

Полипrenoлы: опыт применения у больных алкогольным циррозом печени нового класса лекарственных препаратов (предварительные данные)

О.Н. Минушкин, Л.В. Масловский, А.А. Букшук, С.Л. Архипов, О.Ф. Шапошникова
ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ

Проведено исследование по изучению гепато- и нейропротективного эффектов препарата Ропрен® в дозе 8 капель 3 раза в день (144 мг/сут) у пациентов, страдающих алкогольным циррозом печени. Основными задачами исследования были: изучение динамики биохимических показателей и индекса фиброза, а также субъективная (пациентом) и объективная (врачом-неврологом) оценка динамики алкогольной полинейропатии. Проведено лечение 21 больного алкогольным циррозом печени в возрасте от 28 до 70 лет.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют об эффективности лечения препаратом Ропрен® больных алкогольным циррозом печени. Привлекают внимание особенности препарата, которые будут востребованы в практической деятельности: сочетание гепато- и нейропротективных свойств, антифибротическое действие, появление эффекта при небольшой продолжительности лечения, безопасность применения, улучшение качества жизни больного. Наряду с гепатопротективным действием препарата особого внимания заслуживает его влияние на алкогольную полинейропатию, лечение которой с использованием существующих терапевтических схем (методов) на сегодняшний день малоэффективно.

Ключевые слова: алкогольный цирроз печени, алкогольная полинейропатия, фиброз, качество жизни, полипrenoлы, Ропрен.

The research performed has studied hepato- and neuroprotective effects of preparation Ropren in the dosage 8 drops 3 times a day (144mg/day) in patients suffering of alcoholic cirrhosis of the liver. The main purpose of the study was: to study dynamics of biochemical and fibrosis indexes as well as to study subjective (by a patient) and objective (by a doctor) evaluation of dynamics of alcoholic polyneuropathy. 21 patient with alcoholic cirrhosis aged 28-70 were treated and examined by the authors.

The results obtained have shown that preparation Ropren is an effective agent for treating patients with alcoholic cirrhosis of the liver. The preparation is attractive for clinicians because it combines hepato- and neuroprotective properties. It has an antifibrotic effect; positive changes appear after a short period of treatment. The preparation is safe and improves patient's quality of life. Along with hepatoprotective effect Ropren improves alcoholic polyneuropathy the treatment of which with existing therapeutic schemes is little effective.

Key words: alcoholic cirrhosis of the liver, alcoholic polyneuropathy, fibrosis, quality of life, polyprenols, preparation Ropren.

В последние несколько лет достижения гликобиологии позволили по-новому взглянуть на роль углеводов в организме. Углеводы в эукариотических организмах часто находятся в связанном состоянии и присоединены к белкам (гликопротеины), липидам (гликолипиды) [2]. Гликопротеины осуществляют межклеточное и клеточно-матриксное взаимодействие, играют роль сигнальных молекул, входят в состав слизи, коллагена, являются иммуноглобулинами, белками плазмы, ферментами, рецепторами, некоторыми гормонами и факторами роста, являются частью нуклеотидов организма — вот далеко не полный перечень биологической активности этих молекул [2].

Образование гликопротеинов происходит в результате процесса присоединения сахаров к белкам. Этот процесс называют гликозилированием. В результате гликозилирования происходит присоединение олигосахаридных цепей, многообразие которых (они отличаются по длине моносахаридной последовательности, положению связи конфигурации аномерного центра, разветвлению и замещению сульфатной связи или О-ацетильной группы в сиаловых кислотах) позволяет получить огромное разнообразие структур. Гликозилирование обычно усиливает стабильность конформации белка, поэтому процесс гликозилирования имеет огромное значение для биологической функции белков нашего организма.

