрольной группе – 37%), а ГЦК – у 12% больных (в контрольной группе – 25%). Интересно отметить, что этом исследовании при 10-ти летнем периоде наблюдения частота возникновения ГЦК у пациентов получавших SNMC, соответствовала частоте ГЦК у больных получавших «классическую» интерферонотерапию.

При внутривенном применении SNMC (на фоне «рутинной» терапии) у больных с таким осложнением хронических гепатитов как подострая печеночная недостаточность препарат в 2,3 раза ($P < 0,01$) снижал смертность пациентов (Acharya S.K. et al., 1993). В настоящее время разрабатываются новые лекарственные формы SNMC для перорального пути введения препарата.

В РФ солодка, глицирризин (глицирам, фосфоглив) и БАД Виусид, разработанный на их основе, разрешены к медицинскому применению (Регистр..., 2006).

Листья березы (*B.pendula* и *B.verrucosa*) являются важным компонентом состава ряда сборов применяемых в народной медицине нашей страны при гепатитах и гепатохолангитах (Виноградов В.М., 1991; Дикорастущие..., 2001). В качестве монотерапии листья и почки березы рекомендованы как мочегонное средство при отеках различного генеза (Регистр..., 2006).

В эксперименте галеновые препараты, приготовленные на основе листьев березы, проявляют гепатозащитную, противовоспалительную, антиоксидантную, противоопухолевую и антиканцерогенную активность, оказывают мочегонное и желчегонное действие (Гончарова Н.Е., 1975; Рапп О.А., 1993; Молоковский Д.С., 1986, 2004; Макарова М.Н. и соавт., 2005; Молоковский Д.С., Дьячук Г.И., 2006). Ранее нами при использовании экспериментальной модели адреналиновой гипергликемии и аллоксановой модели сахарного диабета была показана отчетливая гипогликемическая, активность отвара листьев березы, определяемая способностью данного извлечения снижать инсулинрезистентность периферических тканей (Молоковский Д.С. и соавт., 2002, 2005).

Экстракт коры березы (близкой по своему химическому составу к листьям) проявляет в эксперименте выраженную интерферогенную активность и противовирусное действие в отношении HCV (Корсун В.Ф. и соавт. 2005; Носик Н.Н. и соавт., 2005)

Гепатозащитную, противовоспалительную, антиоксидантную, иммуномодулирующую, противовирусную и антиканцерогенную активность различных извлечений из березы связывают, прежде всего, с присутствием в составе листьев и коры березы тритерпеноида бетулина и его производных – бетулиновой кислоты и др., проявляющих аналогичную биологическую активность (Шпилевский А.А. и соавт., 2000; Карачурина Л.Т. и соавт., 2002; Флетчер О.Б., и соавт., 2002; Дьячук Г.И. и соавт., 2004; Шенцова Е.Б. и соавт., 2005).

При клинических испытаниях БАДа «Бетулагепат», основным действующим компонентом является бетулин, показано, что в режиме курсовой 1 – 2 месячной монотерапии препарат способствует нормализации клинико-биохимических показателей, а в сочетании с рибавирином – выраженному снижению вирусной нагрузки у пациентов с ХГС (Корсун В.Ф. и соавт. 2005).

Однако к настоящему времени к медицинскому применению в качестве лекарственного средства в РФ допущены пока лишь сами листья березы (Приказ..., 1996, Регистр..., 2006).

Лабазник вязолистный (таволга) широко используется в народной медицине Сибири для лечения заболеваний печени и желудочно-кишечного тракта, опухолях различной локализации, нервных расстройствах, а также как мочегонное средство (Минаева В.Г., 1991; Дикорастущие..., 2001). Традиционно используются цветки и надземная часть растения. В

химический состав растения входят флавоноиды, катехины, фенольные гликозиды, салицилаты (Барнаулов О.Д. и соавт., 1977; Растительные..., 1988).

