

Фитонутриенты в комплексной диетотерапии алкогольной болезни печени и неалкогольной жировой болезни печени

С. В. Орлова^{1,2}, А. Н. Водолазкая³, О. И. Тарасова¹, Е. А. Никитина^{1,2,5}, Е. В. Прокопенко⁶,
Н. В. Балашова^{1,3}, И. С. Миносян¹, В. В. Уразов¹

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН), Москва, Россия

² ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения г. Москвы», Россия

³ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского», Москва, Россия

⁴ Австрийская клиника микронутриентной терапии Biogena, Москва, Россия

⁵ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия

⁶ ООО «ИНВИТРО», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Серьезную проблему общественного здравоохранения с разными эпидемиологическими профилями представляют собой как алкогольная болезнь печени (АБП), так и неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). Долгосрочной целью лечения хронического гепатоза является предотвращение прогрессирования цирроза и/или рака печени и в итоге продление выживаемости и качество жизни пациентов. Большим потенциалом в оптимизации терапевтического воздействия у таких пациентов обладают фитодобавки, содержащие лекарственные растения, такие как расторопша пятнистая, трифала, имбирь и растения рода Филлантус.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: алкогольная болезнь печени (АБП), неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), фитокомплекс, расторопша пятнистая, трифала, имбирь и растения рода Филлантус.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Публикация выполнена при поддержке Программы стратегического академического лидерства РУДН.

Phytonutrients in complex diet therapy for alcoholic liver disease and non-alcoholic fatty liver disease

S. V. Orlova^{1,2}, A. N. Vodolazkaya³, O. I. Tarasova¹, E. A. Nikitina^{1,2,5}, E. V. Prokopenko⁶,
N. V. Balashova^{1,3}, I. S. Minosyan¹, V. V. Urazov¹

¹ Peoples' Friendship University of Russia n.a. Patrice Lumumba (RUDN University), Moscow, Russia

² Scientific and Practical Center for Pediatric Psychoneurology of the Moscow Department of Health, Moscow, Russia

³ Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky, Moscow, Russia

⁴ Austrian Clinic of Micronutrient Therapy Biogena, Moscow, Russia

⁵ National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

⁶ "INVITRO" Limited Liability Company, Moscow, Russia

SUMMARY

Alcoholic liver disease (ALD) and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) are serious health problems with different epidemiological profiles. The long-term goal of treating chronic hepatosis is to prevent the progression of cirrhosis and/or liver cancer and prolong survival and patient's quality of life. Herbal supplements containing medicinal plants, such as milk thistle, triphala, ginger and plants of the genus Phyllanthus, have great potential in optimizing the therapeutic effect in such patients.

KEYWORDS: alcoholic liver disease (ALD), non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), phytocomplex, Milk Thistle, Triphala, Ginger and plants of the genus Phyllanthus

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

The publication was supported by the RUDN Strategic Academic Leadership Program.

Введение

Заболевания печени представляют собой серьезную проблему общественного здравоохранения во всем мире, причем как алкогольная болезнь печени (АБП), так и неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) вносят существенный вклад в долю заболеваемости и смертности населения.

АБП является общепризнанным распространенным заболеванием печени, тогда как НАЖБП вызывает большую озабоченность в связи с растущей распространенностью ожирения и метаболического синдрома. У 25–30% жителей развитых стран диагностируют неалкогольную жировую болезнь печени, что представляет собой самое частое

хроническое заболевание среди патологий печени [1]. В России у пациентов амбулаторного профиля распространенность НАЖБП составила 37,3 %. [2]. В зависимости от метода диагностики, возраста, пола и этнической принадлежности [3] частота НАЖБП среди взрослого населения может варьировать от 17 до 46 %.

Данные о распространенности различных форм АБП во всем мире ограничены из-за редкого обращения этой группы пациентов в медицинские учреждения на ранних стадиях развития заболевания. [4]. Распространенность компенсированного алкогольного цирроза печени эпидемиологами оценивается в 23,6 млн человек, а декомпенсированного – 2,46 млн человек [5]. Учитывая, что во всем мире потребление алкоголя на душу населения выросло с 5,5 литра в 2005 году до 6,4 литра в 2016 году и, по прогнозам, увеличится до 7,6 литра в 2030 году [6], можно предполагать существенный рост распространенности АБП.

По данным Всемирной организации здравоохранения, употребление алкоголя приводит к смерти и инвалидности на относительно раннем этапе жизни. Среди людей в возрасте от 20 до 39 лет примерно 13,5 % всех случаев смерти связаны с употреблением алкоголя, тогда как общая смертность от причин, связанных с алкоголем, составляет около 5 % [5, 7]. В России же смертность, связанная с данной причиной, составляет более 20 % [8, 9].

Основные понятия

НАЖБП – это метаболическое расстройство, характеризующееся накоплением жира в печени, что может привести к воспалению, фиброзу и циррозу печени. Основными факторами риска НАЖБП являются ожирение, диабет 2 типа, инсулинорезистентность и метаболический синдром. Частота НАЖБП у больных сахарным диабетом 2 типа (СД2) и ожирением варьирует от 70 до 100 %. [10]. При этом НАЖБП встречается у 7 % лиц с нормальной массой тела [11].

НАЖБП имеет многофакторный патогенез, включающий такие процессы, как инсулинорезистентность (ИР), липотоксичность, воспаление, дисбаланс цитокинов и адипокинов, активация врожденного иммунитета и дисбаланс микробиоты, воздействие экологических и генетических факторов [12–14].