В свете этих данных нетрудно предположить, что возможность влияния на процессы гликозилирования белка открывает новые перспективы для современной клинической медицины, особенно в области воспаления (репарация, гипертрофия, пролиферация) не только в рамках местной реактивности, но и в глобальном воздействии на управляющие процессы организма, в частности, на нейроэндокринную регуляцию. Создание лекарственного препарата с подобным эффектом может предоставить практическому врачу шанс проводить терапию не только на клеточном и системном уровнях, но и на уровне всего организма.

Интересным с точки зрения возможности влияния на «гликопротеиновый портрет» организма является транспортный липид — долихол. Именно долихол осуществляет «дизайн» определенных видов гликопротеинов в нашем организме, выполняя транспортную функцию по переносу и присоединению олигосахаров к белкам.

Впервые долихолы были обнаружены в 1960 г. J.F. Pennock, F.W. Hemming и R.A. Morton [8]. Установлено, что долихол — это длинная и очень сильно гидрофобная молекула: ее 22 пятиуглеродных остатка могут пронизывать липидный бислой более трех раз, поэтому присоединенный олигосахарид прочно «заякорен» в мембране. Далее научные изыскания были продолжены в практическом русле в нескольких лабораториях

CAGE-опросник

Вопросы	Да	Нет
1. Пытались ли Вы бросить пить?		
2. Раздражает ли Вас критика Вашего пьянства?		
3. Испытываете ли Вы чувство вины после приема алкоголя накануне?		
4. Трудно ли Вам проснуться после приема алкоголя накануне?		

Примечание. Два и более утвердительных ответа указывали на скрытое пристрастие к алкоголю.

мира, где были получены долихолы из животного сырья (печень и сердце). Однако внедрить их в производство лекарственных препаратов не представилось рентабельным из-за крайней сложности достижения требуемого уровня безопасности (фармакологической чистоты) и высокой стоимости процесса выделения.

Ученые разработали другой, более экономически эффективный и безопасный путь создания лекарственных препаратов, влияющих на данный тип биохимических реакций организма. Специалисты австралийской компании Solagran Limited совместно с российскими специалистами Лесотехнической академии (Санкт-Петербург) выделили из растительного сырья длинноцепочечные полиизопреноидные спирты (полипренолы), которые, согласно последним данным, с помощью редуктазы CRB5A3 преобразуются в организме человека в долихолы [10]. Полипренолы были получены из хвойных растений, что позволило закрыть вопрос безопасности и значительно нивелировать трудозатратную и финансовую сторону вопроса. Структурное сходство полипренолов растений и долихоллов животных дает новые возможности воздействовать на более глубокие звенья патогенеза многих воспалительно-дегенеративных заболеваний, коррекция которых оставалась без внимания практических врачей до сегодняшнего дня.

На основе полипренолов, выделенных из хвои, создан первый в мире лекарственный препарат рецептурного отпуска – гепатопротектор Ропрен® (Solagran Limited, Австралия). Препарат представляет собой смесь гомологов полипренолов, полученных из хвои ели (*Picea albies*). Препарат Ропрен® зарегистрирован в России в 2007 г. Форма выпуска – капли внутрь.

Фармакологическое действие препарата Ропрен® основано главным образом на его заместительном эффекте. По данным литературы, при хронических воспалительно-дегенеративных заболеваниях возникает абсолютный и относительный дефицит долихола и развивается недостаточность долихолфосфатного цикла, что неизбежно приводит к нарушению синтеза гликопротеинов. Полипренолы, поступающие в организм в составе препарата, в печени преобразуются в долихолы, что восполняет необходимость в этих веществах в органах и тканях.

Нужно отметить, что обнаружение экзогенных гомологов полипренолов в липидах, полученных из гомогената печени, в виде функционально активных молекул указывает на цитопротективный эффект экзогенных полипренолов. Этот эффект может быть обусловлен как непосредственным местонахождением долихола в липидном бислое мембран и влиянием на ее вязкость, текучесть и проницаемость, так и участием в гликозилировании N-гликанов, белков мембранного класса [8, 9].