Следует отметить, что лабазник вязолистный привлек внимание исследователей относительно недавно. В эксперименте галеновые препараты приготовленные на основе лабазника проявили выраженные гепатозащитные свойства при тетрахлометановом и галактозаминовом гепатитах: способствовали восстановлению белоксинтезирующей, детоксикационной и гликогенсинтезирующей функции печени, уменьшали выраженность холестатического синдрома и нормализовали сниженную толерантность к глюкозе у подопытных животных (Молоковский Д.С., 1986, 2004). Кверцетин, флавоноид входящий в состав лабазника, *in vitro* дозозависимо подавлял пролиферацию клеток Купфера, что позволило авторам исследования сделать вывод о перспективности его применения в комплексной терапии гепатофиброза (Zhang M. et al., 2000). На брадикининовой и формалиновой модели воспаления отвар цветков лабазника (ОЦЛ) проявил противовоспалительные свойства того же порядка, что и отвар солодки (Bespalov V.G. et al., 1993). ОЦЛ ингибировал процессы клеточной пролиферации в иммортализованной клеточной культуре Raji, канцерогенез молочной железы, толстой и прямой кишки, индуцированный N-метил-N-нитрозомочевинной и трансплацентарный канцерогенез головного и спинного мозга, индуцированный N-этил-N-нитрозомочевинной (Беспалов В.Г. и соавт., 1993; Spiridonov N.A. et al., 2005). При экспериментальном сахарном диабете, адреналиновой гипергликемии и токсических гепатитах ОЦЛ, не влияя на содержание инсулина в крови, нормализовал нарушенную толерантность периферических тканей к глюкозе (Молоковский Д.С., 1986, 2002, 2004).

Лабазник вязолистный является пищевым растением и его применение не регламентируется Регистром лекарственных средств РФ (Черепнин В.Л. , 1987; Дикорастущие..., 2001). С нашей точки зрения, лабазник вязолистный может быть рекомендован для включения в базовый курс фитотерапии ХГС после проведения клинических испытаний.

В предложенную базовую фитотерапию при ХГС, с нашей точки зрения, целесообразно включать и другие фитосредства, с учетом манифестации у пациента таких осложнений ХГС как холангит, холестаза, астенизация, снижение умственной и /или физической работоспособности и др. Главным критерием выбора такого фитосредства является, очевидно, наличие соответствующей биологической активности. Дополнительными критериями, позволяющими осуществить конкретный выбор среди большой группы рекомендованных фитосредств, могут служить наличие противовирусной активности, а также доступность и стоимость фитопрепарата.

При осложнениях ХГС со стороны желчевыводящих путей среди целого ряда холеретиков и холекинетиков растительного происхождения этим критериям удовлетворяет бессмертник песчаный (*Helichrysum arenarium*), а среди холеспазмолитиков – мята перечная (*Mentha piperita*) (Nostro A. Et al., 2003; Schuhmacher A. et al., 2003); при астеноневротических нарушениях – душица (*Origanum vulgare*), а при снижении умственной и физической работоспособности – лимонник китайский (*Schizandra chinensis*) (Cyong J.C. et al., 2000; Sokmen M. et al., 2004).

Очевидно, что фитотерапия при ХГС не может заменить современную комбинированную противовирусную терапию (ПВТ). Однако, с нашей точки зрения, фитотерапию целесообразно и перспективно использовать в следующих случаях:

1. При невозможности проведения ПВТ по медицинским показаниям или экономическим причинам.

Применение фитопрепаратов с доказанной противовирусной и иммуномодулирующей активностью необходимо начинать непосредственно после установления диагноза ХГС, так как в ряде ретро- и проспективных исследований показано достоверное уменьшение частоты развития ГЦК у больных, получивших курс ПВТ при проведении ее на доцирротической стадии (Бурневич Э.З. и соавт., 2005).

2. У пациентов с полученным ранним вирусологическим ответом после окончания курса ПВТ – с целью достижения устойчивого вирусологического ответа.

3. У нонреспондеров или пациентов лишь частично ответивших на ПВТ - с целью ингибирования воспалительного процесса в печени способствующего фиброзированию и малигнизации.

4. В случае вынужденного перерыва ПВТ вследствие выраженности побочных эффектов лечения или по экономическим причинам – в качестве «противорецидивной» терапии.

