

The journal has had 7 points in Ministry of Science and Higher Education parametric evaluation. Part B item 1223 (26.01.2017).
1223 Journal of Education, Health and Sport eISSN 2391-8306 7

© The Author(s) 2017;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Kazimierz Wielki University in Bydgoszcz, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 05.05.2017. Revised: 23.05.2017. Accepted: 31.05.2017.

WAYS OF INCREASING THE EFFICIENCY OF TREATMENT OF PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC FAT LIVER WITH LIVER'S DISEASE

I. B. Zabolotna

SI "Ukrainian Scientific-Research Institute of Medical Rehabilitation and Balneology of
the Ministry of Health of Ukraine"

Abstract

The article presents experimental data on the effectiveness of the internal use of the aqueous solution of Poltava bischofite in rats with a model of nonalcoholic fatty liver disease. The obtained experimental data substantiated the use of "Poltava bischofite" in patients with nonalcoholic fatty liver disease with concomitant pathology of the digestive system. The expediency of the internal course application of the "Poltava bischofite" solution in patients with nonalcoholic fatty liver disease with concomitant pathology of the digestive organs is proved. As a result of clinical trials, the clinical course of the main and accompanying diseases of the digestive system was improved, the functional state of the liver restored, the signs of dyslipidemia and insulin resistance decreased.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease, Poltava bischofite, insulin resistance, dyslipidemia

ПУТИ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

И. Б. Заболотная

**ГУ «Украинский научно-исследовательский институт медицинской реабилитации
и курортологии Министерства здравоохранения Украины», г. Одесса**

Резюме

В статье представлены экспериментальные данные об эффективности внутреннего применения водного раствора «Полтавского бишофита» у крыс с моделью неалкогольной жировой болезни печени. Полученные экспериментальные данные обосновали применение «Полтавского бишофита» у больных неалкогольной жировой болезни печени с сопутствующей патологией органов пищеварения. Доказана целесообразность внутреннего курсового применения раствора «Полтавского бишофита» у больных неалкогольной жировой болезни печени с сопутствующей патологией органов пищеварения. В результате проведения клинических исследований установлено улучшение клинического течения основного и сопутствующих заболеваний системы пищеварения, восстановление функционального состояния печени, уменьшение признаков дислипидемии и инсулинорезистентности.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, Полтавский бишофит, инсулинорезистентность, дислипидемия

ШЛЯХИ ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ

І. Б. Заболотна

**ДУ «Український науково-дослідний інститут медичної реабілітації і курортології
Міністерства охорони здоров'я України», м. Одеса**

Резюме

У статті наведено експериментальне дані щодо ефективності внутрішнього застосування водного розчину «Полтавського бішофіту» у щурів з моделлю

неалкогольної жирової хвороби печінки. Отримані експериментальні дані обґрунтували застосування «Полтавського бішофіту» у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки із супутньою патологією органів травлення. Доведено доцільність внутрішнього курсового застосування розчину «Полтавського бішофіту» у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки із супутньою патологією органів травлення. В результаті проведення клінічних досліджень встановлено поліпшення клінічного перебігу основного та супутніх захворювань системи травлення, відновлення функціонального стану печінки, зменшення ознак дисліпідемії та інсулінорезистентності.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, Полтавський бішофіт, інсулінорезистентність,

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – заболевание не связанное с избыточным употреблением алкоголя, при котором происходит накопление липидов (чаще триглицеридов) в клетках печени. НАЖБП считается самым распространенным диффузным заболеванием печени среди всех возрастных групп населения [1 - 4]. Заболевание поражает от 20 до 40 % общей популяции. Имеет тесную взаимосвязь с ожирением, сахарным диабетом (СД), инсулинорезистентностью (ИР), дислипидемией [12].

В настоящее время существуют немедикаментозные и медикаментозные средства лечения НАЖБП. К немедикаментозным относятся низкокалорийная диета, направленная на снижение массы тела, и регулярные аэробные физические нагрузки средней интенсивности [2, 6].

Медикаментозное лечение предполагает длительное использование нескольких классов препаратов: статинов, инсулинсинтетайзеров, гепатопротекторов, антиоксидантов [9, 11].