Экспериментальные и клинические исследования показали гепатопротективный, антиоксидантный, иммуномодулирующий, противовоспалительный, антифибротический и нейропротекторный эффекты препарата Ропрен® [3–5, 11].

Это создает предпосылки к его применению для лечения алкогольной болезни печени на всех стадиях, включая цирроз. Указания на нейропротективный эффект препарата Ропрен® вызывают еще больший интерес к оценке возможности его применения при алкогольной болезни, которая облигатно поражает не только печень, но и нервную систему.

Приведенные данные явились основанием для проведения исследования по изучению гепато- и нейропротективных эффектов препарата Ропрен® в дозе 8 капель 3 раза в день (144 мг/сут) у пациентов, страдающих алкогольным циррозом печени, отвечающих критериям включения и не имеющих критериев исключения. Основными задачами исследования были: изучение динамики биохимических показателей и индекса фиброза, а также субъективная (пациентом) и объективная (врачом-неврологом) оценка динамики алкогольной полинейропатии.

Критерии включения:

1. Подтвержденная история злоупотребления алкоголем (2 и более положительных ответов по опроснику CAGE) – табл. 1.
2. Пациенты мужского или женского пола в возрасте старше 18 лет.
3. Наличие клинико-инструментальных критериев цирроза печени.
4. Наличие биохимических признаков поражения печени.
5. Пациенты, способные выполнять предписания врача-исследователя по режиму дозирования и соблюдать схему исследования.

Критерии исключения:

1. Пациенты, которые не могут или не хотят совершить все необходимые визиты к врачам.
2. Индивидуальная непереносимость исследуемого препарата.
3. Наличие тяжелых сопутствующих психоневрологических, сердечно-сосудистых, легочных, почечных и других соматических заболеваний.
4. Злокачественные новообразования любой локализации.
5. Беременность или период лактации.
6. Хронический гепатит вирусной, аутоиммунной или наследственной этиологии.
7. Механическая желтуха.
8. Гемолитическая анемия.
9. Продолжающийся прием алкоголя.

Материалы и методы

Проведено лечение 21 больного алкогольным циррозом печени в возрасте от 28 до 70 лет (средний возраст $48,5 \pm 10,5$ года), мужчин – 13, женщин – 8.

Критерии оценки эффективности лечения, которые исследовали до и через 4 нед терапии, были следующие:

- 1) биохимические показатели крови (АЛТ, АСТ, билирубин, общий белок и белковые фракции, холестерин, три-

глицериды, гамма- ГТП, щелочная фосфатаза, мочевины, креатинин);

2) динамика выраженности энцефалопатии по цифровому тесту;

3) оценка индекса фиброза (Боначини);

4) оценка выраженности симптомов нейропатии по шкале Нейропатического симптоматического счета (НСС) и по шкале Янга;

5) изучение качества жизни по опроснику SF-36.

Количественная оценка выраженности симптомов нейропатии проводилась в соответствии с Нейропатическим симптоматическим счетом (НСС), предложенным D. Ziegler соавт. в 1995 г. Для подсчета НСС пациенты заполняли опросник, в котором проводился анализ наличия и выраженности следующих симптомов нейропатии: парестезии, жжения, онемения, боли, судорог, гиперестезии. Каждому симптому присваивали балл: 0 баллов при его отсутствии, 1 балл при наличии симптома и 2 балла при усилении симптоматики ночью. Общая сумма баллов составляла значение шкалы НСС.

