

НАТУРАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И ПРОБЛЕМА ГЕПАТОПРОТЕКЦИИ

УО «Кубанский государственный медицинский университет», г. Краснодар, Российская Федерация¹,
УО «Ростовский государственный медицинский университет», г. Ростов-на-Дону,
Российская Федерация²

В последнее десятилетие возрос интерес исследователей и потребителей к позитивному воздействию биоактивной диеты на здоровье человека и возможностям её широкого внедрения в обыденную жизнь для профилактики и лечения многих хронических заболеваний. Установлено, что наиболее успешным оказалось применение средств натуральной медицины – биоактивных продуктов питания, в основном растительного происхождения – при заболеваниях печени (в 81% случаев). Рост заболеваемости хроническими патологиями печени называют «второй эпидемией нашего века». Поэтому в представляемом нами обзоре данных современных зарубежных исследований по биоактивной диете мы сфокусировали внимание на механизмах воздействия обладающих гепатопротекторными эффектами нутрицевтиков натуральных продуктов питания, безопасных и не имеющих побочных эффектов, и которые рекомендуется регулярно включать в пищевой рацион населения, особенно при высоком риске хронических заболеваний печени.

Ключевые слова: заболевания печени, гепатопротекция, биоактивная диета.

A. T. Bykov, Yu. M. Ambalov, T. N. Malyarenko

NATURAL MEDICINE AND THE PROBLEM OF HEPATOPROTECTION

In the last decade, the interest of researches and consumers to the impact of bioactive diet on human health and its widespread use in everyday life for prevention and treatment of many chronic diseases has increased. It was found that the most successful was the use of natural medicine – bioactive foods, mainly plant origin – in liver diseases (in 81%). The increase in the incidence of chronic liver pathologies is called the second epidemic of our century. In presenting our review of the data of modern foreign studies, we focused attention on the mechanisms of exposure to nutrients of natural food products – those with hepatoprotective properties, safe and without negative side effects, and which are recommended to be included in diet, especially at high risk of chronic liver diseases.

Keywords: liver diseases, hepatoprotection, bioactive diet.

Как известно, печень – жизненно важный метаболический, детоксикационный и лимфоидный орган, она выполняет свыше 500 функций, является ключевым участником взаимодействий между кишечником и метаболизмом организма в целом. Связи между печенью и другими органами реализуются по соответствующим двусторонним функциональным осям: кишечник-микробиота-печень, печень-мозг, печень-сердце, печень-иммунная система и другим. Болезни печени по распространённости выходят на одно из первых мест в мире, и во многих развитых странах являются пятой по частоте причиной смертности населения. Рост заболеваемости хроническими патологиями печени называют «второй эпидемией нашего века». В начале XXI века вирусом гепатита В было хрониче-

чески инфицировано 350 млн человек, и около 175 млн – вирусом гепатита С, 60% которых погибло от рака печени и 35% – от цирроза [4]. Увеличивается частота неалкогольного и алкогольного жирового перерождения печени и стеатогепатита, а по данным ВОЗ фармакологическое лечение хронических заболеваний печени часто оказывается неэффективным, и во всём мире от них ежегодно умирает 1,4 млн человек. Кроме того, люди с хроническими заболеваниями печени более уязвимы к заражению ВИЧ и развитию тяжёлых симптомов вызванного им быстро развивающегося, чаще всего фатального заболевания.

Роль печени в обеспечении здоровья человека велика, поэтому весьма актуально изучение и практическое применение средств, защищающих её от патобионтов

и восстанавливающих её структуру и функцию, так как при хронических заболеваниях печени в патологический процесс обычно вовлекается прогрессирующая деструкция печёночной паренхимы, что приводит к фиброзу, циррозу и раку печени [30]. К настоящему времени выявлены молекулярные механизмы химических токсикантов печени и способы их детоксикации, что способствует развитию методов гепатопротекции [23]. Печень весьма уязвима к токсикантам, повреждения её ткани ассоциируются, главным образом, с метаболической конверсией ксенобиотиков в реактивные формы кислорода, которые вызывают оксидативный стресс и повреждение макромолекул гепатоцитов вплоть до цирроза печени и облегчения развития гепатоцеллюлярной карциномы [40]. Оксидативный стресс как дисбаланс между эндогенной генерацией реактивных форм кислорода и активностью антиоксидантной системы – это ключевой фактор многих патофизиологических изменений в широком диапазоне заболеваний печени [23]. Главным источником реактивных форм кислорода в печени являются активированные воспалительные клетки, такие как макрофаги, митохондриальные ферменты и цитохром P450 повреждённых печёночных клеток. M. Sugiura [30] отмечает, что эксцессивное количество реактивных форм кислорода в печени действует не только на транскрипцию биохимических медиаторов как цитокины, которые модулируют события на уровне тканей и клеток, а также дегенерацию липидов, протеинов, ДНК, карбогидратов и других биомолекул.

Важнейшую протекторную роль против заболеваний печени может играть биоактивная диета, всесторонне изучающаяся и получающая всё большее распространение в разных регионах мира [11, 16, 26, 29, 34, 36]. Биоактивная диета – это преимущественное включение в пищевой рацион натуральных пищевых продуктов, их ингредиентов или пищевых добавок на их основе, которые демонстрируют помимо их базовой функции для питания позитивный эффект на здоровье, включая предупреждение и лечение хронических заболеваний печени [26, 30, 34, 39]. Клинические данные влияния нутрицептиков на профилактику гепатоцеллюлярных заболеваний базируются на биохимических механизмах активности нутриентов в диете: иммуномодуляторном, апоптотическом, инактивации и удаления свободных радикалов, подавления клеточной пролиферации, торможения некроза. В основном большинство клинических исследований при заболеваниях печени обычно направлены на уменьшение уровня холестерина, снижение холелитиаза, контроля метаболического синдрома и профилактику неалкогольного стеатогепатита [3, 25, 31]. Изучение результатов использования биоактивной диеты выявило, например, что ежедневное включение в пищевой рацион сочетания таких продуктов как, например, сои, риса и овса с соком тропических фруктов оказало наибольшее позитивное воздействие на пациентов с заболеваниями печени (в 81%), сердца (75%), при раке груди (48%), толстой кишки (37%) и простаты (25%). Во многом в связи с этим различные натуральные биоактивные

продукты как часть пищевого рациона привлекли пристальное внимание к возможности их использования для предупреждения и лечения неалкогольных заболеваний печени [7, 29, 31]. Установлена важная роль натуральных биоактивных липидов (особенно ω -3 полиненасыщенных жирных кислот) в функциональном питании в дополнение к растительным биоактивным продуктам при заболеваниях печени и в защите от них [2, 5].