На фоне генетической предрасположенности влияние таких факторов, как бактериальные липополисахариды (ЛПС), усиление окислительного стресса, будет приводить к развитию жирового гепатоза. ЛПС образуются в результате чрезмерного роста грамотрицательных бактерий и перемещаются в основном в результате повышенной кишечной проницаемости. Оксидативный стресс усиливается при НАЖБП как вследствие перепроизводства активных форм кислорода (АФК) и нехватки эндогенных молекул антиоксидантов, так и благодаря взаимодействию между ЛПС и системой Toll-подобного рецептора 4 (TLR 4) [15].

Факторы риска АБП включают злоупотребление алкоголем, генетическую предрасположенность и коинфекцию вирусами гепатита. Повреждение паренхимы печени и возникновение собственно алкогольной болезни печени проявляется в виде стеатоза, алкогольного гепатита (АГ), фиброза и/или цирроза печени [16].

Диетотерапия при АБП и НАЖБП

Долгосрочной целью лечения хронического гепатоза является предотвращение прогрессирования цирроза и/или рака печени и в конечном итоге продление выживаемости и качество жизни пациентов.

Диетические изменения остаются ключевым и наиболее эффективным физиологическим средством контроля веса и предупреждения развития и коррекции НАЖБП. У пациентов с НАЖБП целью диетотерапии является снижение содержания жира в печени. Базовыми подходами являются: гипокалорийная диета [17–19], уменьшение содержания в рационе легких углеводов (сахаров и рафинированных углеводов) и/или уменьшение содержания жиров. Выраженность эффекта зависит от процента снижения жировой массы. К гипокалорийным относятся диеты, в которых ежедневная калорийность питания снижена на ≥ 500 ккал/день от физиологической потребности [17].

Есть данные, показывающие, что средиземноморская диета уменьшает стеатоз печени у лиц с ожирением даже без снижения массы тела [20]. Эта диета содержит большое количество оливкового масла, овощей, фруктов и орехов, бобовых, цельнозерновых, рыбы и морепродуктов и характеризуется низким содержанием красного мяса, обработанных пищевых продуктов, сахара и рафинированных углеводов.

Результаты эффективного терапевтического влияния средиземноморской диеты на течение НАЖБП подтверждены в систематических обзорах [21, 22].

Потеря веса $>5\%$ необходима для уменьшения содержания жира в печени, 7–10 % – для снижения воспаления и $>10\%$ – для влияния на фиброз, хотя даже менее значительное похудение ассоциировано с положительным эффектом [18].

Пациентам с НАЖБП без ожирения рекомендована умеренная потеря веса (3–5 %) для достижения ремиссии заболевания [23].

При любой диете рекомендуется уменьшить содержание алкоголя, фруктозы, насыщенных жиров, сладостей, сладких напитков, ультра-обработанных продуктов [24].

Всем пациентам рекомендуется высокое потребление продуктов, богатых пищевыми волокнами, которые поддерживают кишечную микробиоту и восстанавливают моторику кишечника, что благоприятно влияет на течение заболеваний обмена веществ [25].

К сожалению, около 40 % пациентов не придерживается мероприятий, направленных на снижение веса [26].

Если говорить о диетических подходах при АБП, то значимой проблемой таких пациентов является нутритивная недостаточность. Недостаточность поступления микро-, макроэлементов и питательных веществ отмечается у абсолютного большинства больных, злоупотребляющих алкоголем, что усугубляет течение и ухудшает прогноз заболевания. Пациентам с АБП важным компонентом диетотерапии является адекватное поступление питательных веществ [27, 28]. Энергетическая ценность диеты должна быть не менее 2000 ккал в сутки, с достаточным количеством витаминов (в составе продуктов или добавок). По-прежнему не рекомендуется избыточное

потребление насыщенных жиров и легко усваиваемых углеводов. Достаточным потреблением белка можно считать дозу не менее 1–1,5 грамма на килограмм идеальной массы тела в сутки [29]. Рекомендуется добавлять в рацион липотропные продукты, способствующие оттоку желчи (овсяная и гречневая крупы, изделия из творога, нежирные сорта рыбы) [16].

Фитонутриенты

Наряду с питанием важным фактором в нормализации состояния пациентов с АБП и НАЖБП выступают лекарственные травы. Фитотерапия имеет многовековую историю и отличается рядом преимуществ перед фармакотерапией. В качестве вспомогательных средств, оказывающих гепатопротекторное действие, повышающих устойчивость гепатоцитов к патологическим воздействиям, выступают фитодобавки растительного происхождения, содержащие флавоноиды, сапонины, витамины, ингибирующие перекисное окисление липидов, обладающие антигипоксической активностью.

Наиболее изученное растение с гепатопротективным действием – расторопша пятнистая (остропестро, *Silybum marianum* L.) – силибор, силимарин.

Активный комплекс расторопши представляет собой липофильный экстракт и состоит из трех изомеров. Силибин – компонент с наибольшей степенью биологической активности, составляет от 50 до 70% силимарина.

Силимарин действует как антиоксидант, снижая выработку свободных радикалов и перекисное окисление липидов, обладает антифиброзной активностью, ингибируя связывание токсинов с рецепторами клеточных мембран гепатоцитов.

Силимарин нейтрализует перекисное окисление липидов, вследствие чего предотвращается повреждение клеточных мембран гепатоцитов. Расторопша стимулирует синтез белков и фосфолипидов, в результате чего происходит стабилизация мембран и уменьшается их проницаемость [30].

Силибинин способствует повышению чувствительности тканей к инсулину [31–33], обладает противодиабетическим действием посредством регуляции сигнала рецептора γ , активируемого пролифератором пероксисом (PPAR- γ) [34].