Однако, недостатками медикаментозной терапии являются возможность развития побочных эффектов и аллергических реакций, риск развития полипрагмазии, значительная стоимость препаратов [5, 8, 10].

В то же время практически не рассматриваются возможности применения природных и преформированных лечебных факторов в терапии данного заболевания. А ведь известно, что они обладают превентивной и саногенетической направленностью действия, влияют одновременно на многие патогенетические звенья формирования патологического процесса, не оказывая при этом побочных эффектов, не вызывая

полипрагмазии. Природные лечебные факторы владеют значительной биологической активностью, доступны по ценам и могут быть использованы в комплексе с лекарственными препаратами, что позволяет получать стойкие лечебные эффекты [7].

Наше внимание привлек уникальный природный минерал – бишофит. По составу бишофит – полиминеральный комплекс из хлорида и сульфата магния, калия, кальция, с высоким содержанием йода, брома, цинка, марганца, железа, молибдена, меди, хрома и других микроэлементов. Как показали исследования, эффективность бишофита обусловлена, прежде всего, высоким содержанием магния (до 99 г/дм³), а также самим комплексом и биологическим взаимодействием всех его минералов [8].

В мире известно всего три промышленных месторождения бишофита — Волгоградский бишофит в России (глубина залегания — 1,5 км), в Туркменистане (на поверхности земли) и в Украине. Бишофит Полтавского месторождения является самым древним и залегает на глубине 2,5 км.

Экологичность, экономичность, доступность сырьевого источника и, прежде всего, хорошо известные фармакологические и биологические эффекты солей магния относительно положительного влияния на углеводный и липидный обмен определили возможность применения бишофита в комплексе лечения больных НАЖБП. А полифункциональная биологическая активность бишофита позволяет прогнозировать реализацию его лечебных свойств у данной категории пациентов. Для этого нами предварительно были проведены экспериментальные, а затем клинические исследования.

Цель работы: оценить эффективность внутреннего применения водного раствора бишофита у крыс с моделью неалкогольной жировой болезни печени и обосновать целесообразность и эффективность его использования в комплексном лечении больных неалкогольной жировой болезни печени.

Материалы и методы

Эксперимент проведен на 40 белых крысах самках массой тела 180,0-200,0 г, в соответствии с рекомендациями и правилами, регламентированными соответствующими документами [13, 14, 15].

Животные были разделены на три группы. Первую контрольную группу сравнения (20 особей) составляли здоровые животные, которые получали отстоянную водопроводную воду в режиме свободного доступа к поилкам. Вторую группу (10 особей) составляли животные с моделью НАЖБП, со свободным доступом к поилкам с отстоянной водопроводной водой. Третью группу (10 особей) составляли животные со

свободным доступом к поилкам с отстоянной водопроводной водой, которые на фоне развития модели НАЖБП в режиме зондирования получали раствор Полтавского бишофита концентрацией 5 г/дм³. Раствор бишофита животным вводили в пищевод мягким зондиком с оливкой, один раз в сутки курсом с 15 дней, в дозе 1 % от массы тела, в вечернее время, учитывая особенности суточного биоритма животных.

Модель неалкогольной жировой болезни печени у крыс воспроизводили путем подкожного введения 70 % раствора хлороформа на подсолнечном масле, 2 раза в неделю в течение одного месяца из расчета 0,03 ml - 0,05 ml на 100 g массы тела крысы. К обычному рациону животных (полноценный комбикорм и зерновая смесь в количестве 20 g) добавляется 5 г свиного сала, перетертого с 5 г белых сухарей на одно животное. Вместо питьевой воды крысы получают в режиме свободного доступа только 5 % водный раствор фруктозы.

Животных по завершению эксперимента выводили из опыта под эфирным наркозом и проводили макро- и микроскопические исследования печени. Проводили гистохимические реакции по установлению активности сукцинатдегидрогеназы (СДГ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в условных единицах оптической плотности.

Методические приемы и методики, использованные при проведении исследований, соответствуют методическим рекомендациям [16].