В настоящее время интерес исследователей и клиницистов к использованию биоактивных продуктов с целью гепатопротекции продолжает нарастать [11, 16, 26, 36]. Не обошли вниманием и давно, казалось бы, известные позитивные свойства эфирного масла (ЭМ) чайного дерева. В 2016 году были опубликованы перспективные результаты апробации новых эффективных гепатопротекторных, антиоксидантных и антитоксических агентов – мало изученных в этом аспекте химических компонентов чайного дерева. Новый подход к изучению нутритивных и терапевтических свойств известных растений касается также бурых и зелёных морских макроводорослей, которые издавна использовались как продукты питания и пищевые добавки в прибрежных районах стран Азии и даже на Арктическом побережье. Среди основных разновидностей водорослей, общая биомасса которых составляет десятую часть всей биомассы других растений на нашей планете, бурые водоросли выделяются своей наибольшей уже установленной и потенциальной значимостью для человека. Позитивный эффект этих водорослей на здоровье реализуется через их антиоксидантные, антиоксидантные, противовоспалительные, гепатопротекторные, антиаллергические, иммунологические, противомикробные, антивирусные, противораковые и другие свойства [35]. Перечисленные эффекты обеспечиваются содержащимися в морских водорослях натуральными биоактивными компонентами (протеинами, полисахаридами, полифенолами, липидами, витаминами, минералами и другими), которые зачастую представлены в съедобных водорослях в намного больших количествах, чем в наземных растениях.

В представляемом нами обзоре данных зарубежных исследований в основном последнего десятилетия мы сфокусировали внимание на механизмах воздействия обладающих гепатопротекторными эффектами нутрицептиков натуральных продуктов питания, которые рекомендуется регулярно включать в пищевой рацион населения независимо от региона проживания, особенно при высоком риске хронических заболеваний печени.

Противовоспалительная и антиоксидантная функция биоактивной диеты в предупреждении и лечении хронических заболеваний печени

Примерно 4% всех клеток печени и 80–90% тканевых макрофагов составляют Купферовские клетки, способные поглощать бактерии и реагировать на бактериальные антигены, включая липополисахариды, вырабатывающиеся, в частности, Грам-отрицательными бактериями кишечника. Примерно 70% крови от всего венозного оттока от кишечника вместе с попавшими в неё бактериями, бактериальными компонентами, продуцирующимися в кишечнике токсическими факторами и другими токсикантами, попадает в печень по воротной вене. В защиту от них в печени включается большое число иммунных клеток системы врождённого и адаптивного иммунитета, включая уже упомянутые клетки Купфера, лимфоциты, натуральные клетки-киллеры, дендритные клетки и В-клетки. Вся эта по-

пуляция иммунных клеток вместе с непаренхиматозными клетками, включая эндотелиальные и звёздчатые, организует контролируемый и организованный ответ на поступление в печень сильно действующих воспалительных факторов, являющихся потенциальными системными патогенами и вызывающих острое или хроническое воспаление печёночной паренхимы. Хотя воспаление является центральным компонентом неспецифического, врождённого, иммунитета, хроническое вялотекущее воспаление печени является причиной развития на его основе таких заболеваний, как неалкогольный стеатоз, стеатогепатит, фиброз, цирроз печени и гепатокарцинома, как отмечает в своём обзоре коллектив 16 авторов из 7 ведущих стран [20]. Неалкогольная жировая дистрофия печени (НАЖДП) может быть следствием накопления жиров, гепатоцеллюлярного повреждения и ассоциироваться с активацией нейрогормонов и провоспалительных цитокинов, которые ухудшают прогноз заболевания. Хроническое воспаление и оксидантный дисбаланс часто соотносятся с плохим качеством диеты и риском развития перечисленных хронических заболеваний печени. Установлено, что Западная диета, особенно «fast food», вызывает формирование в организме провоспалительное состояние с нарастанием оксидантного стресса, который повышает уровень катехоламинов и кортизола, что может быть причиной эндотелиальной дисфункции в гепатоцитах и повреждений печени [25, 31].

Пациентам с НАЖДП логично избегать приверженности к Западной диете, а следует использовать Средиземноморскую диету и употреблять биоактивные продукты, которые могут быть полезными для функции печени и гепатобилиарной защиты против повторных инцидентов заболевания [26]. Богатая холестерином или лецитином диета повышает риск холелитиаза, тогда как омега-3/омега-6 жирные кислоты в морской рыбе снижают этот риск и играют гепатопротекторную роль при первичном, вторичном и позднем начале заболевания.

Биоактивными растительными продуктами питания могут быть как съедобные растения целиком, так и их части – корни, стебли, листья, цветы, зёрна, орехи, богатые пищевыми волокнами и биоактивными химическими компонентами – микронутрицептиками, обладающими свойствами обеспечения здоровья, предупреждения заболеваний и своего рода лекарства. Показано, например, что гипокалорийная цельно-зерновая диета снижает риск НАЖДП у пациентов с метаболическим синдромом. Низкое соотношение омега-6/омега-3 жирных кислот в такой диете также уменьшает воспаление печени. Цельные зёрна дикорастущих злаковых богаты омега-3 жирными кислотами, антиоксидантами и магнием, их включение в диету даёт хороший результат. Однако относительно употребления цельных зёрен были публикации по их возможному токсическому воздействию на печень, что требует дальнейшего изучения этой проблемы.

Современные и более ранние исследования продемонстрировали возможный вклад в лечение и профилактику заболеваний печени издавна употребляемых в пищу продуктов на основе культивируемых и дикорастущих растений и их частей, содержащих нутрицептики с противовоспалительными и антиоксидантными свойствами. В условиях накопления в печени реактивных форм кислорода антиоксидантные микронутриенты, как, например, каротиноиды, могут играть важную роль в защите против реактивных форм кислорода и оксидативного стресса [30].

В перечень биоактивных продуктов входят ягоды, фрукты, овощи, некоторые грибы, орехи, шпинат, сельдерей и другая 'зелень', оливковое масло, а также специи. Морская рыба – скумбрия, лосось, кета и другие, с преимущественным содержанием омега-3 жирных кислот, также относится к биоактивным продуктам питания [2, 5]. Современные пищевые продукты в основном содержат много омега-6 жирных кислот и мало омега-3 жирных кислот, пищевых волокон, фитострогенов, минералов и антиоксидантов. Выраженное увеличение в диете омега-6 жирных кислот ассоциируется с повышенной выработкой IL-1 и IL-6, TNF- α и C-реактивного белка, а также с нарастанием факторов риска развития повреждений печени, аутоиммунных заболеваний, рака, формирования жёлчных камней и развития гепатобилиарных заболеваний [5].