При НАЖБП активность трансаминаз в сыворотке крови обычно не превышает верхнюю границу нормальных значений более чем в 4–5 раз. У большинства больных преобладает активность АЛТ. В случае преобладания активности АСТ соотношение АСТ/АЛТ, как правило, не превышает 1,3, но возрастает при выраженном фиброзе [35]. В клиническом плацебо-контролируемом исследовании с участием добровольцев с малоподвижным образом жизни и индексом массы тела (ИМТ) $\leq 34,9$ кг/м² прием комплексной биодобавки с включением силимарина смог снизить соотношение АСТ/АЛТ через 90 и 180 дней, тогда как все группы в исходное время демонстрировали повышенное соотношение $>2,20$. При этом коррекция рациона питания во время исследования не проводилась [36].

Другое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование показало, что применение более высоких, чем обычно, доз силимарина (420 и 700 мг) у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) без цирроза печени безопасно и хорошо переносится. [37]

Расторопши пятнистой плодов экстракт как средство выбора рекомендован для комплексного лечения пациентов с признаками НАЖБП – стеатозом печени и стеатогепатитом, особенно при сопутствующих токсических и лекарственных поражениях печени [16].

Широко известным и почитаемым политравным фитотерапевтическим средством, потенциально обладающим гепатопротективным действием, является трифала. Она состоит из высушенных плодов трех видов растений: *Embllica officinalis* (семейство *Euphorbiaceae*), *Terminalia bellerica* (семейство *Combretaceae*) и *Terminalia chebula* (семейство *Combretaceae*). Эти растения произрастают на Индийском субконтиненте. Экстракт трифалы богат рутином, флавоноидами и пектином. Описанные в литературе свойства трифалы делают ее потенциальным претендентом на применение при патологии печени. Трифала обладает антиоксидантным, противовоспалительным, иммуномодулирующим действиями, а также адаптогенным и цитопротективным, способствует улучшению пищеварения и поддержанию нормального веса тела, помогает поддерживать регулярный стул, очищает и тонизирует желудочно-кишечный тракт, обладает гастропротекторным свойством [38].

Важную роль в дисфункции кишечно-печеночной оси при жировом гепатозе играет дисбиоз кишечника, избыточный бактериальный рост и изменение проницаемости слизистой. Кишечный барьер и кишечная микробиота играют важную роль в повреждении печени и прогрессировании НАЖБП [39].

У пациентов с ожирением и пациентов с НАСГ имеется нарушение микрофлоры кишечника, в частности отмечается увеличение *Bacteroidetes* и снижение *Firmicutes* по сравнению со здоровыми людьми [40]. Бактериальный дисбиоз стимулирует воспаление в печени через Toll-подобные рецепторы (TLR) и активацию других рецепторов распознавания паттернов в купферовских клетках [41]. Известно, что фитохимические вещества трифалы, такие как кверцетин и галловая кислота, способствуют росту бифидобактерий и лактобацилл, одновременно подавляя рост патогенной микрофлоры [42–44]. А полифенолы, полученные из трифалы, такие как хебулиновая кислота, трансформируются микробиотой кишечника человека в метаболиты, такие как урוליтины, которые могут предотвратить окислительное повреждение тканей печени [45]. Биологическая активность трифалы вызывается кишечным микробиомом, создавая расширенный спектр и обилие противовоспалительных соединений.

Трифала обладает дозозависимой способностью нейтрализовать гидроксил, супероксид-анион и свободные радикалы оксида азота (исследование *in vivo*) [46]. А одним из механизмов повреждающего действия этанола на клетки печени является способность спирта и ацетальдегида генерировать чрезмерное образование свободных радикалов,

в том числе активных форм кислорода (АФК), что приводит к развитию и поддержанию на высоком уровне оксидативного стресса.

Исследования показали, что трифала способна повышать активность антиоксидантных ферментов, таких как супероксиддисмутаза, каталаза, глутатион S-трансфераза и глутатионпероксидаза.

Важную роль в печеночном фиброгенезе играют молекулярные триггеры фиброгенной активности звездчатых клеток печени (ЗКП), к которым относится гиперпродукция множества медиаторов воспаления, трифала показала себя многообещающим противовоспалительным средством. В одном исследовании трифала продемонстрировала лучшие или эквивалентные результаты по сравнению со стандартным лекарственным лечением по различным биохимическим показателям воспаления, в частности, наблюдалось снижение медиаторов воспаления, таких как ИЛ-17, ЦОГ-2 и рецептор-активатор ядерного фактора каппа-B (RANK), за счет ингибирования активации NF- κ B [47, 48]. В стимулированных липополисахаридами макрофагах воздействие трифалой подавляло выработку медиаторов воспаления, таких как ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, MCP-1, внутриклеточных свободных радикалов, воспалительных ферментов и высвобождение лизосомальных ферментов [49, 50]. При пероральном приеме 2500 мг/сут трифала не вызывала серьезных побочных эффектов у здоровых добровольцев. Более того, было обнаружено значительное улучшение по таким показателям, как уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП-Х) у добровольцев на 35-й день и уровень сахара в крови – значимое снижение на 14-й и 35-й дни приема [51].

Таким образом, трифала является фитонутриентом с высоким потенциалом в комплексной терапии АБП и НАЖБП.

Еще одно растение издавна используется в народной медицине, в особенности для лечения хронических заболеваний печени, – это растение рода Филлантус амарус (*Phyllanthus amarus*), широко распространенное в тропических и субтропических странах.

Основные химические составляющие гетерогенны и содержат сложные лигнаны, такие как филлантин и гипофиллантин, алкалоиды, флавоноиды и гидролизующие дубильные вещества, терпены. Среди этих соединений наиболее глубоко изучена биологическая активность галловой кислоты, эллаговой кислоты, рутина и кверцетина [52].

Галловая кислота в составе экстракта филлантус амарус способствует нормализации метаболизма и контролю над массой тела, помогая в защите от ожирения и диабета 2 типа [53–56]. Галловая кислота обладает характеристиками сильного антиоксиданта и может защищать биологические клетки, ткани и органы от повреждений, вызванных окислительным стрессом, который улавливает и удаляет свободные радикалы, ослабляет гепатотоксическое действие ксенобиотиков [57].