Для диагностики периферической сенсомоторной нейропатии проводили общепринятое неврологическое клинично-инструментальное обследование, включающее шкалы признаков NDS (Neuropathy Disability Score или невропатический дисфункциональный счет) [1; 6]. Степень тяжести периферической сенсомоторной нейропатии оценивали на основании исследования порогов 4 видов чувствительности (тактильной, болевой, температурной и вибрационной) и исследования рефлексов (ахилловых и коленных) на основании стандартизированных тестов, принятых в международной практике для исследования периферической сенсомоторной нейропатии. Порог вибрационной чувствительности определяли с помощью градуированного неврологического камертона, вибрирующего с частотой 128 Гц. Для количественной оценки порогов тактильной, болевой, температурной и вибрационной чувствительности использовались баллы в зависимости от уровня нарушения – от 0 до 5 баллов. Сумма средних значений каждого вида чувствительности по двум конечностям и сумма значений каждого из 4 рефлексов составляли полную шкалу NDS. По шкале неврологических нарушений NDS по Янгу оценивали проявления полинейропатии у больных по 10-балльной шкале в зависимости от тяжести заболевания, вычисление проводили на обеих нижних конечностях по сумме баллов: при сумме баллов 3–5 – умеренная форма нейропатии, 6–8 баллов – выраженная форма нейропатии, 9–10 баллов – тяжелая форма нейропатии.

Для определения фиброза в стадии цирроза печени использовали дискриминантную счетную шкалу (ДСШ), предложенную M. Bonacini в 1997 г. [7]. Суть метода заключается в комплексной оценке некоторых параметров, косвенно свидетельствующих об интенсивности фиброзообразования в печени: количества тромбоцитов, протромбинового времени в виде международного нормализованного отношения (МНО) и соотношения активности АЛТ/АСТ. Диапазон оценки 0–11 баллов (табл. 2).

Дискриминантная счетная шкала (ДСШ)

Параметр	Счет						
	0	1	2	3	4	5	6
МНО	<1,1	1,1–1,4	>1,4				
АЛТ/АСТ	>1,7	1,2–1,7	0,6–1,19	<0,6			
Тромбоциты	>340	280–340	220–279	160–219	100–159	40–99	<40

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программы Statistica. Анализ эффективности лечения проводился с помощью критерия Стьюдента, данные представлены в формате ($M \pm \delta$) среднее \pm среднее квадратичное отклонение. Сравнения количественных величин проводили с расчетом t -критерия Стьюдента, для сравнения качественных признаков использовали критерий Вилкоксона для парных сравнений, за статистически значимые принимали отличия на уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Оценка биохимических показателей

У всех пациентов проводились исследования биохимических показателей крови до и после лечения, результаты основных из них приведены в табл. 3.

Таблица 3

Динамика биохимических показателей

Показатель	До лечения	После лечения	t -критерий Стьюдента (p)
АЛТ	53,9 \pm 40,6	43,0 \pm 25,6	$t=1,43$ $p=0,166$
АСТ	71,4 \pm 51,0	39,5 \pm 28,3 *	$t=3,46$ $p=0,002$
Альбумин	34,0 \pm 5,4	35,0 \pm 4,2	$t=1,1$ $p=0,26$
Щелочная фосфатаза	165,5 \pm 85,1	117,4 \pm 48,9 *	$t=2,18$ $p=0,04$
Билирубин общий	38,9 \pm 28,1	23,2 \pm 19,3 *	$t=3,29$ $p=0,003$
Гамма-глутаматтранспептидаза	188,2 \pm 263,9	59,7 \pm 51,1 *	$t=2,35$ $p=0,02$

* – различия по сравнению с исходным уровнем достоверны.

Из данных, приведенных в табл. 3, видно, что наблюдалось достоверное снижение аспарагиновой трансаминазы, щелочной фосфатазы, общего билирубина и гамма-глутаматтранспептидазы.

Оценка выраженности энцефалопатии по цифровому тесту

До лечения препаратом Ропрен® время выполнения цифрового теста составляло в среднем 90,4 \pm 46,0 с. После лечения наблюдали достоверное уменьшение его продолжительности – до 74,6 \pm 39,0 с ($t=3,7$, $p=0,001$).

Оценка индекса фиброза

Индекс фиброза до лечения составлял 6,0 \pm 2,1, а после – 5,3 \pm 2,4 ($p=0,04$). Индекс фиброза – это интегральный показатель (см. табл. 3), его достоверное снижение связано с увеличением соотношения АЛТ/АСТ и как следствие уменьшением соответствующего балла.