Гепатопротекторный эффект гамма-3 жирной кислоты, содержащейся в морской рыбе и некоторых растительных продуктах питания, заключается в её способности снижать содержание липидов в сыворотке крови через синтез эйкозаноидов, оказывать антимитогенное, антихолелитическое и другие воздействия на гомеостатические системы, угнетать воспаление и образование жёлчных камней через подавление клеточной пролиферации гепатоцитов и снижение выработки провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, TNF α) и митогенов, а также через улучшение давления крови в воротной вене [31]. Если эксцессивное содержание линолевой кислоты в продуктах питания вызывает так называемый 'синдром линолевой кислоты' вследствие её гепатотоксичности, то конъюгированная линолевая кислота является гепатопротектором, защищая печень от развития цирроза.

В связи со сказанным, целесообразным и адекватным может быть использование натуральных биоактивных продуктов питания с микронутриентами, обладающими противовоспалительными, антиоксидантными, антипролиферативными и другими свойствами для лечения и предупреждения метаболического синдрома, блокирования дальнейшего развития неблагоприятных исходов вялотекущего воспаления печени и прогрессирования его последствий, как, например, стеатоза, стеатогепатита и цирроза [26, 30].

M. Sugiura [30], проанализировав данные литературы, в схематичном виде представил роль оксидативного стресса при действии на печень вирусов, алкоголя и ксенобиотиков в патогенезе острого гепатита, стеатоза печени, хронического гепатита, а также неалкогольной жировой дистрофии печени в результате переизбытка, общего ожирения, нечувствительности к инсулину и накопления жира в печени, что приводит к оксидативному стрессу и неалкогольному стеатогепатиту, фиброзу и циррозу печени и, в итоге, к развитию гепатоцеллюлярной карциномы. Однако каждый основной этап патогенеза на фоне оксидантного стресса может быть заторможен каротиноидами биоактивной диеты, которые аккумулируются главным образом в печени. Таким образом, антиоксидантные каротиноиды могут участвовать в системе защиты против повреждений и заболеваний печени при высокой концентрации в ней свободных радикалов, и эти физиологические функции каротиноидов могут подавлять развитие её патологии, вплоть до блокирования развития гепатоцеллюлярной карциномы. Ранее полученные на экспериментальных моделях данные свидетельствуют об антиоксидантном эффекте некоторых каротиноидов в перекисидации липидов в печени. Эпидемиологические исследования в когортах здоровых людей выявили ассоциации концентрации каротиноидов

в сыворотке крови и активности печёночных энзимов с функциями печени. Повреждения печени сопровождаются высвобождением таких энзимов в кровь, и в клинике их определяют как маркёров повреждений печени или её заболеваний. Так, например, γ -ГТФ (γ-глутамилтрансфераза), которой особенно много содержится в печени, в условиях нормального метаболизма играет важную роль в системе антиоксидантной защиты на клеточном уровне.

Следует иметь в виду, что побочных эффектов при употреблении натуральных биоактивных продуктов значительно меньше, чем при использовании фармакологических препаратов с аналогичными свойствами, однако есть необходимость в проведении дальнейших тщательных исследований [5].

Гепатопротекторные свойства биоактивных продуктов питания

Употребление биоактивных растительных продуктов в пищу сопровождается позитивными клиническими результатами, низким риском побочных эффектов, и возможностью избегать ненужных пищевых добавок, особенно сложного состава [26]. При необходимости действие биоактивных продуктов может подкрепляться витаминами, протеинами, аминокислотами, минералами и углеводами, а для предупреждения заболеваний печени – ещё и антифибротическими агентами и интерфероном.

Гепатопротекторный эффект характерен не только для культивируемых растений (фруктов, ягод, овощей, грибов и специй), но и для съедобных дикорастущих. Согласно данным палеонтологии дикорастущие растения как продукты питания стали известны в далёком прошлом. Сейчас эти продукты получают новый виток популярности во всём мире, и диета с включением в пищевой рацион преимущественно дикорастущих съедобных растений и их частей получила название палео-диеты, которая активно изучается и пропагандируется [16, 26, 36]. На основании результатов исследований международных коллективов авторов и собственных данных Chris Kresser [16] утверждает, что палеодиета превосходит по своим позитивным эффектам другие 'здоровые' диеты. Однако в небольшой группе женщин среди тех, кто в течение 4 недель следовали палео-диете (22 человека), по сравнению с теми, кто придерживался диеты по рекомендации Австралийского руководства по здоровому питанию (17 женщин), в 23% случаев отмечалось появление диареи, и поэтому они не считали предложенную им палео-диету здоровой [11]. Авторы исследования сделали вывод, что в связи с возможным побочным эффектом и более высокой стоимостью, эта диета не может быть рекомендована для практического применения в клинике, и что для обоснования её целесообразности требуются более длительные исследования. По нашему мнению, более точная оценка этой диеты может быть, по-видимому, сделана не на основе субъективных мнений пациентов, а по объективным биохимическим маркёрам её эффектов.

N. Kurachashi et al. [17] в проспективном когортном исследовании в Японии установили снижение риска развития гепатоцеллюлярной карциномы при регулярном включении пациентами в свой пищевой рацион овощей, фруктов и антиоксидантных нутриентов. Употребление в пищу зелёных листьев овощей сопровождалось обратной доза-зависимостью с риском развития гепатоцеллюлярной карциномы, причём в большей мере у никогда не куривших индивидов. H. Nishino с соавторами [22] привели

данные по эффективности употребления капсул с тремя каротиноидами (10 мг ликопина, 6 мг β-каротина и 3 мг α-каротина) или с добавлением к ним мандаринового сока (с 3 мг β-криптоксантина) против развития рака печени у инфицированных вирусом гепатита С пациентов с циррозом, которые представляют группу наибольшего риска гепатоцеллюлярной карциномы. Подавление канцерогенеза в печени установлено у 41% пациентов, получавших только капсулы с каротиноидами и у 81% индивидов, дополнительно пивших мандариновый сок ($p < 0,05$ по сравнению с группой контроля).

Отметим, что свойства растительных биоактивных продуктов продолжают интенсивно изучаться. Это касается также нутрицевтиков, например, специй, которые практически не входят в состав регулярной диеты во многих странах.

Позволим себе напомнить позитивное воздействие некоторых растительных биоактивных продуктов.

Виноград – главным компонентом винограда являются молекулы ресвератрола, обладающие потенциальными антиоксидантными и противовоспалительными свойствами; противораковая активность ресвератрола изучалась на экспериментальных моделях и показано выраженное уменьшение размеров гепатомы и увеличение выживаемости лабораторных животных. В проведенных ранее исследованиях доказательно представлен потенциал винограда как гепатопротектора, а эффекты сочетания ресвератрола с чесноком продемонстрировали выраженную гепатопротекторную активность этой смеси [3].