Сочетанное применения ПВТ и фитотерапии как с целью усиления терапевтического эффекта, так и с целью снижения побочных эффектов является весьма перспективным, однако, учитывая сложность и мультифакторность возможных лекарственных взаимодействий, эта проблема требует тщательного экспериментального и клинического изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бадмаев П.А. Основы врачебной науки Тибета. Жуд-Ши. – М: Наука, 1991. – 256 с. (репринт издания «Главное руководство по врачебной науке Тибета». – С.-Пб., 1903).

2. Барнаулов О.Д., Куликов А.Р., Халикова М.А. и соавт. Химический состав и первичная оценка фармакологических свойств препаратов из цветков *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. // Раст. ресурсы. – 1977. – Т. 13. – вып. 3. – С. 661-668.
3. Беляев Н.Г., Батулин В.А., Солгалов Г.Д., Кузьменко О.В. Перспективы использования экстракта солодки голой в спортивной практике // Теория и практика физ. культуры. - 2001. - № 6. - С. 41-44.
4. Беспалов В.Г., Лимаренко А.Ю., Петров А.С. и соавт. Антиканцерогенные и противодиабетические свойства цветков *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim / / Раст. ресурсы.- 1993. - вып.1. - С.9-20.
5. Брехман И.И. Человек и биологически активные вещества. – М., 1980. – 120 с.
6. Бурневич Э.З., Лопаткина Т.Н., Никулкина Е.Н. Противовирусная терапия цирроза печени в исходе хронического гепатита С // Вирусные гепатиты, достижения и перспективы. – 2005. - № 2 – Т. 21. – С. 3 – 10.
7. Виноградов В.М., Мартынов В.К., Чернакова В.В. Лекарственные растения в лечении заболеваний органов пищеварения. – Л.: Знание, 1991. – 192 с.
8. Гончарова Н.Е. Фитохимическое исследование листьев березы повислой, технология лекарственных препаратов и их фармакологическая оценка: Автореферат дисс.....канд. фарм. наук. – Ленинград, 1975. – 19 с.
9. Гриневич М.А. Информационный поиск перспективных лекарственных растений. Л.: Наука, 1990. – 141 с.
10. Дардымов И.В., Хасина Э.И. Элеутерококк: тайны «панацеи». – СПб.: Наука, 1993. – 125 с.
11. Дьячук Г.И., Юрченко И.В., Вишневецкая Т.П., Карлина М.В. Изучение гепатопротекторных свойств бетулина // Вестник СПб гос.мед.академии. – 2004. - № 1 (5). – С.142 – 145.
12. Дикорастущие полезные растения России / ред. А.Л.Буданцев, Е.Е.Лесиовская. – СПб.: Из-во СПХФА, 2001. – 663 с.
13. Дунаевский Г.А., Опыт применения препарата женьшеня при болезни Боткина // Материалы к изучению женьшеня и лимонника. М.; Л., 1955, вып. 2. – С.189 – 195.
14. Карачурина Л.Т., Сапожникова Т.А., Зарудий Ф.С. и соавт. Противовоспалительные и противоязвенные свойства бисгемифталата бетулина // Хим.-фармац. ж. – 2002. – Т.36. – N 8. – С. 32 – 33.
15. Корсун В.Ф., Николаев С.М., Даргаева Т.Д. и др. Лекарственные растения в гепатологии. – М.: Русский врач, 2005. – 274 с.