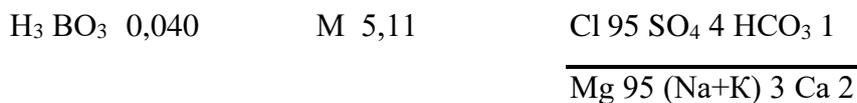
Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программ для медико-биологических исследований Statistica и Excel. Достоверными изменениями считались те, что находились в границах достоверности по таблицам Ст'юдента < 0,05 [17].

В исследовании использовали водный раствора бишофита. По составу Полтавский бишофит (производства "Т.В.К. Групп" ТМ "Лаборатория Доктора Пирогова", г. Киев). По химическому составу Полтавский бишофит характеризуется как борный, йодо-бромный хлоридный магниевый очень крепкий рассол (общая минерализация составляет 339,88 г/дм³). Формула химического состава имеет следующий вид:

H ₃ BO ₃ 0,065	M 339,88	Cl 97 SO ₄ 3
Br 3,04		Mg 95 (Na+K) 5
I 0,068		

Для приготовления раствора с минерализацией 5,0 г/дм³ рассол Полтавского бишофита разводили слабоминерализованная водой. Полученный раствор

характеризуется как бромный хлоридный магниевый малой минерализации (5 г/дм³), и соответствует следующей формуле:



В клинических исследованиях использовались такие методы как анамнестический и клинический, осуществлялось исследование общеклинических, биохимических показателей крови, в том числе, показателей липидного обмена, оценивалась инсулинорезистентность по данным индекса НОМА-IR, проводилось ультразвукографические исследования органов пищеварения. Полученные результаты обрабатывались общепринятыми методами вариационной статистики — рассчитывали средние величины, их ошибки, критерий достоверности Фишера-Стьюдента.

В начале исследования было сформировано 2 группы больных. Больные I группы (20 человек, контрольная группа) получали стандартный комплекс лечения (диетотерапия и режим дозированных физических нагрузок), больные II группы (25 человек, основная группа) дополнительно получали внутренний курсовой прием водного раствора Полтавского бишофита в разведении 5,0 г/дм³ (разведение 1:39-1:72; 180-200 мл на прием), за 40 минут до еды, 3 раза в день в течение 25-30 суток.

Результаты и их обсуждение

Через 30 дней от начала моделирования НАЖБП визуально печень не увеличена, поверхность гладкая, блестящая, передний край острый, ткань печени коричнево-желтого цвета. При гистологическом исследовании дольчатая организация печеночной ткани сохранена. Центральная вена тонкостенная, застойно полнокровная. В отличие от интактных животных, визуально в части долек возле центральной вены определяются небольшие скопления лимфоцитов. Гепатоциты в центральной части дольки собраны в балках, которые радиально расходятся от центральной вены. Гепатоциты средних размеров, цитоплазма их слабо базофильная, комковатая. В значительной части гепатоцитов жироме вакуоли разных размеров. Межбалочные пространства расширены. Клетки Купфера по стенкам пространств с набухшими ядрами. Что касается гепатоцитов, то среди них клеток с двумя ядрами не встречается. Много крупных светлоокрашенных ядер и гепатоцитов с мелкими темными ядрами. Гепатоциты по периферии дольки распределены неупорядоченно, они в основном, средних размеров, цитоплазма их комковатая, у части клеток пренуклеарная зона

свободна. В части этих гепатоцитов можно наблюдать мелкие жировые вакуоли. Междольковые пластинки визуальнo утолщенные, в них определяются набухшие ядра фиброцитов.

Активность СДГ равномерная по всей поверхности среза дольки и составляет — $(5,0 \pm 0,27)$ усл. ед. опт. плотн.

Активность ЛДГ сохраняется равномерной по всей поверхности среза и составляет — $(6,0 \pm 0,19)$ усл. ед. опт. плотн.

Вышесказанное свидетельствует о снижении интенсивности функциональной активности печени (дистрофи), очевидно, за счет ослабления окислительно-восстановительных процессов энергетических циклов и ослабления в связи с этим других сторон метаболизма, в том числе обмена липидов.