Крыжовник – плоды этого кустарника, особенно подвита, растущего в Азии, содержат танины, алкалоиды, фенолы, флавоноиды, различные кислоты и больше, чем апельсины и лимоны богаты витамином С. В традиционной медицине Индии плоды крыжовника используются как потенциальный ингибитор процессов дегенерации и старения, считается, что они обеспечивают долгожительство и улучшают многие функции организма. Химические компоненты плодов крыжовника входят в состав многих фармакологических препаратов, использующихся для лечения самых разных заболеваний и функциональных нарушений [1]. Водно-спиртовой экстракт крыжовника, как отмечают S. K. Shukla и V. Kumar [29], улучшает, например, функцию печени и обеспечивает обратное развитие фиброза при гепатотоксичном воздействии карбон тетрахлорида. Установлен также многообещающий потенциал экстракта крыжовника при лечении хронических вирусных заболеваний печени (как совместно с интерфероном, так и без него), а также выраженное очищение печени от ионов серебра. M. S. Baliga et al. [1] обобщили данные многих экспериментальных исследований, что употребление плодов крыжовника или их сока способствует, в частности, улучшению липидного метаболизма в печени, нарастанию деградации холестерина и выведения его из печени. Кверцетин, фитохимический компонент крыжовника, эффективен в защите печени при обструкции желчных протоков, развитии холестатического повреждения и фиброза. Микронутриенты плодов крыжовника защищают печень от хронического токсического воздействия противотуберкулёзных лекарств, парацетамола, карбон тетрахлорида, пестицидов, алкоголя, тяжёлых металлов, передозировки железа в пище, подавляют перекисидацию липидов в митохондриях. Во многих исследованиях показано, что употребление плодов крыжовника и их экстракта способствует защите печени от оксидантного стресса и подавляет канцерогенез, вызванный химическим загрязнением внешней среды.

Гранаты – многие исследователи и клиницисты установили, что все части плодов гранат, а также листья и цветы гранатового дерева играют роль в поддержании здоровья человека, особенно свежий гранатовый сок, обладающий сильными антиоксидативными, противовоспалительными и противораковыми свойствами, а также способностью снижения оксидативного стресса, уменьшения свободных радикалов и перекисидации липидов [38]. В разных научных центрах показано, что антиоксидантный потенциал гранатового сока больше, чем красного вина и зелёного чая. Экстракт семян и кожуры гранат обладает выраженной гепатопротекторной активностью при действии токсиантов; экстракт кожуры гранат может предупреждать развитие фиброза печени, значительно снижать в сыворотке крови уровни ALT, AST и дегидрогеназы, уменьшать пролиферацию клеток и индуцировать апоптоз.

Облепиха – её лечебные свойства известны с давних времён и она была обязательной составляющей пищевого рациона воинов (и лошадей) армии Александра Македонского, использование облепихи прослеживается в традиционной Тибетской и Китайской медицине. Первый биохимический анализ облепихи был проведен в 1929 году. С тех пор знания по терапевтическим свойствам облепихи постоянно расширяются и углубляются [37]. К биоактивным компонентам облепихи относятся антиоксиданты (аскорбиновая кислота, токоферолы, каротиноиды, флавоноиды), обнаружены белки, липиды (главным образом, ненасыщенные жирные кислоты и фитостеролы), витамины, минералы, свободные аминокислоты и многие другие составляющие. Как показали многочисленные исследования на экспериментальных моделях и в клинических сериях, биоактивные компоненты ягод, листьев и семян облепихи проявляют антиоксидантное, противовоспалительное и противораковое действие, а при токсическом повреждении печени, например, карбон тетрахлоридом – и антиоксидантный гепатопротекторный эффект. У пациентов с фиброзом печени, пролеченных экстрактом или маслом облепихи, выявлено увеличение активности печёночных ферментов, улучшение функции печени, значительное снижение уровня воспалительных цитокинов, как фактора альфа некроза опухоли, интерлейкина-6, а также снижение содержания в сыворотке ALT, AST и холестерина. Кроме гепатопротекторного эффекта облепиха оказывает позитивное воздействие на оксидантный стресс, состояние сердечно-сосудистой системы и других органов и систем организма человека, что обуславливает целесообразность включения облепихи (в любой форме) в повседневный пищевой рацион независимо от состояния здоровья индивидов.

Яблоки – на экспериментальной модели острого повреждения печени, вызванного гепатотоксичностью карбон тетрахлорида, установлен гепатопротекторный эффект полифенолов яблок, которые предупреждали нарастание уровня ALT и AST, вызывали увеличение уровня супероксида дисмутазы и снижение перекисидации липидов [32]. Несколько раньше был показан антипролиферативный и противоинвазивный эффект полифенолов яблок при гепатоме, уменьшение роста и метастазирования опухоли печени [21]. Эти данные убедительно представляют собой базу для изучения гепатопротекторного действия яблок на человека [29].

Морковь – съедобной частью этого широко используемого во всём мире овоща и его сока являются корни; с лечебной целью используется и экстракт семян. Морковь – богатый источник различных каротиноидов, полифе-

нолов, ферментов и витамина А. Морковь обладает противовоспалительным, антиоксидантным, гепатопротекторным, противораковым, иммуномодулирующим, ренопротекторным, диуретическим, антимикробным и другими важными для здоровья человека свойствами [18]. В связи с тем, что в нашей статье мы рассматриваем гепатопротекторные эффекты растительных пищевых продуктов, отметим, что при экспериментальном повреждении печени, вызванного карбон тетрахлоридом, использование экстракта моркови, как подытожено в книге Т. К. Lim [18], вызывало снижение уровня билирубина и мочевины в сыворотке крови. Установлено также обратное развитие повышенного уровня ряда фосфатаз и цитохрома P-450 и подавление гепатотоксичности линдана (наружного средства против некоторых видов клещей) при его передозировке или длительном применении. В экспериментальном исследовании Н. М. Ebeid с соавторами [6] установлены гепатопротекторный и антиоксидантный эффекты экстрактов моркови, пшеницы и манго как нутрицептических агентов против гепатоцеллюлярной токсичности, вызванной карбон тетрахлоридом. В результате употребления этих экстрактов произошло существенное улучшение липидного профиля, снижение ферментов-маркёров, а также выраженное увеличение общего протеина и липопротеина холестерина высокой плотности; заметно снизился оксидантный стресс, нормализовалась гистопатологическая структура печени.

Таким образом, морковь и её экстракты могут быть использованы как макрои микронутрицептики для профилактики и лечения гепатоцеллюлярной токсичности и оксидантного стресса, что было нами изложено выше на примере эффектов каротиноидов.

Однако, кроме позитивных эффектов употребления моркови Т. К. Lim [18] упоминает в своей книге и о возможных побочных проявлениях (аллергия) и осложнениях при чрезмерном её потреблении (физиологическая аменорея, кишечные расстройства или запор, желтушность кожи и склер, проявления токсичности витамина А). Обычно эти осложнения купируются через месяц после прекращения или существенного уменьшения употребления моркови.