Специалисты отмечают частое сочетание хронического гепатита С (HCV) и АБП. У пациентов с поражением печени на фоне злоупотребления алкоголем частота HCV-инфекции составляет более 40% [58]. При инфицировании вирусом гепатита С потребление алкоголя более 20 г в день увеличивает смертность в 2,5 раза [59].

Проведенные исследования дают основания рассматривать филлантус как многообещающий элемент комплексной терапии пациентов с хроническим вирусом гепатита В (HBV) [60–62]. В семи клинических исследованиях по приему филлантуса с участием 213 пациентов с хроническими носителями HBV средний уровень клиренса HBsAg составил 25,6%, а средний уровень сероконверсии HBsAg – 55,3% [63]. Однако только три из этих семи исследований были контролируемые, в них приняли участие 78, 22 и 16 пациентов. Объединенные результаты клинических исследований показывают, что терапия вирусных гепатитов филлантус плюс интерферон имеет более эффективное воздействие, чем один интерферон [64]. В исследованиях не сообщалось о серьезных побочных эффектах на фоне фитотерапии филлантусом. Исходя из этих данных можно предположить, что филлантус, обладая противовирусными свойствами, имеет высокий потенциал в терапии заболеваний печени.

Комбинация силимарина и *Phyllanthus amarus* показала синергический эффект в отношении гепатопротекции [65].

Употребление продуктов с противовоспалительными свойствами, таких как имбирь (*Zingiber officinale* Roscoe), может улучшить качество жизни пациентов с АБП и НАЖБП. Имбирь – растение, широко используемое и известное своими биологически активными соединениями. Особенно известны его антиоксидантные и противовоспалительные свойства [66].

Имбирь является одним из тщательно изученных диетических агентов, исследования его химических компонентов показали, что он содержит широкий спектр летучих и нелетучих соединений, их концентрация варьируется в зависимости от условий выращивания, температуры, сбора и обработки [67].

Считается, что аромат имбиря обусловлен наличием летучих веществ, таких как камфен, b-фелландрен, куркумин, цинеол, геранилацетат, терфинеол, терпены, борнеол и другие [68, 69].

Экспериментальные исследования показали, что имбирь обладает свойствами, которые способствуют ускорению процессов обмена веществ в организме. Активные компоненты имбиря, такие как гингерол и шогол, стимулируют термогенез, что приводит к повышению скорости метаболизма, способствует снижению избыточного веса [70, 71].

Из соединений гингеролов 6-гингерол является наиболее распространенным. Исследования противовоспалительного действия имбиря показали, что имбирь способен подавлять синтез простагландинов путем ингибирования ЦОГ-1, ЦОГ-2 и биосинтез лейкотриенов путем ингибирования 5-LOX [72, 73]. Известно, что фитохимические вещества имбиря эффективно снижают уровень провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL 1b, IL-6 и интерферон- γ), а 8-парадол и 8-шогол обладают сильным ингибирующим действием на фермент ЦОГ-2 (активность *in vitro*). Экспериментальные исследования показали, что потребление имбиря повышает уровень микросомального цитохрома P 450-зависимой арилгидроксилаза, поддерживают детоксикационную функцию печени [74].

Закключение

Как АБП, так и НАЖБП представляют собой серьезную проблему общественного здравоохранения с разными эпидемиологическими профилями. Эффективность терапевтического воздействия может быть расширена за счет применения лекарственных растений. Большой потенциал в этом направлении показывают такие растения, как расторопша пятнистая, трифала, имбирь и растения рода Филлантус.

Требуется дальнейшее изучение эффективности и безопасности этих растительных препаратов с учетом стадий и особенностей течения АБП и НАЖБП. В настоящее время фитокомплекс, имеющий такой состав, под названием Фортификат Гепато проходит клинические исследования на базе Центра изучения печени РУДН имени Патриса Лумумбы. Результаты проведенного исследования будут опубликованы в следующих номерах нашего журнала.