16. Корсун В.Ф., Корсун Е.В., Чистяков А.Н., Преснова Г.А. Клинико-экспериментальное изучение бетулинола при гепатите С // Материалы IX Международного Съезда Phytopharm-2005. – СПб, 2005. – С. 504 – 507.
17. Лесиовская Е.Е., Коноплева Е.В. Препараты тонизирующего действия на фармацевтическом рынке Северо-Запада. – Ремедиум. – 2002. – № 1–2. – С. 49 – 53.
18. Лупандин А.В., Лапаев И.И. Лимонник. – Хабаровск: Кн. из-во, 1981. – 127 с.
19. Лесиовская Е.Е., Фролова Н.Ю., Дрожкина Е.Е. Биологически активные добавки к пище. Справочник. – СПб.: Сова; М. : ЭКСМО-пресс, 2001. - 540 с.
20. Макарова М.Н., Макаров В.Г., Станкевич Н.М. и соавт. Характеристика антирадикальной активности экстрактов из растительного сырья и содержание в них дубильных веществ и флавоноидов // Раст. ресурсы. – 2005. – Т.41. – вып.2. – С. 106 – 115.
21. Минаева В.Г. Лекарственные растения Сибири. – Новосибирск: Наука. Сиб. отделение, 1991. – 431 с.
22. Молоковский Д.С. Коррекция свободнорадикальных поражений печени и поджелудочной железы некоторыми лекарственными растениями // 1-ая молодежная конференция ботаников г. Ленинграда: Сборник научных трудов (Ботан. ин-т АН СССР). – Ленинград, 1986,- 12 стр., библиография 22 назв. (Рукопись депон. в ВИНТИ 25.09.86 № 6847-б-В).
23. Молоковский Д.С., Лимаренко А.Ю., Белов Б.М. Некоторые фармакологические свойства отвара листьев березы повислой / / Экстрактивные вещества древесных растений: Тез. докл. Всесоюзной научной конференции.- Новосибирск, 1986.- С.152-154.
24. Молоковский Д.С., Давыдов В.В., Хегай М.Д. Сравнительная оценка противодиабетической активности различных адаптогенных растительных препаратов и извлечений из сырья некоторых официальных лекарственных растений // Растит. ресурсы – 2002. - Т.38. – вып.4. – С. 15 – 28.
25. Молоковский Д.С. Патогенетические основы применения адаптогенных фитопрепаратов и их биологическая активность при различных патологических состояниях // Автореферат дисс.....доктора медицинских наук. – СПб, 2004. – 34 с.
26. Молоковский Д.С., Дьячук, Г.И., Давыдов В.В., Карлина М.В. Экспериментальное изучение антигипергликемической и противодиабетической активности отвара листьев березы // Материалы IX Международного Съезда Phytopharm-2005. – СПб, 2005. – С. 508 – 514.

27. Молоковский Д.С., Дьячук Г.И. Фармакологическая активность отвара листьев березы бородавчатой *Betula pendula* Roth // Российский биомедицинский журнал Medline.ru. – 2006. – Т. 7 (май 2006). – С. 73 – 93.
28. Носик Н.Н., Дерябин П.Г., Исаева Е.И. и соавт. Интерферониндуцирующие свойства сухого экстракта бересты и его влияние на экспериментальную инфекцию, вызванную вирусом гепатита С // Вопр. вирусол. – 2005. - № 5. - С. 29-32.
29. Приказ Министерства здравоохранения и медицинской промышленности РФ № 282 от 09.07.1996 г. «О разрешении медицинского применения», Приложения 1, 2.
30. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения их химический состав, использование. – Л.: Наука, 1988. (изд. в 4-ех томах).
31. Рапп О.А. Исследование фармакологической активности препаратов березы: Автореф. дисс.....канд.мед.наук. – Томск, 1993. – 30 с.
32. Регистр лекарственных средств России / под ред. Г.Л.Вышковского. – 2006. – вып. 14. - 1392 с.
33. Саратиков А.С., Краснов Е.А. Родиола розовая – ценное лекарственное растение (золотой корень). – Томск: изд-во ТГУ, 1987. – 254 с.
34. Соколов С.Я. Фитотерапия и фитофармакология: Руководство для врачей. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2000. – 976 с.
35. Сологуб Т.В., Блескина Т.Н. Фитопрепараты в лечении вирусных гепатитов // Terra Medica. – 2002. - № 3. – С. 13 – 15.
36. Фитотерапия с основами клинической фармакологии / под. ред. В.Г.Кукеса, 1999. – 192 с.
37. Флетчер О.Б., Карачурина Л.Т., Нигматуллина Л.Р. и соавт. Синтез и фармакологическая активность диникотината бетулина // Биоорг. химия. – 2002. – Т. 28. - № 6. – С. 543 – 550.
38. Черепнин В.Л. Пищевые растения Сибири. –Новосибирск: Наука, 1987. – 188 с.
39. Шенцова Е.Б., Анисимов М.М., Самошина Н.Ф. и соавт. Структурно-функциональные свойства тритерпеноидов ряда Лупана 3. Цитотоксическая активность бетулина и их производных на карциноме Эрлиха в условиях культуры *in vitro* // Раст. Ресурсы. – 2005. – Т. 41. – вып. 2. – С. 116 – 121.
40. Шпилевский А.А., Шон Л.Б., Цветкова Т.А. и соавт. Бетулиновая кислота и ее производные как потенциальные антимиеланомные препараты // Горизонты физ.-хим. биол. – 2000. – Т.2. – С. 56.
41. Яковлев С.А. Роль и значение фитотерапии при лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта // Нар. мед. Росии. – 2001. – № 2. – С. 19 – 21.