Динамика показателей качества жизни по данным опросника SF-36

Показатель	До лечения	После лечения	Критерий Вилкоксона (p)
Физическое функционирование (Physical Functioning - PF)	72,1±26,1	79,8±23,8	p=0,14
Роль в функционировании, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Functioning - RP)	42,8±40,4	59,5±42,2*	p=0,039
Интенсивность боли (Bodily pain - BP)	70,7±26,6	75,0±25,6	p=0,43
Общее состояние здоровья (General Health - GH)	53,5±19,7	63,8±7,4 *	p=0,003
Жизненная активность (Vitality - VT)	61,2±21,7	70,2±20,9 *	p=0,002
Социальное функционирование (Social Functioning - SF)	71,0±21,7	80,5±19,9	p=0,07
Роль в функционировании, обусловленное эмоциональным состоянием (Role-Emotional Functioning - RE)	49,2± 45,5	66,7 ±39,4	p=0,05
Психическое здоровье (Mental Health - MH)	63,6±20,6	70,1±19,6	p=0,05
Физический компонент здоровья (Physical health - PH)	48,7±8,1	49,1±7,3	p=0,83
Психологический компонент здоровья (Mental Health - MH)	44,2±11,2	48,8±10,6 *	p=0,036

* – различия по сравнению с исходными показателями достоверны.

лиц, принимающих препарат Ропрен®, по сравнению с контрольной группой (группа принимавших фосфолипидные препараты).

Наблюдаемые противовоспалительный и антифибротический эффекты препарата Ропрен® могут быть связаны также и с иммуномодулирующим действием препарата. Это предположение возникло в связи с тем, что отчетливый эффект препарата появлялся при небольшой продолжительности лечения. Известно, что нарушение иммунных реакций при длительном употреблении алкоголя – один из механизмов поражения печени. Под влиянием алкоголя происходит образование циркулирующих антиядерных, антигладкомышечных антител, антител к мембране гепатоцитов. В результате реакций с ацетальдегидом, малоновым альдегидом и радикалами образуются дефектные белки, к которым также появляются антитела. Постоянное действие алкоголя активизирует медиаторы воспаления и сенсibiliзирует Т-лимфоциты, повышая продукцию цитотоксических клеток. Гиперпродукция цитокинов активизирует трансформацию фибробластов с последующим на-

Оценка выраженности симптомов нейропатии в соответствии с Нейропатическим симптоматическим счетом (НСС) и по шкале Янга

Субъективная оценка симптомов нейропатии по шкале НСС показала, что они наблюдались у 14 (66,7%) из 21 пациента. Выраженность их была невелика и исходно составила 2,2±2,4 балла. После лечения наблюдалась тенденция к уменьшению до 1,4±1,8 балла (p=0,05), различия не достоверны.

При объективной оценке нейропатии неврологом по шкале Янга оказалось, что все пациенты имеют выраженную или тяжелую нейропатию – исходно средний балл составил 8,7±1,4. После проведенного лечения препаратом Ропрен® отмечалось достоверное снижение показателя до 7,5±1,9 балла (p=0,005).

Изучение качества жизни по опроснику SF-36

Результаты изучения показателей жизни представлены в табл. 4.

Как видно из табл. 4, наблюдалось улучшение практически всех изучаемых компонентов. Достоверное улучшение отмечали:

- по шкале ролевого функционирования (RP), что свидетельствовало о снижении ограничений в выполнении повседневных обязанностей, работы из-за физического состояния пациента;

- по шкале общего состояния здоровья (GH), что указывало на повышение оценки собственного здоровья и перспектив лечения;

- по шкале жизненной активности (VT), что говорило о росте ощущения себя полным сил и энергии.

Достоверно улучшилось психическое здоровье (Mental Health – MH), которое характеризует настроение, наличие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций.