Через 30 суток от начала моделирования НАЖБП у крыс, которые начиная с 15 дня опыта получали 5 % водный раствор бишофита, визуальнo поверхность печени гладкая, блестящая, передний край острый, ткань печени коричневая. При гистологическом исследовании отмечается сохранение дольчатой организации ткани печени. Фиброзные пластинки, разделяющие дольки, обычноговида. В триадах кровеносные сосуды застойно-полнокровные, желчные протоки обачного вида.

Гепатоциты, располагающиеся в периферической части дольки распределены неупорядоченно. Цитоплазма их комковатая, умеренно базофильная. Ядра в основном большие, округлые, умеренной окраски, с нечеткими границами.

Основная часть их соответствует вышеприведенному описанию. Однако часть гепатоцитов характеризуется гомогенной, слабобазофильной цитоплазмой и небольшими округлыми четкими ядрами, темно окрашенными. В таких клетках определяются мелкие, единичные жировые вакуоли. Межбалковые пространства расширены, клетки Купфера на их стенках с набухшими овальными ядрами. Центральная вена застойно-полнокровная, вокруг нее в некоторых дольках небольшие скопления диапедезно вышедших лимфоцитов.

Активность СДГ диффузная по всему срезу и составляет — $(7,0 \pm 0,15)$ усл. ед. опт. плотн.; активность ЛДГ также диффузная и составляет — $(6,0 \pm 0,17)$ усл. ед. опт. плотн., что свидетельствует о хорошем энергообеспечении функций печени, в том числе — детоксикации.

Полученные результаты экспериментальных испытаний стали основанием для проведения клинических исследований. Для этого было обследовано 45 больных (28 женщин и 17 мужчин в возрасте от 43 до 64 лет) с НЖБП.

Клиническая картина НЖБП у пациентов, входивших в исследование отличалась олигосимптомностью течения. Так, только 26,66% лиц беспокоили тяжесть или боли в правом подреберье, большинство больных (71,11% больных) предъявляло жалобы, которые характеризуют синдром желудочной и кишечной диспепсии (горечь во рту, тошнота, отрыжка, вздутие животу, запоры), который был связан с сопутствующей патологией органов пищеварения; астенический синдром выявлен у 24,44% пациентов.

Согласно биохимическим исследованиям выявлено повышение уровня общего билирубина за счет преимущественно непрямой его фракции у 31,11 % больных, уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) и гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП) до 1,5 N - у 28,89 % человек.

Нарушения липидного обмена характеризовались повышением уровня общего холестерина (ОХ) в среднем до (6,83±0,19) ммоль/л, β-липопротеидов – (68,18±2,15) ед., триглицеридов - (2,14±0,14) ммоль/л, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в среднем до (4,05±0,28) ммоль/л, снижением уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) в среднем по группе до (1,52±0,16) ммоль/л (табл. 1). Коэффициент атерогенности составлял в среднем (4,58±0,32) ед.

Таблица 1

Динамика показателей липидного та углеводного обмена у больных НАЖБП, M±m

Показатели	Контрольная группа, n = 20			Основная группа, n = 25		
	До лечения	После лечения	p	До лечения	После лечения	p
Общий холестерин, ммоль/л	7,03±0,48	6,97±0,43	>0,5	6,78±0,18	5,80±0,30	<0,02
β-липопротеиды, ед	66,84±2,09	62,17±1,90	>0,2	69,16±2,11	54,32±2,2	<0,001
Триглицериды, ммоль/л	1,97±0,12	1,86±0,14	>0,2	2,10±0,15	1,68±0,12	<0,05
ЛПНП, ммоль/л	3,57±0,20	3,36±0,18	>0,2	4,53±0,24	3,87±0,30	>0,05
ЛПВП, ммоль/л	1,52±0,11	1,54±0,12	>0,2	1,53±0,12	1,62±0,11	>0,5
Коэффициент атерогенности, ед.	5,27±0,28	5,23±0,14	>0,5	4,01±0,36	3,98±0,38	>0,5
Глюкоза, ммоль/л	6,52±0,36	5,87±0,42	<0,2	6,49±0,48	5,91±0,22	<0,2
Инсулин, мкЕд/мл	18,54±0,82	16,67±0,9	<0,2	18,73±0,76	9,21±1,37	<0,01
Индекс НОМА, ед.	5,29±0,44	4,11±0,56	<0,2	5,46±0,57	2,46±0,48	<0,01

Примечание: величина Р рассчитывалась до и после лечения.