42. Яременко К.В. Адаптогены как средства профилактической медицины. – Томск: изд. ТГУ, 1990. – 96 с.
43. Accapezzato D., Francavilla V., Paroli M. et al. Hepatic expansion of a virus specific regulatory CD8(+)T cell population in chronic hepatitis C virus infection. // J. Clin. Invest. - 2004 Apr. - 113(7). – P. 963- 972.
44. Abe N., Ebina T., Ishida N. Interferon induction by glycyrrizin and glycyrrhetic acid in mice // Microbiol. Immunol. - 1982. - v. 26. - P. 535-539.
45. Acharya S.K., Dasarathy S., Tandon A. et al. A preliminary open trial on interferon stimulator (SNMC) derived from Glycyrrhiza glabra in the treatment of subacute hepatic failure // Indian J. Med. Res. – 1993 Apr. - v. 98. - P. 69-74.
46. Adeyemi O.M., Attar B., Jensen D., Ghaoui R., Cotler S.J. Serological markers of autoimmunity in patients infected with hepatitis C virus: impact of HIV co-infection // HIV Med. - 2005Nov. - v. 6(6). – P. 371-374.
47. Agarwal R., Wang Z.Y., Mukhtar H. Inhibition of mouse skin tumor-initiating activity of DMBA by chronic oral feeding of glycyrrhizin in drinking water // Nutr. Cancer. – 1991. – v. 15(3-4). - P. 187-193.
48. Ali A., Zein N.N. Hepatitis C infection: a systemic disease with extrahepatic manifestations // Cleve. Clin. J. Med. - 2005. - v. 72(11). - P. 1005-1016.
49. Alison M.R., Lovell M.J. Liver cancer: the role of stem cells //Cell Prolif. - 2005 Dec. - 38(6). – P. 407-421.
50. Aly A.M., Al-Alousi L., Salem H.A. Licorice: a possible anti-inflammatory and anti-ulcerdrug // AAPS Pharm. Sci. Tech. – 2005. - v. 6(1). - E. 74-82.
51. Arase Y., Ikeda K., Murashima N. The long-term efficacy of glycyrrhizin in chronic hepatitis C patients // Cancer. - 1997. - v. 79. - P. 1491-1500.
52. Bean P. The use of alternative medicine in the treatment of hepatitis C // Am. Clin. Lab. - 2002 May. – v. 21(4). – P. 19-21.
53. Bernardi M., D'Intino P.E., Trevisani F. et al. Effects of prolonged ingestion of graded doses of licorice by healthy volunteers // Life Sci. – 1994. v. 55(11). - P. 863-872.
54. Bepalov V.G., Limarenko A.Y, Molokovsky D.S. et al. Antiinflammatory and anticarcinogenic effects of some drugs of natural origin / / 5-th Intersciens World Conference on inflammation, antirheumatics, analgesics, immunomodulators.- Switzerland, Geneva, (April 1993).- Abstr. № 385.
55. Chang K.M., Rehmann B., Chisari F.V. Immunopathology of hepatitis C // Springer Semin.Immunopathol. - 1997. – v. 19. - P. 57-68.
56. Crance J.M., Leveque F., Biziagos E. Studies on the mechanism of action of glycyrrizin against hepatitis A virus replication // Antiviral Res. - 1994. - v. 23. - P. 63-76.