Побочных эффектов в ходе лечения отмечено не было.

Обсуждение

Результаты настоящего исследования продемонстрировали выраженное цитопротективное действие препарата Ропрен®. О снижении уровня воспалительной реакции свидетельствуют полученные нами данные о достоверном улучшении показателей цитолиза (АСТ) и холестаза (ЩФ, ГГТ, билирубина). Следует отметить, что исходно у исследуемых пациентов уровень АСТ был выше уровня АЛТ. Это указывает на некротизирующий вариант воспаления, так как 80% АСТ содержится в митохондриях и преобладание активности АСТ над активностью АЛТ возникает при некрозах гепатоцитов. Сопутствующее лечение другими гепатопротекторами или кортикостероидами не применялось, следовательно, наблюдаемый выраженный гепатопротективный эффект связан с препаратом Ропрен®. Следствием улучшения функционального состояния печени, по-видимому, является и отчетливое уменьшение холестаза (хотя не исключены и какие-то другие механизмы действия препарата Ропрен®). Важнейшим механизмом цитопротективного действия препарата является его мощная антиоксидантная активность. Так, в более ранних исследованиях [4] было продемонстрировано резкое увеличение суммарного показателя антиоксидантов, который достиг 175% от исходного уровня, в группе

коплением избыточного коллагена. Нарушение архитектоники печени приводит к изменению обменных процессов в печени и дисбалансу процессов репарации и регенерации в поврежденном органе. Поэтому иммуномодулирующее действие, показанное авторами в более ранних исследованиях (показано, что при лечении препаратом Ропрен® происходит значительное увеличение Т-хелперов со снижением Т-супрессоров у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом, уменьшение В-лимфоцитов, увеличение фагоцитарной чувствительности [11]), является важным дополнительным фактором эффективности препарата при лечении пациентов с алкогольным циррозом печени.

Изучение степени фиброза по индексу Боначини, выполненное в настоящем испытании, показало, что наблюдается достоверное уменьшение данного показателя. Оценка этого факта достаточно сложна. С одной стороны, индекс фиброза – суррогатный показатель, основанный на вычислении трех компонентов. Его достоверное уменьшение связано с ростом соотношения АЛТ/АСТ и соответствующим снижением суммарного индекса (табл. 2). Сроки лечения также невелики, что заставляет усомниться в реальности уменьшения фиброза. С другой стороны, в клиническом исследовании 40 пациентов с НАСГ при продолжительности терапии в течение 12 нед были не только показаны цитопротективные эффекты (снижение АСТ, АЛТ), но и отмечено достоверное снижение фиброза. При этом антифибротическое действие препарата оценивалось посредством фиброэластометрии. Лечение препаратом Ропрен® сопровождалось уменьшением выраженности симптомов нейропатии при оценке их пациентом по шкале НСС и достоверным улучшением неврологического статуса. Кроме того, нами отмечено достоверное улучшение качества жизни в виде роста жизненной активности, положительной динамики эмоционального состояния пациентов. Такая способность препарата Ропрен® корректировать соматоневрологические последствия длительного употребления алкоголя отчасти может объясняться и его центральным действием, которое заключается в умеренной психоактивации, главным образом, по данным литературы [5], за счет способности регулировать дофаминергические системы мозга. Клинически это также получило подтверждение в исследовании с участием 90 пациентов, страдающих хроническим алкоголизмом, в котором было показано, что у пациентов, принимавших Ропрен, происходило быстрое купирование алкогольно-абстинентного синдрома (в среднем в течение 4 сут против 24 сут в контрольной группе, при проведении стандартной терапии). В этом же исследовании показано снижение выраженности периферической полинейропатии. При этом, в отличие от контрольной группы, 10% пациентов указали на полное исчезновение ее симптомов. Препарат Ропрен® показал свое преимущество по сравнению с базисной терапией также в улучшении психосоматического состояния больных (купирование депрессии), устойчивости и концентрации внимания, функционального состояния ЦНС по данным ЭЭГ [3].