Сладкая кукуруза (вариант маиса) – на экспериментальных моделях повреждений печени установлено, что при её употреблении она проявляет гепатопротекторную активность, близкую по выраженности к этому свойству силимарина, хорошо известного гепатопротектора (получаемого из плодов чертополоха молочного) [20]. Молекулярные механизмы, лежащие в основе этой гепатопротекторной активности главным образом включают удаление свободных радикалов, активацию антиоксидантных ферментов и снижение образования оксида азота. Таким образом, включение в пищевой рацион сладкой кукурузы может обеспечить позитивные эффекты при различных хронических заболеваниях печени, которые вызывают её повреждение.

Соя – её протеин обладает высокой антиоксидантной активностью. В когортном контролируемом исследовании, проведенном в Японии, установлено, что употребление в пищу сои (традиционного продукта питания в этой стране) может снижать риск гепатоцеллюлярной карциномы [27]; изофлавоны сои вызывают нарастание активности каталазы в клетках гепатомы человека [15]. Соевый лецитин, наиболее часто использующийся как пищевая добавка, можно обнаружить, начиная от салата до пакетиков разового чая и шоколада. При палеодиете обычно не рекомендуется употребление соевого лецитина, представляющего

смесь фосфолипидов и гликолипидов (16% фосфатидилхолина и 35% масла) и содержащего остаточные количества гексана, пестицидов и растворителей после переработки сои, но небольшие его количества попадают в пищевой рацион отдельных индивидов с соевым сыром или соевым маслом в салате. Известный пропагандист здорового питания Chriss Kresser [16] считает, что эти количества токсикантов на фоне множества наводняющих окружающую среду вредных веществ безопасно при умеренном употреблении соевых продуктов, однако при аллергии к ним следует полностью исключить их из пищевого рациона.

Зелёный чай – в наших предыдущих обзорных статьях по здоровому питанию мы подробно описывали его позитивные свойства, сейчас же отмечаем, что зелёный чай в виде напитка или экстракта обеспечивает гепатопротекторную активность против гепатотоксических агентов, например, алкоголя. Катехины чая являются очень сильными антиоксидантами, они с последней трети прошлого столетия успешно используются при лечении хронического гепатита В. Как установлено около 20 лет назад на моделях вирусного гепатита В, экстракт зелёного чая выражено снижает уровни ALT (аланин трансаминазы), AST (и ALP, предупреждает развитие диэтил нитрозамин-индуцированного цирроза печени.

Кофе – главными биоактивными составляющими напитка кофе являются фенолы и меланоидины, оказывающие позитивное воздействие при различных заболеваниях печени, как цирроз, гепатоцеллюлярная карцинома и вирусные В- и С-гепатиты. Они подавляют репликацию вируса гепатита В, замедляют прогрессирование вирусного С-гепатита по сравнению с течением заболевания у индивидов, не пьющих кофе [10].

Имбирь – одна из наиболее популярных в мире специй с богатым химическим составом, обеспечивающим имбирю множество его свойств, в том числе противовоспалительное, антиоксидантное, иммуномодулирующее, коррекцию липидного метаболизма в печени, инактивацию и удаление свободных радикалов, подавление перекисидации липидов и других гепатопротекторных эффектов, защищающих печень от различных ксенобиотиков (в том числе, от солей тяжёлых металлов – ртути, свинца (основных загрязнителей внешней среды), алкогольной и лекарственной интоксикации (при употреблении, например, больших концентраций парацетамола), приводящей к нарушению биохимии и структуры печени. На экспериментальных моделях гепатотоксических воздействий получено почти полное восстановление функциональных показателей и архитектуры печени. Механизмы гепатопротекторных возможностей имбиря, в том числе торможения канцерогенеза, изучаются во множестве доклинических исследований и обсуждаются в обзоре A. R. Shivashznkara et al. [28].

Турмерик (куркума) – широко используемая специя в Индии и прилегающих регионах и активно экспортирующаяся в страны Европы и Америки. Главным биоактивным компонентом, извлекаемым из корней турмерика (*Curcuma longa*), является пигмент, известный как куркумин и использующийся в виде порошка. Куркумин обладает широким спектром фармакологической активности, включая противовоспалительное, антимикробное, антиоксидантное, противораковое действие и способность очищения тканей от свободных радикалов. Куркумин тормозит секрецию ключевых провоспалительных цитокинов, особенно IL-1 β , IL8 и фактора некроза опухолей (TNF), а также активацию молекул NF κ - β [13]. Кроме того, куркумин оказыва-

ет гепатопротекторные эффекты при действии различных гепатотоксинов, в том числе, лекарств, как, например, парацетамол и противотуберкулёзные препараты. Куркумин также проявляет антипролиферативную, антиинвазивную и проапоптотическую активность при гепатокарциноме и обладает минимумом потенциальных побочных действий. В многочисленных публикациях отмечается тормозящее действие куркумина при его добавлении в пищу на инсулин-зависимый оксидантный стресс, процесс образования коллагена звёздчатыми клетками печени и торможение развития фиброза и цирроза. Куркумин вызывает также снижение накопления жира в гепатоцитах и уменьшение риска стеатоза и стеатогепатита.

Таким образом, куркумин является нетоксичным, потенциально гепатопротекторным натуральным компонентом растительного происхождения. И хотя ещё недостаточно проведено доказательных клинических серий, исследования и наблюдения за состоянием здоровья людей, регулярно использующих куркумин как специю в обычном пищевом рационе, представляют несомненную базу для более широкого применения куркумина и исследований его эффектов у пациентов с различными нарушениями функций печени и её заболеваний [29].

Кориандр – одна из важнейших однолетних трав, применяющаяся как вкусовая специя и ароматический агент. Плоды кориандра используются в различных смесях специй, в наибольшей мере в Индии и других странах Азии. В результате экспорта, его качества как специи давно известны на других континентах. Гепатопротекторная активность ЭМ кориандра была недавно изучена при токсических повреждениях печени на экспериментальных моделях. Выявлена значительная протекторная активность кориандра против свободных радикалов и активация выработки различных антиоксидативных ферментов [24].

Розмарин – его ЭМ часто используется в виде специи и в качестве лечебного средства благодаря выраженным антиоксидантным и противовоспалительным свойствам [33]. ЭМ розмарина, кроме способности нейтрализовать свободные радикалы, обеспечивает гепатопротекторный эффект через активацию механизмов физиологической защиты, подытожили в своём обзоре A. Rašković et al. [23].