При изучении показателей углеводного обмена выявлено, что уровень глюкозы крови превышал референтные значения и составлял в среднем по группе (6,51±0,39)

ммоль/л. Концентрация инсулина была несколько повышенной и составляла в среднем $(18,64 \pm 0,97)$ мкЕД / мл. При этом индекс НОМА был равен $(5,38 \pm 0,4)$ ед., что свидетельствует о выраженной инсулинорезистентности у обследованных пациентов.

Согласно результатам ультразвукового исследования у 100 % лиц констатировано сонографические признаки стеатоза печени (диффузное увеличение «яркости» печеночной паренхимы, дистальное затухание эхосигнала, нечеткость сосудистого рисунка, его «размытость»), гепатомегалия определена в 53,33 % больных, признаки патологии билиарной системы в виде увеличения объема желчного пузыря, утолщение его стенок, наличии пузырного осадка наблюдались в 66,67 % пациентов.

Во время лечения у больных обеих групп наблюдалось улучшение клинического течения заболевания, более существенно выражено у пациентов основной группы ($p < 0,05$). Особенно это касалось таких признаков диспепсического и болевого синдрома, как чувства дискомфорта в правом подреберье, горечи во рту, вздутия живота. Стоит отметить восстановление пассажа кишечного содержимого у всех больных с исходной обстипацией на 3-5 день приема бишофита.

Анализ биохимических показателей продемонстрировал нормализацию пигментного обмена ($p < 0,05$) и снижение уровня ферментов ЩФ и ГГТП ($p > 0,05$) у больных основной группы. Вместе с тем, происходило значительное улучшение липидного спектра крови, как биохимического маркера НАЖХП. Так, наблюдалось достоверное снижение уровня общего холестерина ($p < 0,02$) в среднем до $(5,80 \pm 0,30)$ ммоль/л, β -липопротеидов ($p < 0,001$) в среднем до $54,32 \pm 2,29$ ед., триглицеридов ($p < 0,05$) и тенденция ($p > 0,05$) к снижению уровня ЛПНП (в конце лечения соответствующие средние показатели составляли $(1,68 \pm 0,12)$ ммоль/л и $(3,87 \pm 0,30)$ ммоль/л.

Следует отметить отчетливую динамику индекса НОМА, который в течении лечения снизился в 2,2 раза и составлял в среднем $2,46 \pm 0,48$ мкЕД/мл ($p < 0,01$), причем уменьшение инсулинорезистентности происходило за счет уменьшения гиперинсулинемии ($p < 0,01$). Анализ сонографических данных подтвердил преимущественный эффект курсового питьевого приема водного раствора Полтавского бишофита, что проявлялось восстановлением размеров желчного пузыря ($(8,14 \pm 0,52)$ см³ после лечения, против — $(9,59 \pm 0,56)$ см³ в начале терапии ($p > 0,05$), уменьшением пузырного осадка у 32,00 % пациентов.

В то же время существенных отличий в сонографических характеристиках печени нами отмечено не было.

В отличие от этого, в группе сравнения статистически значимых биохимических и сонографических изменений не происходило.

Таким образом, полученные результаты экспериментальных и клинических исследований доказывают целесообразность использования внутреннего курсового приема водного раствора бишофита Полтавского месторождения в комплексном лечении больных НАЖБП для восстановления функционального состояния печени, в том числе липидного спектра крови, уменьшения инсулинорезистентности, положительного влияния на сопутствующую патологию билиарного тракта и кишечника, т.е. воздействия на основные патогенетические звенья формирования и прогрессирования печеночной патологии. Положительное влияние изучаемого лечебного фактора на атерогенный липидный профиль и инсулинорезистентность определяет возможность снижения кардиометаболического риска у данной категории пациентов.

Применение немедикаментозных технологий в комплексном лечении больных НАЖБП позволит снизить медикаментозную нагрузку, избежать полипрагмазии и развития побочных реакций.