Список литературы / References

- Jichitu A., Bungau S., Stanescu A.M.A., Vesca C.M., Toma M.M., Bustea C., et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Comorbidities: Pathophysiological Links, Diagnosis, and Therapeutic Management. *Diagnostics (Basel)*. 2021; 11 (4): 689. DOI: 10.3390/diagnostics11040689
- Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Pavlov Ch.S., Tikhonov I.N., Shirokova E.N., Bueverov A.O. et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease of the Russian Society for the Study of the Liver and the Russian Gastroenterological Association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016; 26 (2): 24–42. (In Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376.2016-26-2-24-42
- Vernon G., Baranova A., Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 274–285.
- Maev IV., Abdurakhmanov DT., Andreev DN., Dicheva DT. Alcoholic liver disease: State-of-the-art. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2014; 86 (4): 108–16.
- Aslam A., Kwo PY. Epidemiology and Disease Burden of Alcohol Associated Liver Disease. *J. Clin Exp Hepatol*. 2023; 13 (1): 8802. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2022.09.001>
- Manthey J. et al. Global alcohol exposure between 1990 and 2017 and forecasts until 2030: a modelling study. *Lancet*. 2019; 393: 2493–2502. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32744-2
- WHO. Alcohol. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/alcohol>
- Ritchie H., Roser M. Alcohol Consumption. Our World in Data Published online at OurWorldinData.org. 2018. Available at: <https://ourworldindata.org/alcohol-consumption>
- Zamyatnina E. The structure of directly related alcohol mortality in Russia from 2011 to 2021. *Demographic Review*. 2022; 9 (2): 102–118. (In Russ.). <https://doi.org/10.17323/demreview.v9i2.16208>
- Nikonov EL., Aksenov VA. Current approaches to diagnosing and treating nonalcoholic fatty liver disease. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2018; 21 (3): 62–69. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/profmed201831262>
- Younossi ZM., Stepanova M., Negro F., Hallaji S., Younossi Y., Lam B. et al. Nonalcoholic fatty liver disease in lean individuals in the United States. *Medicine* 2012; 91: 319–327.
- Byrne C.D., Targher G. NAFLD: A multisystem disease. *J. Hepatol*. 2015; 62 (1S): S47–S64. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.12.012
- Fang Y.L., Chen H., Wang C.L., Liang L. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescence: from “two hit theory” to “multiple hit model”. *World J. Gastroenterol*. 2018; 24: 2974–83. DOI: 10.3748/wjg.v24.i27.2974
- Xian Y.P., Weng J.P., Xu F. NAFLD vs. NASH: shared features and potential changes in epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and pharmacotherapy. *Chin Med J*. 2020; 134: 8–19.
- Ferro D., Baratta F., Pastori D., Cocomello N., Colantoni A., Angelico F., Del Ben M. New Insights into the Pathogenesis of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Gut-Derived Lipopolysaccharides and Oxidative Stress. *Nutrients*. 2020 Sep 10; 12 (9): 2762. DOI: 10.3390/nu12092762
- Clinical guidelines – Non-alcoholic fatty liver disease in adults – 2022–2023–2024 (11/11/2022). Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation. Email resource: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/711_1 (date of access: 06/26/2024).
- European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol*. 2016; 64(6):1388–402. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.004
- Vilar-Gomez E., Martinez-Perez Y., Calzadilla-Bertot L., Torres-Gonzalez A., Gra-Oramas B., Gonzalez-Fabian L. et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2015; 149 (2): 367–78. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.04.005
- Tendler D., Lin S., Yancy W. S. Jr, Mavropoulos J., Sylvestre P., Rockey D. C. et al. The effect of a low-carbohydrate, ketogenic diet on nonalcoholic fatty liver disease: a pilot study. *Dig Dis Sci*. 2007; 52 (2): 589–93. DOI: 10.1007/s10620-006-9433-5
- Ryan M.C., Itsiopoulos C., Thodis T., Ward G., Trost N., Hofferberth S., et al. The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol*. 2013; 59 (1): 138–43. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.02.012
- Saeed N., Nadeau B., Shannon C., Tincopa M. Evaluation of Dietary Approaches for the Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review. *Nutrients*. 2019; 11 (12): 3064. DOI: 10.3390/nu11123064
- Moosavian S.P., Arab A., Paknahad Z. The effect of a Mediterranean diet on metabolic parameters in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review of randomized controlled trials. *Clin Nutr ESPEN*. 2020; 35: 40–6. DOI: 10.1016/j.clnesp.2019.10.008
- Wong V.W., Wong G.L., Chan R.S., Shu S.S.-T., Cheung B.H.-K., Li L.S. et al. Beneficial effects of lifestyle intervention in non-obese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol*. 2018; 69 (6): 1349–56. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.08.011
- Franque S.M., Marchesini G., Kautz A., Walmsley M., Damer R., Lazarus J.V., et al. Non-alcoholic fatty liver disease: A patient guideline. *JHEP Rep*. 2021; 3 (5): 100322. DOI: 10.1016/j.jhepr.2021.100322
- Zhao L., Zhang F., Ding X., Wu G., Lam Y.Y., Wang X., et al. Gut bacteria selectively promoted by dietary fibers alleviate type 2 diabetes. *Science*. 2018; 359 (6380): 1151–6. DOI: 10.1126/science.aaa5774