Чеснок – свежий экстракт чеснока обеспечивает гепатопротекцию против повреждений печени, например, ацетокармином [8], снижая уровень ALT, ALP и альбумина. Экстракт чеснока в комбинации с силимарином и эфирным маслом гвоздики, как показано на экспериментальных моделях, проявляет гепатопротекторную активность и при других видах токсических повреждений печени, в частности, свинцовой интоксикации, снижая в сыворотке крови уровень ALT, ALP, AST (аспартат трансаминазы), редуктаз и трансфераз глутатиона. Фармакинетика специфических компонентов экстракта чеснока детально ещё не изучена, однако в доклинических сериях его использование даёт хороший уровень гепатопротекции.

Перец чили – главным компонентом перца чили является капсаицин, который действует как проапоптотический фактор для клеток рака печени, и поэтому включение этого перца в лечебное питание может с успехом применяться в клинике как терапевтическое воздействие при гепатоме и гепатоцеллюлярной карциноме, обладая также антипролиферативной способностью [16].

Чёрный перец – обладает антиоксидантным, антипиретическим, противовоспалительным и противораковым свойствами [19], его употребление в лечебных целях вы-

зывает снижение уровня циклооксигеназы, уменьшение липидной пероксидации и подавление активности фактора транскрипции NFκB, принимающего участие в процессах канцерогенеза. Применение чёрного перца в качестве вкусовой и ароматической приправы приводит также к увеличению секреции жёлчи. Таким образом, регулярное употребление в качестве специи черного перца сопровождается гепатопротекторным эффектом.

Пребиотики и их роль в обеспечении здоровья печени

Кратко остановимся на гепатопротекторной роли пребиотиков, но вначале напомним, что с подачи G. R.Gibson пребиотиками стали называть неперевариваемые ингредиенты пищи, которые селективно ферментируются в толстом кишечнике и стимулируют рост и/или активность бактерий одного или ограниченного числа видов кишечной микробиоты, которые оказывают позитивное влияние на здоровье человека [13]. Кроме влияния на пролиферацию и активность полезных видов кишечных бактерий пребиотики вызывают метаболические и эндокринные эффекты. Например, олигосахариды, обладающие низкой калорийностью, ферментируются в толстой кишке лактобациллами и бифидобактериями, и создают источник медленно переваривающихся углеводов. Кроме того, пребиотики вызывают секрецию кишечных гормоно-подобных молекул, которые играют значительную роль в регуляции метаболизма. Недавно было установлено, что фруктоолигосахариды стимулируют секрецию глюкагон-подобного пептида-1, который активирует секрецию инсулина В-клетками поджелудочной железы и способствует регуляции постпрандиальной глюкозы. Кроме того, пребиотики влияют на метаболизм магния в организме, увеличивают биодоступность и абсорбцию кальция. R. A.Hegazi и A. Seth [14] подчёркивают: чтобы называться пребиотиками, диетические субстанции должны обладать следующими свойствами – быть устойчивыми к действию соляной кислоты и других компонентов желудочного сока, поджелудочных и кишечных энзимов, но ферментироваться в кишечнике лактобациллами и бифидобактериями. Этим критериям отвечают, например, лактулоза и большинство растворимых пищевых волокон. Другой недавно идентифицированной группой пребиотиков являются инулин-подобные пребиотики – олигосахариды, включающие инулин, фруктоолигосахариды и галактоолигосахариды. Разница между пребиотиками заключается в различной их способности увеличивать рост указанных видов бактерий в кишечнике, основанной на эффективных дозах пребиотиков.

Пребиотики через воздействие на состав микробиоты кишечника могут благоприятно модулировать патогенез неалкогольной жировой дистрофии печени и стеатогепатита. У пациентов, получавших ежедневно по 16 г олигофруктозы в виде пищевой добавки в течение 8 недель, произошло значимое снижение одного из энзимов печени – AST, без достоверной динамики ALT, размеров печени, уровня С-реактивного белка, инсулина и глюкозы натощак. Однако при этом следует учесть малый объём выборки (8 пациентов), что требует проведения доказательных исследований роли пребиотиков в патогенезе неалкогольных заболеваний печени.

В целом, механизмы гепатопротекторных эффектов различных компонентов продуктов питания растительно-го происхождения можно представить следующим образом (табл. 1).

Таблица 1. Механизмы, ответственные за гепатопротекторные эффекты употребления растительных продуктов питания

Гепатопротекторное действие различных микронутриентов растительных продуктов питания			
Удаление свободных радикалов	↑	Фиброз и некроз ткани печени	↓
Антиоксиданты	↑	Токсические повреждения	↓
Оксидативный стресс	↓	Антиоксидантные энзимы	↑
Воспалительные цитокины	↓	Пероксидация липидов	↓
Воспаление	↓	Подавление синтеза липидов в печени, мобилизация жира из печени	↑
Иммуномодуляция	↑		
Повреждение ДНК, мутагенез	↓	Канцерогенез	↓

Некоторые нерешённые вопросы по гепатопротекции через биоактивные продукты питания

Судя по литературным данным, главными вопросами, которые необходимо как можно быстрее досконально изучить, – это выявление ещё не изученных гепатотоксикантов и натуральных гепатопротекторов, механизмов гепатоцеллюлярного повреждения и восстановления, неустановленных побочных эффектов растительных нутрицептиков, возможных осложнений при длительном или чрезмерном их употреблении. Самое, по-видимому, важное – это проверка в клинических сериях позитивных эффектов, неоднократно полученных на экспериментальных моделях при использовании биоактивных продуктов питания. R. Sharma [26] отмечает, что ни в одном руководстве по изменению образа жизни для профилактики жировой дистрофии печени не уделяется внимания роли диеты при острых заболеваниях печени (ОЗП), которые ассоциируются с гипергликемией, гиперинсулинемией, гипертриглицеридемией, оксидативным стрессом, увеличением содержания свободных жирных кислот и провоспалительных цитокинов, приводящих к дисфункции печени. На этом фоне у пациентов с ОЗП быстро формируется провоспалительная среда, приводящая к разрушению паренхимы печени, повреждению гепатоцитов и смерти. Синергизм этих механизмов при хронических заболеваниях печени (ХЗП) ещё не вполне ясен для того, чтобы уточнить возможность использования в пище ряда нутриентов, таких как орехи, экстракты растений и компоненты водорослей.

Многие побочные эффекты нутрицептиков, рекомендуемых для включения в пищевой рацион для профилактики и коррекции стеатоза печени, ещё не документированы. Установлено, что пищевые продукты и напитки, в которые добавлен сахар и рафинированные масла, так же как избыток в пище омега-6 жирных кислот, общего и сатурированного жира и трансжирных кислот могут быть провоспалительными факторами. Эти продукты инициируют формирование провоспалительной среды в печени, вызывающей дальнейшее нарастание осложнений у пациентов с ХЗП вплоть до стеатогепатита, фиброза и цирроза. Данные по наиболее адекватному количеству нутрицептиков, содержащихся в биоактивной пище, а также пищевых добавок виде витаминов, минералов и пищевых волокон, весьма вариабельны.