Литература

1. Бабак О.Я., Колесникова Е.В., Дубров К.Ю. Неалкогольная жировая болезнь печени – «аккорд метаболических нарушений» / Український терапевтичний журнал, 2011. - № 1. - С. 5-11.
2. Зайченко О.Е. Терапевтические мишени при неалкогольной жировой болезни печени / Сучасна гастроентерологія, 2014. - № 1. - С. 130-138.
3. Минушкин О.Н., Масловский Л.В. Лечение жировой болезни печени различной этиологии: современные рекомендации / Гастроэнтерология. - 2013. - № 4. - С. 38-44.
4. Колеснікова О.В., Дубров К.Ю., Крахмалова Е.О. Взаємозв'язки між неалкогольним стеатозом печінки, інсулінорезистентністю та антропометричними показниками у хворих з ознаками метаболічного синдрому / Український терапевтичний журнал, 2013. - № 3. - С. 81-84.
5. Мельниченко Г.А., Елисева А.Ю., Маевская М.В. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени при ожирении и ее взаимосвязь с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа / Российский журнал Гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 2012. - Т. 21. - № 2. - С. 45-53.

6. Колеснікова О.В., Бабак О.Я., Соломенцева Т.А., Курінна О.Г., Ситник К.О. Особливості вуглеводного та ліпідного обміну у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки залежно від ступеня кардіоваскулярного ризику / Сучасна гастроентерологія, 2013. - № 6. - С. 11-15.

7. Ефименко Н.В. Механизмы действия питьевых минеральных вод и их роль в курортной гастроэнтерологии / Курортная медицина, 2015. - № 3. - С. 2-7.

8. Золотарева Т.А., Павлова Е.С. Внутреннее применение бишофита, как магнийсодержащего природного минерала // Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія, 2010. - № 1. - С. 24-27.

9. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E. [et al.]. Diagnosis and management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases / The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. - Hepatology, 2012. - № 55 (6). - P. 2005-2023. [Режим доступу]: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22488764>.

10. Mili S, Stimac D. Nonalcoholic fatty liver disease/steatohepatitis: epidemiology, pathogenesis, clinical presentation, treatment / Dig Dis., 2012. - № 30 (2). - P. 158-162. [Режим доступу]: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22722431>.

11. Hallsworth K., Fattakhova G., Hollingsworth K.G. [et al.]. Resistance exercise reduces liver fat and its mediators in non-alcoholic fatty liver disease independent of weight loss / Gut, 2011. - № 60 (9). - P. 1278-1283. [Режим доступу]: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21708823>.

12. Valenti L. Valenti L., Rametta R., Ruscica M. [et al.]. The I148M PNPLA3 polymorphism influences serum adiponectin in patients with fatty liver and healthy controls / BMC Gastroenterol, 2012. - № 12. - P. 111. [Режим доступу]: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3444917/1>.

13. Directive 2010/63/ EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes (Text with EEA relevance) / Official Journal, 2010. - L. 276. - P. 0033-0079.

14. Наказ Міністерства освіти і науки, молоді та спорту України № 249 від 01.03.2012 р. - Офіційний вісник України від 06.04.2012. - 2012 р., № 24, стор. 82, стаття 942, код акту 60909/2012.

15. Кожем'якін Ю.М., Хромов О.С., Болдирєва Н.Є., Добрєля Н.В., Сайфєтдінова Г.А. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними: монографія. – К.: Інтерсервіс, 2017. — 182 с.

16. Наказ МОЗ України № 692 від 28.09.2009 р. «Про затвердження методичних рекомендацій з методів досліджень біологічної дії природних лікувальних ресурсів та преформованих лікувальних засобів».

17. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1999. — 459 с.

References

1. Babak O.Ya., Kolesnikova E.V., Dubrov K.Yu. Nealkogol'naya zhirovaya bolezni pecheni – «akkord metabolicheskikh narusheniy» / Ukrayinskiy terapevtichniy zhurnal. — 2011. — № 1. — S. 5—11.

2. Zaychenko O.E. Terapevticheskie misheni pri nealkogolnoy zhirovoy bolezni pecheni / Suchasna gastroenterologiya. — 2014. — № 1. — S. 130—138.