- Lemstra M., Bird Y., Nwankwo C., Rogers M., Moraros J. Weight loss intervention adherence and factors promoting adherence: a meta-analysis. *Patient Prefer Adherence*. 2016; 10: 1547–59. DOI: 10.2147/PPA.S103649
- Kaganov B.S., Sharafetdinov Kh. Kh. Therapeutic nutrition for diseases of the hepatobiliary system // *Questions of dietology*. 2015; 3 (5): 5–12.
- Shirokikh A.V., Vyalov S.S. Alcoholic steatosis and chronic alcoholic hepatitis: features of pathogenesis and treatment tactics // *Consilium Medicum. Gastroenterology*. (App.) 2013; (1): 21–27.
- Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Zharkova M.S. et al. Algorithms for diagnosis and treatment in hepatology: Reference materials. M.: MEDpress-inform. 2016. Pp. 43–54.
- Mathurin P., O'Grady J., Carithers R.L. et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: meta-analysis of individual patient data // *Gut*. 2011; 60: 255–260.
- Yao J., Zhi M., Gao X., Hu P., Li C., Yang X. Effect and the probable mechanisms of silibinin in regulating insulin resistance in the liver of rats with non-alcoholic fatty liver. *Braz. J. Med. Biol. Res*. 2013; 46: 270–277. DOI: 10.1590/1414-331X20122551
- Li H.B., Yang Y.R., Mo Z.J., Ding Y., Jiang W.J. Silibinin improves palmitate-induced insulin resistance in C2C12 myotubes by attenuating IRS-1/PI3K/Akt pathway inhibition. *Braz. J. Med. Biol. Res*. 2015; 48: 440–446. DOI: 10.1590/1414-331X20144238
- Federico A., Trappolieri M., Tuccillo C., de Sio I., Di Leva A., Del Vecchio Blanco C., Loguercio C. A new silybin-vitamin E-phospholipid complex improves insulin resistance and liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease: Preliminary observations. *Gut*. 2006; 55: 901–902. DOI: 10.1136/gut.2006.091967
- Perschy-Wenzig E.M., Atanasov A.G., Malainer C., Noha S.M., Kunert O., Schuster D., Heiss E.H., Oberlies N.H., Wagner H., Bauer R. et al. Identification of Isosilybin A from milk thistle seeds as an agonist of peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *J. Nat. Prod*. 2014; 77: 842–847. DOI: 10.1021/np400943b
- Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V. et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease of the Russian Society for the Study of the Liver and the Russian Gastroenterological Association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. Rus. J. Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2022; 32 (4). doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140
- Nehmi-Filho V., Santamarina AB, de Freitas JA, Trarbach EB, de Oliveira DR, Palacé-Berl F, de Souza E, de Miranda DA, Escamilla-Garcia A, Ofloch JP, Pessoa AFM. Novel nutraceutical supplements with yeast β -glucan, prebiotics, minerals, and Silybum marianum (silymarin) ameliorate obesity-related metabolic and clinical parameters: A double-blind randomized trial. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Jan 27; 13: 1089938. DOI: 10.3389/fendo.2022.1089938. PMID: 36778595; PMCID: PMC9912840
- Navarro VJ, Belle SH, D'Amato M, Adfhal N, Brunt EM, Fried MW, Reddy KR, Wahed AS, Harrison S; Silymarin in NASH and C Hepatitis (SYNCH) Study Group. Silymarin in non-cirrhotics with non-alcoholic steatohepatitis: A randomized, double-blind, placebo controlled trial. *PLoS One*. 2019 Sep 19; 14 (9): e0221683. DOI: 10.1371/journal.pone.0221683
- Pulok K., Mukherjee et al. Clinical Study of ‘Triphala’ – A Well Known Phytomedicine from India. *IRANIAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS*. 2006; 5: 51–54.
- Paoletta G., Mandato C., Pierri L., Poeta M., Di Stasi M., Vajro P. Gut-liver axis and probiotics: their role in non-alcoholic fatty liver disease. *World J. Gastroenterol*. 2014; 20 (42): 15518–31. DOI: 10.3748/wjg.v20.i42.15518
- Plotnikova E. Yu., Gracheva T. Yu., Yerzhanova E. A. The role of intestinal microflora in the formation of non-alcoholic fatty liver disease. *The Attending Physician*. 2017; 2: 32–8.
- Zorn A.M., Wells J.M. Vertebrate endoderm development and organ formation. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2009; 25: 221–51. DOI: 10.1146/annurev.cellbio.042308.113344
- Carlsen MH, Halvorsen BL, Holte K, Bøhn SK, Dragland S, Sampson L, Willey C, Senoo H, Umezono Y, Sanada C, Barkmo I, Berhe N, Willett WC, Phillips KM, Jacobs DR Jr, Blomhoff R. The total antioxidant content of more than 3100 foods, beverages, spices, herbs and supplements used worldwide. *Nutr J*. 2010 Jan 22; 9: 3. DOI: 10.1186/1475-2891-9-3
- Yadav S, Gile S, Nilegaonkar S, Agte V. Effect of supplementation of micronutrients and phytochemicals to fructooligosaccharides on growth response of probiotics and *E. coli*. *Biofactors*. 2011 Jan-Feb; 37 (1): 58–64. DOI: 10.1002/biof.137
- Tabasco R., Sánchez-Patán F., Monagas M., Bartolomé B., Victoria Moreno-Arribas M., Peláez C., Requena T. Effect of grape polyphenols on lactic acid bacteria and bifidobacteria growth: resistance and metabolism. *Food Microbiol*. 2011 Oct; 28 (7): 1345–52. DOI: 10.1016/j.fm.2011.06.005
- Olenikov DN, Kashchenko NI, Chirkova NK. In Vitro Bioaccessibility, Human Gut Microbiota Metabolites and Hepatoprotective Potential of Chebulic Ellagitannins: A Case of Padma Hepaten® Formulation. *Nutrients*. 2015 Oct 13; 7 (10): 8456–77. DOI: 10.3390/nu7105406
- Jagetiá GC, Malagi KJ, Baliga MS, Venkatesh P, Veruva RR. Triphala, an ayurvedic rasayana drug, protects mice against radiation-induced lethality by free-radical scavenging. *J. Altern Complement Med*. 2004 Dec; 10 (6): 971–8. DOI: 10.1089/acm.2004.10.971