Необходимо конкретизировать возможные гепатопротекторные эффекты биоактивной диеты для уверенной рекомендации её безопасного использования в практике. Актуально также создание руководств, как избежать повреждений и заболеваний печени, изменив образ жизни в целом и питания в частности, и сделать их доступными для населения.

Таким образом, при заболеваниях печени системное воспаление и окислительный стресс оказываются вовлечёнными в прогрессирование её дисфункции. Биоактивная диета, особенно содержащая антиоксидантные каротиноиды, безопасна и эффективна как в предупреждении, так и в лечении заболеваний и повреждений печени, она не ассоциируется с повышенной гепатоцеллюлярной заболеваемостью и смертностью. При высокой концентрации в печени свободных радикалов каротиноиды, содержащиеся в пище, могут стать участниками системы противоокислительной защиты и ингибировать развитие дисфункции печени. Включение в пищевой рацион биоактивных продуктов самих по себе и их нутрицевтиков в качестве пищевых добавок даёт хорошие результаты и не имеет побочных эффектов, особенно в сравнении с высоким риском смертности при оперативных вмешательствах на печени и выраженными побочными эффектами химиотерапии при гепатокарциноме. Включение в пищевой рацион натуральных биоактивных продуктов растительного происхождения, при необходимости дополненные витаминами, минералами и диетическими жирами, которые играют вспомогательную роль в гепатопротекции и лечении заболеваний печени, дают позитивные результаты в клинике. Однако применение каротиноидов в фармакологических формах для лечения и предупреждения хронических заболеваний печени пока что не может быть рекомендовано, так как некоторые большие рандомизированные контролируемые серии не установили уменьшения частоты рака при употреблении пациентами β-каротина, а при высоких дозах каротиноидов в пищевых добавках даже выявлено развитие про-окислительного эффекта. Таким образом, предпочтительнее получать с пищей каротиноиды, входящие в состав натуральных продуктов питания, а не с пищевыми добавками.

В последние годы значительно увеличилась потребность в применении натуральных гепатопротекторов, расширились горизонты для изучения механизмов эффектов использования соответствующих макро и микронутриентов, в том числе морских водорослей и мало известных в северном полушарии растений, в лечении и предупреждении многих заболеваний печени и их осложнений. Это объясняется зачастую малой эффективностью лекарств в лечении многих пациентов с хроническими заболеваниями печени; у некоторых из них отмечалась даже неэффективность лечения лекарственной формой силимарина, популярного гепатопротектора растительного происхождения.

Кроме того, антиоксидантные, противовоспалительные, антиоксидантные и другие гепатопротекторные компоненты натуральных пищевых продуктов безопасны, не вызывают привыкания при длительном их употреблении и не имеют негативных побочных действий, как многие фармакологические препараты. Однако в отношении безопасности включения в пищевой рацион цельных зёрен, особенно дикорастущих злаков, мнения исследователей неоднозначны, и в связи с этим данный вопрос требует дальнейшего изучения.

N. M. Fahmy с соавторами [2016] высказали мнение, что использование ранее мало известных свойств натуральных продуктов питания и поиск новых гепатопротекторных агентов представляет эффективную терапевтическую и превентивную стратегию современной гепатологии.

Литература

1. Baliga M. S., Shivashankara A. R., Thilakchand K. R., et al. Scientific validation of the hepatoprotective effects of the Indian Goosberry: a review / In: Watson R. R., Preedy V. R. (Eds). Bioactive food as dietary intervention for liver and gastrointestinal disease. – 2013. – Ch. 45. – P. 697–708.
2. Byrne C.D. Fatty liver: role of inflammation and fatty acid nutrition // Prostaglandins, Leukotrienes, and Essential Fatty Acids. – 2010. – Vol. 82. – No. 4–6. – P. 265–271.
3. Centis E., Marzocchi R., Di Domizio S., et al. The effect of lifestyle changes in nonalcoholic fatty liver disease // Digestive Diseases. – 2010. – Vol. 28. – No. 1. – P. 267–273.
4. Daniel L. Global burden of hepatitis C // Liver International. – 2009. – Vol. 29. – P. 74–81.
5. Dowman J. K., Armstrong M. J., Tomlinson J. W., et al. Current therapeutic strategies in nonalcoholic fatty liver disease // Diabetes, Obesity & Metabolism. – 2011. – Vol. 13. – No. 8. – P. 692–702.
6. Ebeid H. M., Gibriel A. A., Al-Sayed H. M., et al. Hepatoprotective and oxidant effects of wheat, carrot, and mango as nutraceutical agents against CCl4-induced hepatocellular toxicity // Am. Coll. Nutr. – 2015. – Vol. 34. – No. 3. – P. 228–231.
7. Elias M. C., Parise E. R., de Carvalho L., et al. Effect of 6 month nutritional intervention on nonalcoholic fatty liver disease // Nutr. – 2010. – Vol. 26. – No. 1112. – P. 1094–1099.
8. Ezeala C. C., Nweke L. N., Unekwe P. C., et al. Fresh garlic extract protects the liver against acetaminophen-induced toxicity // International J. Nutr. – 2009. – Vol. 7. – No. 1. – P. 253–263.
9. Fahmy N. M., Al-Sayed E., Abdel-Daim M. M., et al. Protective effect of Terminalia muelleri against carbon tetrachloride-induced hepato- and nephro-toxicity in mice and characterization of its bioactive constituents // Pharm. Biol. – 2016. – Vol. 54. – P. 303–313.
10. Freedman N. D., Everhart J. E., Lindsay K. L., et al. Coffee intake is associated with lower rates of liver disease progression in chronic hepatitis C // Hepatol. – 2009. – Vol. 50. P. 1360–1369.
11. Genoni A., Lo J., Lyons-Wall Ph., Devine A. Compliance, palatability and feasibility of PALEOLITHIC and Australial Guide to healthy eating diets in healthy women: a 4-week dietary intervention // Nutrients. – 2016. – Vol. 8. – P. 481–487.
12. Guo G., Sun J., He H., et al. Antihepatotoxic effect of corn peptides against Bacillus Calmette-Guerin / lipopolysaccharide-induced liver injury in mice // Food and Chemical Technology. – 2009. – Vol. 47. – P. 2431–2435.
13. Hegazi R. A., Seth A. The role of curcumin in gastrointestinal and liver diseases / In: Watson R. R., Preedy V. R. (Eds). Bioactive food as dietary intervention for liver and gastrointestinal disease. – 2013a. – Ch. 38. – P. 585–596.
14. Hegazi R. A., Seth A. The role of prebiotics in gastrointestinal and liver diseases / In: Watson R. R., Preedy V. R. (Eds). Bioactive food as dietary intervention for liver and gastrointestinal disease. – 2013b. – Ch. 37. – P. 569–583.
15. Kampkotter A., Wiegand C., Timpel C., et al. Increased expression of catalase in human hepatoma cells by the soy isoflavone, diadzein // Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology. – 2008. – Vol. 102. – P. 437–442.
16. Kresser Ch. Paleo Troubleshooters Guide (a). Food activities: harmful or harmless? (b) // Chris Kresser L. Ac. – 2014. – 38 p. (a); 22 p. (b).
17. Kurachashi N., Inoue M., Iwasaki M., et al. Vegetable, fruit and antioxidant nutrient consumption and subsequent risk of hepatocellular carcinoma: a prospective cohort study in Japan // Br. J. Cancer. – 2009. – Vol. 100. – P. 181–184.