3. Minushkin O.N., Maslovskiy L.V. Lechenie zhirovoy bolezni pecheni razlichnoy etiologii: sovremennyye rekomendatsii / Gastroenterologiya. — 2013. — № 4. — S. 38—44.

4. Kolesnikova O.V., Dubrov K.Yu., Krakhmalova E.O. Vzayemozv'yazky mizh nealkohol'nym steatozom pechinky, insulinorezistentnistyu ta antropometrychnymy pokaznykamy u khvorykh z oznakamy metabolichnoho syndromu / Ukrayins'kyy terapevtichniy zhurnal. — 2013. — № 3. — S. 81—84.

5. Melnichenko G.A., Eliseeva A.Yu., Maevskaya M.V. Rasprostranennost nealkogolnoy zhirovoy bolezni pecheni pri ozhireniy i ee vzaimosvyaz s faktorami riska serdechno-sosudistyykh zabolevaniy i saharnogo diabeta 2-go tipa / Rossiyskiy zhurnal Gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. — 2012. — T. 21. — № 2. — S. 45—53.

6. Kolesnikova O.V., Babak O.Ya., Solomentseva T.A., Kurinna O.H., Sytnyk K.O. Osoblyvosti vuhlevodnoho ta lipidnoho obminu u khvorykh na nealkohol'nu zhyrovu khvorobu pechinky zalezho vid stupenya kardiovaskulyarnoho ryzyku / Suchasna gastroenterologiya. — 2013. — № 6. — S. 11—15.

7. Efimenko N.V. Mehanizmy deystviya pitevykh mineralnykh vod i ih rol v kurortnoy gastroenterologii / Kurortnaya meditsina. — 2015. — № 3. — S. 2—7.

8. Zolotareva T.A., Pavlova E.S. Vnutrennee primeneniye bishofita, kak magniysoderzhashego prirodnoho minerala // Medichna reabilitatsiya, kurortologiya, fizioterapiya. — 2010. — № 1. — S. 24—27.

9. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E. [et al.]. Diagnosis and management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases / The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. — *Hepatology*. — 2012. — № 55(6). — P. 2005—2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22488764>.
10. Mili S, Stimac D. Nonalcoholic fatty liver disease/steatohepatitis: epidemiology, pathogenesis, clinical presentation, treatment / *Dig Dis*. — 2012. — № 30 (2). — P. 158—162. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22722431>.
11. Hallsworth K., Fattakhova G., Hollingsworth K.G. [et al.]. Resistance exercise reduces liver fat and its mediators in non-alcoholic fatty liver disease independent of weight loss / *Gut*. — 2011. — № 60 (9). — P. 1278-1283. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21708823>.
12. Valenti L. Valenti L., Rametta R., Ruscica M. [et al.]. The I148M PNPLA3 polymorphism influences serum adiponectin in patients with fatty liver and healthy controls / *BMC Gastroenterol*. - 2012. - № 12. - P. 111. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3444917/1>.
13. Directive 2010/63/ EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes (Text with EEA relevance) / *Official Journal*. — 2010. — L. 276. — P. 0033—0079.
14. Nakaz Ministerstva osvity i nauky, molodi ta sportu Ukrayini No. 249 vid 01.03.2012 r. [Order of Ministry of Education and Science, Youth and Sport of Ukraine No. 249 dated 01.03.2012] *Ofitsiyinyi visnik Ukrayini vid 06.04.2012* — 2012 r., No. 24, p. 82, statyya 942, kod aktu 60909/2012.
15. Kozhemiakin Yu.M., Khromov O.S., Boldireva N.E., Dobrelya N.V., Sayfetdinova G.A. *Naukovo-praktichni rekomendatsiyi z utrimannya laboratornih tvarin ta roboti z nimi: monografiya*. – Kyiv: Interservis, 2017. — 182 p.
16. Nakaz MOZ Ukrayiny No. 692 vid 28.09.2009 r. «Pro zatverdzhennya metodychnykh rekomendatsiy z metodiv doslidzhen' biolohichnoyi diyi pryrodnykh likuval'nykh resursiv ta preformovanykh likuval'nykh zasobiv».
17. Glants S. *Biomedical Statistics / Trans. English*.— M.: Praktika, 1999. — 459 p.