47. Rasool M, Sabina EP. Antiinflammatory effect of the Indian Ayurvedic herbal formulation Triphala on adjuvant-induced arthritis in mice. *Phytother Res.* 2007 Sep; 21 (9): 889–94. DOI: 10.1002/ptr.2183
48. Kalaiselvan S, Rasool M. Triphala exhibits anti-arthritis effect by ameliorating bone and cartilage degradation in adjuvant-induced arthritic rats. *Immunol Invest.* 2015; 44 (4): 411–26. DOI: 10.3109/088210139.2015.1017047
49. Kalaiselvan S, Rasool MK. Triphala herbal extract suppresses inflammatory responses in LPS-stimulated RAW 264.7 macrophages and adjuvant-induced arthritic rats via inhibition of NF- κ B pathway. *J. Immunotoxicol.* 2016 Jul; 13 (4): 509–25. DOI: 10.3109/1547691X.2015.1136010
50. Reddy DB, Reddy TC, Jyotsna G, Sharan S, Priya N, Lakshmiapathi V, Reddanna P. Chebulagic acid, a COX-LOX dual inhibitor isolated from the fruits of *Terminalia chebula* Retz., induces apoptosis in COLO-205 cell line. *J. Ethnopharmacol.* 2009 Jul 30; 124 (3): 506–12. DOI: 10.1016/j.jep.2009.05.022
51. Phetkate P, Kummalut T, Rinthong PO, Kietinun S, Sriyakul K. Study of the safety of oral Triphala aqueous extract on healthy volunteers. *J. Integr Med.* 2020 Jan; 18 (1): 35–40. DOI: 10.1016/j.joim.2019.10.002
52. Londhe J. S., Devasagayam T. P. A., Foo, L. Y., Ghaskadbi S. S. (2008). Antioxidant activity of some polyphenol constituents of the medicinal plant *Phyllanthus amarus* Linn. *Redox Report.* 13(5): 199–207. <https://doi.org/10.1179/135100008X308984>
53. Kahkeshani N, Farzaei F, Fotouhi M, Alavi SS, Bahramsoltani R, Naseri R, Momtaz S, Abbasabadi Z, Rahimi R, Farzaei MH, Bishayee A. Pharmacological effects of gallic acid in health and diseases: A mechanistic review. *Iran J. Basic Med Sci.* 2019 Mar; 22 (3): 225–237. DOI: 10.22038/ijbms.2019.32806.7897
54. Punithavathi VR, Stanely Mainzen Prince P, Kumar MR., Selvakumari C.J. Protective effects of gallic acid on hepatic lipid peroxide metabolism, glycoprotein components and lipids in streptozotocin-induced type II diabetic wistar rats. *J. Biochem Mol. Toxicol.* 2011; 25 (2): 68–76.
55. Ferk F., Kundi, M., Brath, H. et al. Gallic acid improves Health-associated biochemical parameters and prevents oxidative damage of DNA in type 2 diabetes patients: results of a placebo-controlled pilot study. *Mol Nutr Food Res.* 2018; 62 (4): 1700482.
56. Hsu CL, Yen GC. Effect of gallic acid on high fat diet-induced dyslipidaemia, hepatosteatosis and oxidative stress in rats. *Br. J. Nutr.* 2007; 98 (4): 727–735.
57. Choubey S, Varughese L, Kumar V, Beniwal V. Medicinal importance of gallic acid and its ester derivatives: a patent review. *Pharm Pat Anal.* 2015; 4: 305–315.
58. Bilalova A. R., Makashova V. V. Clinical and laboratory characteristics of chronic hepatitis and various cirrhosis of the liver. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2015; (2): 8–14. (In Russ.). <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2015-0-2-8-14>
59. Younossi Z, Henry L. Systematic review: patient-reported outcomes in chronic hepatitis C – the impact of liver disease and new treatment regimens. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015; 41 (6): 497–520. <https://doi.org/10.1111/apt.13090>
60. Thyagarajan SP, Subramanian S, Thirunakundari T, Venkateswaran PS, Blumberg BS: Effects of *Phyllanthus amarus* on chronic carriers of hepatitis B virus. *Lancet.* 1988; 2: 764–766.
61. Thyagrajan SP, Jayaram S, Valliammae T, Madangopalan N, Pal VG, Jayaraman K: *Phyllanthus amarus* and hepatitis B. *Lancet.* 1990; 336: 949–950.
62. Thyagarajan SP, Jayaram S, Panneseelam A. et al.: Effect of *Phyllanthus amarus*, an Indian medicinal plant on healthy carriers of hepatitis B virus. *Results of six clinical trials.* *Indian J. Gastroenterol.* 1999; 18 (Suppl 1): S26.
63. Thyagrajan SP, Jayaram S, Gopalakrishnan V, Han R, Jayakumar P, Sripathi MS: Herbal medicines for liver diseases in India. *J. Gastroenterol Hepatol.* 2002; 17: S370–S376.
64. Liu J, Lin H, McIntosh H: Genus *Phyllanthus* for chronic hepatitis B virus infection: a systematic review. *J. Viral. Hepat.* 2001;8: 358–366.
65. Yadav NP, Pal A, Shanker K, Bawankule DU, Gupta AK, Darokar MP, S Khanuja SP. Synergistic effect of silymarin and standardized extract of *Phyllanthus amarus* against CCl₄-induced hepatotoxicity in *Rattus norvegicus*. *Phytomedicine.* 2008 Dec; 15 (12): 1053–61. DOI: 10.1016/j.phymed.2008.08.002
66. Raghavendra Haniadka, Elroy Saldanha, Venkatesh Sunita et al. A review of the gastroprotective effects of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) *Food Funct.* 2013; 4: 845–855 \$. DOI: 10.1039/c3fo30337c
67. Vasala P. A. Ginger, in *Handbook of Herbs and Spices* / ed. K. V. Peter. 2004; 1.
68. Govindarajan V. S. Ginger – chemistry, technology, and quality evaluation: part 1. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 1982; 17: 1–96.
69. Govindarajan V. S. Ginger – chemistry, technology, and quality evaluation: part 2. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 1982; 17: 189–258.
70. Mao QQ, Xu XY, Cao SY, Gan RY, Corke H, Beta T, Li HB. Bioactive Compounds and Bioactivities of Ginger (*Zingiber officinale* Roscoe). *Foods.* 2019 May30; 8 (6): 185. DOI: 10.3390/foods8060185
71. Suk S., Kwon, G.T., Yang, S. et al. Gingerenone A, a polyphenol present in ginger, suppresses obesity and adipose tissue inflammation in high-fat diet-fed mice. *Mol. Nutr. Food Res.* 2017; 61: 1700139.
72. Srivastava K. C. Effects of aqueous extracts of onion, garlic and ginger on platelet aggregation and metabolism of arachidonic acid in the blood vascular system: in vitro study. *Prostaglandins, Leukotrienes Med.* 1984; 13: 227–235.
73. Grazanna R., Lindmark L., Frondoza C. G. Ginger – an herbal medicinal product with broad anti-inflammatory actions. *J. Med. Food.* 2005; 8: 125–132.
74. Nirmala K., Prasanna Krishna T., Polasa K. Modulation of xenobiotic metabolism in ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) fed rats. *Int. J. Nutr. Metab.* 2010; 2: 56–62.