57. Cyong J.C., Ki S.M., Iijima K., Kobayashi T., Furuya M. Clinical and pharmacological studies on liver diseases treated with Kambo herbal medicine // *Am. J. Chin. Med.* - 2000. - v. 28(3-4). – P. 351-360.
58. Dash S, Haque S., Joshi V. et al. HCV-hepatocellular carcinoma: new findings and hope for effective treatment // *Microsc. Res. Tech.* – 2005 Nov. - v.68(3-4). - P. 130-148.
59. Deutsch M., Dourakis S., Manesis E.K. - Thyroid abnormalities in chronic viral hepatitis and their relationship to interferon alfa therapy. // *Hepatology.* - 1997. - v. 26 (1). - P. 206-210.
60. Dhiman R.K., Chawla Y.K. Herbal medicines for liver diseases // *Dig. Dis. Sci.* - 2005 Oct. - v.50(10). P.1807-1812.
61. Garcia-Buey L., Garcia-Monzon C., Rodriguez S. et al. - Latent autoimmune hepatitis triggered during interferon therapy in patients with chronic hepatitis C // *Gastroenterology.* - 1995. - v. 108. - P. 1770-1777.
62. Furuhashi I., Iwata S., Shibata S., Sato T., Inoue H. Inhibition by licochalcone A, a novel flavonoid isolated from liquorice root, of IL-1beta-induced PGE2 production in human skin fibroblasts // *J. Pharm. Pharmacol.* – 2005 Dec. – v. 57(12). - P. 1661-1666.
63. Gish R.G. Treating HCV with ribavirin analogues and ribavirin-like molecules // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2006 Jan.- v. 57(1). – P. 8-13.
64. Gremion C., Grabscheid B., Wolk B. et al. Cytotoxic T lymphocytes derived from patients with chronic hepatitis C virus infection kill bystander cells via Fas-FasL interaction // *J. Virol.* - 2004 Feb. – v.78(4). – P. 2152- 2157.
65. Herold A., Cremer L., Clugaru A. et al. Hydroalcoholic plant extracts with anti-inflammatory activity.// *Roum. Arch. Microbiol. Immunol.* - 2003. - v. 62(1-2). P. 117-129.
66. Hughes C.A., Shafran S.D. Chronic hepatitis C virus management: 2000-2005 update // *Ann. Pharmacother.* - . 2006 Jan. – v. 40(1). - P. 74-82.
67. Jacobson J.M., Feinman L., Liebes L. et al. Pharmacokinetics, safety, and antiviral effects of hypericin, a derivative of St. John's wort plant, in patients with chronic hepatitis C virus infection // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2001 Feb. – v. 45(2). - P. 517-524.
68. Kimura M., Watanabe H., Abo T. Selective activation of extratimic T cell in the liver by glycyrrhizin // *Biotherapy.* - 1992. - v. 5. - P. 167-176.
69. Koziel M.J. The role of immune responses in the pathogenesis of hepatitis C virus infection // *J. Vir.Hepat.* - 1997. - v. 4. - Suppl.2. – P. 31-41.
70. Krahenbuhl S., Hasler F., Frey B.M. et al. Kinetics and dynamics of orally administered 18 beta-glycyrrhetic acid in humans // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 1994. - v. 78. - P. 281-585.