Таким образом, результаты проведенного исследования показали эффективность лечения препаратом Ропрен® больных алкогольным циррозом печени. Привлекают внимание особенности препарата, которые будут востребованы в практической деятельности: сочетание гепато- и нейропротективных свойств, антифибротическое действие, появление эффекта при небольшой продолжительности

лечения, безопасность применения, улучшение качества жизни больного. Наряду с гепатопротективным действием препарата особого внимания заслуживает его влияние на алкогольную полинейропатию, лечение которой с использованием существующих терапевтических схем (методов) на сегодняшний день малоэффективно.

Выводы

1. Лечение препаратом Ропрен® в дозе 144 мг/сут в течение 4 нед приводит к достоверному улучшению биохимических показателей цитолиза и холестаза, а также достоверному снижению индекса фиброза.

2. Лечение препаратом Ропрен® больных с алкогольным циррозом печени и алкогольной полинейропатией приводит к положительной динамике (по данным шкалы Янга и по уменьшению симптомов): улучшается рост жизненной активности пациентов, эмоциональное состояние пациентов, психическое здоровье.

3. Побочных эффектов при лечении препаратом Ропрен® не наблюдали, переносимость была хорошей.

Литература

1. Вольфганг Герок, Хуберт Е. Блом. Заболевания печени и желчевыведительной системы. – М.: МЕДпресс-информ. – 2009. – 200 с.
2. Лукьянов П.А., Журавлева Н.В. Современная гликобиология и медицина // Вестник ДВО РАН. – 2004. №3. – С. 24 – 34.
3. Султанов В.С., Роцин В.И., Агишев В.Г. Опыт применения нового лекарственного препарата Ропрен у больных хронических алкоголизмом. // Материалы 4-го междисциплинарного российского Конгресса «Человек и проблемы зависимостей: междисциплинарные аспекты» / Архангельск. – 2010. – С. 48–49.
4. Султанов В.С., Лаптева Е.Н., Роцин В.И. и соавт. Клиническое исследование гепатопротектора «Ропрен» при заболеваниях гепатобилиарной системы // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга, № 4. – 2010. – С. 7–11.
5. Шабанов П.Д., Султанов В.С., Никитина Т.В., Роцин В.И. Можно ли защитить мозг, применяя гепатопротекторы? / Материалы 4-го междисциплинарного российского Конгресса «Человек и проблемы зависимостей: междисциплинарные аспекты», г. Архангельск. – 2010. – С. 53–54.
6. Шерлок, Дж. Дули Заболевания печени и желчных путей. – М.: ГЭОТАР, 1999 – 924 с.
7. Bonacini M., Hadi G., Govindarajan S., Lindsay K.L. Utility of a discriminant score for diagnosing advanced fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. // Amer.J.Gastroenterol. – 1997. – Vol. 99, N 4. – P. 1302–1304.
8. Pennock J.F., Hemming F.W. & Morton R.A. Dolichol : a Naturally Occurring Isoprenoid Alcohol // Nature, Volume 186, Issue 4723. – 1960. – P. 470–472.
9. Sviderskii V.L. et. al. Analysis of the effect of the polyprenol preparation Ropren and the choline alfoscerate preparation Gliatilin on the membrane-bound and soluble forms of cholinesterases and monoamine oxidase of rat brain and serum in the tetrachloromethane model system of hepatic encephalopathy, Doklady Akademii Nauk. – 2007. – Vol. 412, N. 3. – P. 412–416.
10. Vincent Cantagrel, Dirk J. Lefeber. Bobby G. Ng et al. SRD5A3 Is Required for Converting Poliprenol to Dolichol and Is Mutated in a Congenital Glycosylation Disorder // Cell 142. 203-217. July 23. 2010. – P. 203–215.
11. Vyalov S.S. Polyprenols effect on inflammation and liver fibrosis. // Liver and Immunology. – 2011. – P. 25.