18. *Lim T. K.* Edible medicinal and non-medicinal plants. Vol. 9: Stems, roots, bulbs / Carrot. P. 374-416. – Springer Dordrecht-Heidelberg-New York-London. – 2015 – 1012 p.

19. *Liu J., Yadev V. R., Aggarwal B. B., Nair M. G.* Inhibitory effects of black pepper (*Piper nigrum*) extracts and compounds on human tumor cell proliferation, cyclooxygenase enzymes, lipid peroxidation and nuclear transcription factor-kappa-B // *Natural Product Communications.* – 2010. – Vol. 5. – No. 8. – P. 1253–1257.

20. *Minihane A. M., Vinoy S., Russell W. R., et al.* Low-grain inflammation, diet composition and health: current research evidence and its translation // *Brit. J. Nutr.* – 2015. – Vol. 114. – P. 999–1012.

21. *Miura D., Miura Y., Yagasaki K.* Effect of apple polyphenol extract on hepatoma proliferation and invasion in culture and on tumor growth, metastasis, and abnormal lipoprotein profiles in hepatoma-bearing rats // *Biosci., Biotechnol., Biochem.* – 2007. – Vol. 71. – P. 2743–2750.

22. *Nishino H. M., Murakoshi M., Tokuda H., Satomi Y.* Cancer prevention by carotenoids // *Arch. Biochem., Biophys.* – 2009. – Vol. 483. – P. 165–168.

23. *Rašković A., Milanović I., Pavlović N., et al.* Antioxidant activity of Rosemary (*Rosemarinus officinalis* L.) essential oil and its hepatoprotective potential // *BMC Complementary and Alternative Medicine.* – 2014. – Vol. 14. – No. 225. – 9 p.

24. *Samojlic I., Lacic N., Mimica-Dukic N., et al.* Antioxidant and hepatoprotective potential of essential oils of coriander (*Coriandrum sativum*) // *J. Agricultural and Food Chemistry.* – 2010. – Vol. 15. – P. 8848–8853.

25. *Sathiaraj E., Chutke M., Reddy M. Y., et al.* A case control study on nutritional risk factors in nonalcoholic fatty liver disease in Indian population // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2011. – Vol. 65. – No. 4. – P. 533–537.

26. *Sharma R.* Biochemical mechanisms of fatty liver and bioactive foods: wild foods, bioactive foods, clinical trials in hepatoprotection / In: *Watson R. R., Preedy V. R. (Eds).* Bioactive food as dietary intervention for liver and gastrointestinal disease. – 2013. – Ch. 46. – P. 709–741.

27. *Sharp G. B., Lagarde F., Mizuno T., et al.* Relationship of hepatocellular carcinoma to soya food consumption: a cohort-based, case-control study in Japan // *Intern. J. Cancer.* – 2005. – Vol. 10. – P. 290–295.

28. *Shivashankara A. R., Haniadka R., Fayad R. et al.* Hepatoprotective effect of *Zingiber officinale* Roscoe (Ginger): a review / In: *Watson R. R., Preedy V. R. (Eds).* Bioactive food as dietary

intervention for liver and gastrointestinal disease. – 2013. – Ch. 42. – P. 657–671.

29. *Shukla S. K., Kumar V.* Bioactive foods and supplements for protection against liver diseases / In: *Watson R. R., Preedy V. R. (Eds).* Bioactive food as dietary intervention for liver and gastrointestinal disease. – 2013. – Ch. 36. – P. 557–567.

30. *Sugiura M.* Carotenoids: liver diseases prevention / In: *Watson R. R., Preedy V. R. (Eds).* Bioactive food as dietary intervention for liver and gastrointestinal disease. – 2013. – Ch. 27. – P. 421–435.

31. *Sullivan S.* Implications of diet on nonalcoholic fatty liver disease // *Curr. Opin. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 26. – No. 2. – P. 160–164.

32. *Yang J., Li Y., Wang F., Wu C.* Hepatoprotective effect of apple polyphenols on CCL4 induced acute liver damage in mice // *J. Agric. Food Chemistry.* – 2010. – Vol. 10. – P. 6525–6531.

33. *Yu M. H., Choi J. H., Chae I. G., et al.* Suppression of LPS-induced inflammatory activities by *Rosemarinus officinalis* L. // *Food Chem.* – 2013. – Vol. 136. – P. 1047–1054.

34. *Watson R. R., Preedy V. R. (Eds).* Bioactive food as dietary intervention for liver and gastrointestinal disease / *Academ. Press UK, USA. Elsevier Inc.* – 2013. – 774 p.

35. *Wells M. L., Potin Ph., Craigie J. S., et al.* Algae as nutritional and functional food sources: revisiting our understanding // *J. Appl. Phycol.* 21 November 2016. Doi:10.1007/s10811-016-09745.

36. *Whalen K. A., McCullough M. L., Flanders W. D., et al.* Paleolithic and Mediterranean diet pattern scores are inversely associated with biomarkers of inflammation and oxidative balance in adults // *J. Nutr.* – 2016 June. – Vol. 146. – No. 6. – P. 1217–1226.

37. *Zakynthinos G., Varzakas T., Petsios D.* Sea Buckthorn (*Hippophae Rhamnoides*) lipids and their functionality on health aspects // *Curr. Res. Nutr. Food Sci.* – 2016. – Vol. 4. – No. 2. – do.org.12944/CRNFSJ.4.3.04.i : http://dx.doi

38. *Zarfeshany A., Asgary S., Javanmard S. H.* Potent health effects of pomegranate // *Adv. Biomed. Res.* – 2014. – Vol. 3. – P. 100–107.

39. *Zhang A., Sun H., Wang X.* Recent advances in natural products from plants for treatment of liver diseases // *Eur. J. Med. Chem.* – 2013. – Vol. 63. – P. 570–577.

40. *Zhu R., Wang Y., Guo Q.* Oxidative stress in liver disease // *Hepatol. Res.* 2012. – Vol. 42. – P. 741–749.