Статья поступила / Received 02.07.24
Получена после рецензирования / Revised 08.07.24
Принята в печать / Accepted 10.07.24

Сведения об авторах

Орлова Светлана Владимировна, д.м.н., проф., зав. кафедрой диетологии и клинической нутрициологии, главный научный сотрудник^{1,2}. E-mail: orlova-sv@rudn.ru. ORCID: 0000-0002-4689-3591

Водолазкая Ангелина Николаевна, врач-диетолог⁴. E-mail: drvodolazkaya@gmail.com. ORCID: 0000-0002-5203-1082

Тарасова Ольга Ивановна, к.м.н., доцент, директор центра изучения печени им. проф. П. П. Огурцова, доцент кафедры госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и КЛА¹. E-mail: tarasova_oi@pfur.ru. ORCID: 0000-0001-6376-8189

Никитина Елена Александровна, к.м.н., доцент кафедры диетологии и клинической нутрициологии¹, научный сотрудник², эксперт методического аккредитационно-симуляционного центра⁵. E-mail: nikitina-ea1@rudn.ru. ORCID: 0000-0003-3220-0333

Балашова Наталья Валерьевна, к.б.н., доцент кафедры диетологии и клинической нутрициологии¹, доцент кафедры клинической лабораторной диагностики факультета усовершенствования врачей³. E-mail: BalashovaN77@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0548-3414

Прокопенко Елена Валерьевна, врач-эндокринолог, диетолог, руководитель отдела развития и сопровождения медицинских информационных систем и сервисов⁵. E-mail: elvprokopenko@gmail.com. ORCID: 0000-0002-3811-9459

Миносян Илона Сергеевна, б/з, б/с, врач-гастроэнтеролог центра изучения печени им. проф. П. П. Огурцова КДЦ, аспирант кафедры госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и КЛА¹. E-mail: 1142220093@rudn.ru. ORCID: 0009-0006-1327-1557

Уразов Виктор Васильевич, директор Института восточной медицины¹. E-mail: urazov-vv@rudn.ru

About authors

Orlova Svetlana V., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Dietetics and Clinical Nutritionology, Chief Researcher^{1,2}. E-mail: rudn_nutr@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4689-3591

Vodolazkaya Angelina N., dietitian³. E-mail: drvodolazkaya@gmail.com. ORCID: 0000-0002-5203-1082

Tarasova Olga I. PhD Med, associate professor, director of the Center for the Study of the Liver named after Prof. P. P. Ogorstov, Associate Professor of Dept of Hospital Therapy with courses in Endocrinology, Hematology and Clinical Diagnostics¹. E-mail: tarasova_oi@pfur.ru. ORCID: 0000-0001-6376-8189

Nikitina Elena A., PhD Med, associate professor of Dept of Dietetics and Clinical Nutritionology¹, research fellow², expert of the Methodological Accreditation and Simulation Center⁵. E-mail: nikitina-ea1@rudn.ru. ORCID: 0000-0003-3220-0333

Balashova Natalya V., PhD Bio Sci, assistant professor at Dept of Clinical Laboratory Diagnostics of the Faculty of Advanced Training of Doctors³, assistant professor at Dept of Dietetics and Clinical Nutritionology¹. E-mail: BalashovaN77@mail.ru. SPIN: 2355-6837. Author ID: 832745. ORCID: 0000-0002-0548-3414

Prokopenko Elena V., endocrinologist, dietitian, Project Manager of Medical Dept². E-mail: elvprokopenko@gmail.com. ORCID: 0000-0002-3811-9459

Minosyan Ilona S., b/c, b/c, gastroenterologist at the Prof. P. P. Ogorstov Center for Liver Studies, CDC RUDN University, postgraduate student of Dept of Hospital Therapy with courses in Endocrinology, Hematology and Clinical Diagnostics¹. E-mail: 1142220093@rudn.ru. ORCID: 0009-0006-1327-1557

Urazov Victor V., director of the Institute of Oriental Medicine¹. E-mail: urazov-vv@rudn.ru

¹ Peoples' Friendship University of Russia n.a. Patrice Lumumba (RUDN University), Moscow, Russia

² Scientific and Practical Center for Pediatric Psychoneurology of the Moscow Department of Health, Russia

³ Moscow Regional Research Clinical Institute named after M. F. Vladimirsky, Moscow, Russia

⁴ Austrian Clinic of Micronutrient Therapy Biogena, Moscow, Russia

⁵ National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

⁶ "INVITRO" Limited Liability Company, Moscow, Russia

Corresponding author: Orlova Svetlana V. E-mail: rudn_nutr@mail.ru

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН), Москва, Россия

² ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения г. Москвы», Россия

³ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского», Москва, Россия

⁴ Австрийская клиника микронутриентной терапии Biogena, Москва, Россия

⁵ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия

⁶ ООО «ИНВИТРО», Москва, Россия

Автор для переписки: Орлова Светлана Владимировна. E-mail: rudn_nutr@mail.ru

Для цитирования: Орлова С. В., Водолазкая А. Н., Тарасова О. И., Никитина Е. А., Прокопенко Е. В., Балашова Н. В., Миносян И. С., Уразов В. В. Фитонутриенты в комплексной диетотерапии алкогольной болезни печени и неалкогольной жировой болезни печени. *Медицинский алфавит.* 2024; (16): 13–18. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-16-13-18>

For citation: Orlova S. V., Vodolazkaya A. N., Tarasova O. I., Nikitina E. A., Prokopenko E. V., Balashova N. V., Minosyan I. S., Urazov V. V. Phytonutrients in complex diet therapy for alcoholic liver disease and non-alcoholic fatty liver disease. *Medical alphabet.* 2024; (16): 13–18. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-16-13-18>