71. Kuroda M., Mimaki Y., Sashida Y. et al. Phenolics with PPAR-gamma ligand-binding activity obtained from licorice (*Glycyrrhiza uralensis* roots) and ameliorative effects of glycyrrin on genetically diabetic KK-A(y) mice // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* - 2003 Dec. – v. 13(24). – P. 4267-4272.
72. Lee E.J., Ko E., Lee J., Rho S. et al. Ginsenoside Rg1 enhances CD4(+) T-cell activities and modulates Th1/Th2 differentiation // *Int. Immunopharmacol.* - 2004Feb. – v.4(2). - P. 235-244.
73. Liou C.J., Li M.L., Tseng J. Intraperitoneal injection of ginseng extract enhances both immunoglobulin and cytokine production in mice // *Am J Chin Med.* - 2004 v. 32(1). – P. 75-88.
74. Ma Y., Yan W.W. Chronic hepatitis C virus infection and post-liver transplantation diabetes mellitus // *World J. Gastroenterol.* – 2005 Oct. – v. 11(39). – P. 6085-6089.
75. Mae T., Kishida H., Nishiyama T. et al. A licorice ethanolic extract with peroxisome proliferator-activated receptor-gamma ligand-binding activity affects diabetes in KK-Ay mice, abdominal obesity in diet-induced obese C57BL mice and hypertension in spontaneously hypertensive rats // *J. Nutr.* - 2003Nov. - v. 133(11). P. 3369-3377.
76. Maino V.C., Maecker H.T. Cytokine flow cytometry: a multiparametric approach for assessing cellular immune responses to viral antigens // *Clin. Immunol.* - 2004 Mar.- v. 110(3) . - P. 222 – 231.
77. Manns M.P., Rambusch E.G. Autoimmunity and extrahepatic manifestations in hepatitis C virus infection. // *J. of Hepatology.* – 1999. - v. 31, Suppl. № 1. - P. 39-43.
78. Matsuda H., Samukawa K., Kubo M. Anti-hepatitic activity of ginsenoside Ro. // *Planta Med.* - 1991Dec. – v. 57(6). P. 523-526.
79. Mayer K.E., Myers R.P., Lee S.S. Silymarin treatment of viral hepatitis: a systematic review // *J. Viral Hepat.* - 2005 Nov. – v. 12(6). – P. 559-567.
80. Mohsen A., Norris S. Chronic hepatitis C // *Clin. Evid.* - 2005 Dec. - v. 14. - P. 920-930.
81. Moss S.F., Blaser M.J. Mechanisms of disease: Inflammation and the origins of cancer // *Nat. Clin. Pract. Oncol.* – 2005 Feb. - v. 2(2). - P. 90-97.
82. Nakagawa K., Kishida H., Arai N., Nishiyama T., Mae T. Licorice flavonoids suppress abdominal fat accumulation and increase in blood glucose level in obese diabetic KK-A(y) mice // *Biol. Pharm. Bull.* - 2004 Nov. – v. 27(11). – P. 1775-1778.
83. Napoli J., Bishop G.A., McGuinness P.H. et al. Progressive liver injury in chronic hepatitis C infection correlates with increased intrahepatic expression of Th1 associated cytokines // *Hepatology* . - 1996. – v. 24. – P. 759-767.
84. NIH Consensus Statement on Management of Hepatitis C: 2002.- NIH Consensus State Science Statements. - 2002. – v. 19(3). – P. 1 - 46.

85. Nostro A., Cannatelli M.A., Marino A. et al. Evaluation of antiherpesvirus-1 and genotoxicactivities of *Helichrysum italicum* extract // *New Microbiol.* – 2003 Jan. - v. 26(1). – P. 125-128.
86. Pagliaro L., Peri V., Linea C. et al. Natural history of chronic hepatitis C // *Ital. J. Gastroenterol. Hepatol.* - 1999 - v. 31. – P. 28-44.
87. Palekar N.A., Harrison S.A. Extrahepatic manifestations of hepatitis C // *South. Med. J.* – 2005. – v.98(10). – P.1019-1023.
88. Piquer S., Hernandez C., Enriquez J. et al. - Islet cell and thyroid antibody prevalence in patients with hepatitis C virus infection: effect of treatment with interferon. // *J. lab. clin. med.* – 2001. - v. 137 (1). – P. 38-42.
89. Ramos-Casals M., Pares A., Jara L.J., Solans R. et al. Antimitochondrial antibodies in patients with chronic hepatitis C virus infection: description of 18 cases and review of the literature // *J. Viral. Hepat.* – 2005 Nov. - 12(6). – P. 648-654.
90. Rehermann B., Chang K.M., McHutchison J.G. et al. Quantitative analysis of the peripheral blood cytotoxic T lymphocyte response in patients with chronic hepatitis C virus infection // *J.Clin.Invest.* 1996, - v.98. – P. 1432-1440.
91. Rehermann B et al. Cell mediated immune response to the hepatitis C virus // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* - 2000 – v. 242. – P. 299-325.
92. Rivera E., Ekholm Pettersson F., Ingan Г.M., Paulie S. The Rb1 fraction of ginseng elicits a balanced Th1 and Th2 immune response. - *Vaccine.* - 2005Nov. – v. 23(46-47). - P. 5411-5419.
93. Rosen H.R. Hepatitis C pathogenesis:mechanisms of viral clearance and liver injury // *Liver Transpl.* – 2003 Nov. – v.9(11). – S. 35-43.
94. Saruwatari J., Nakagawa K., Shindo J., Nachi S., Echizen H., Ishizaki T. The in-vivo effects of sho-saiko-to, a traditional Chinese herbal medicine, on two cytochrome P450 enzymes (1A2 and 3A) and xanthine oxidase in man // *J. Pharm. Pharmacol.* - 2003Nov. – v. 55(11). – P. 1553-1559.
95. Shibata S. A drug over the millennia: pharmacognosy, chemistry, and pharmacology of licorice // *Yakugaku Zasshi.* - 2000 Oct. - v.120(10). – P. 849-862.
96. Shinada M., Azuma M., Kawai H. et al. Enhancement of interferon-gamma production in glycyrrhizin-treated human peripheral lymphocytes in response to concanavalin A and to surface antigen of hepatitis B virus // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* - 1986 Feb. - v. 181(2). - P. 205-210.
97. Schuhmacher A., Reichling J., Schnitzler P. Virucidal effect of peppermint oil on the enveloped viruses herpes simplex virus type 1 and type 2 in vitro // *Phytomedicine.* - 2003. - v.10(6-7). – P. 504-510.

98. Sokmen M., Serkedjieva J., Daferera D., et al. In vitro antioxidant, antimicrobial, and antiviral activities of the essential oil and various extracts from herbal parts and callus cultures of *Origanum acutidens* // *J. Agric. Food. Chem.* - 2004 Jun. - v. 52(11). – P.3309-3312.
99. Spiridonov N.A., Konovalov D.A., Arkhipov V.V. Cytotoxicity of some Russian ethnomedicinal plants and plant compounds // *Phytother Res.* – 2005 May. – v. 19(5). – P. 428-432.
100. Suzuki H., Ohta Y., Takino T. et al. The therapeutic effects of Stronger Neo Minophagen // *Igaku no Ayumi.* - 1987. - v. 102. - P. 562-568.
101. Wang Z.Y., Nixon D.W. Licorice and cancer // *Nutr Cancer.* – 2001. – v. 39(1). – P. 1-11.
102. Wedemeyer H., Cornberg H, Manns M.P. Immunopathogenesis and therapy of hepatitis C // In: *Liver Immunology* /edt. Gershwin M.et al. – 2003. - Ch.16. – P. 223-248.
103. Yoshioka K., Kakumu S., Hayashi H. et al. Anti-hepatitis C antibodies in patients with chronic non-A, non-B hepatitis: relation to disease progression and effect of interferon alpha // *Am. J. Gastroenterol.* – 1991. - v. 86. – P. 1495-1499.
104. Zhang M., Zhang J.P., Ji Hai-Tao, Wang J.S., Quian D.H. Effects of six flavonoids on proliferation of hepatic stellate cells in vitro // *Acta Pharmacol. Sin.* – 2000. – v.21. – N 3. – P. 253 – 256.
105. Zignego A.L., De Carli M., Monti M. et al. Hepatitis C virus infection of mononuclear cells from peripheral blood and liver infiltrates in chronically infected patients. // *J. Med. Virol.* - 1995. - v.47. - P.58-64.