

16. Tkachuk V. V., Velichko V. I., Levchenko E. M. [et al.]. The influence of dysbiosis upon the contents of lipids in blood serum and in liver of rats, kept on highly fat diet. *Odes'kij medichnij zhurnal*. 2014; 2(142): 27-31.

17. Bocharov A. V., Levitsky A. P., Badiuk N. S. Simulation of colitis with the use of food fat // *Journal of Education, Health and Sport*. – 2019. – Т. 9. – №. 12. – С. 199-206.

18. Baothman O. A., Zamzami M. A., Taher I. [et al.]. The role of Gut Microbiota in the development of obesity and Diabetes. *Lipids in Health and Disease*. 2016; 15:108.

Робота надійшла до редакції 20.04.2020 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування.

УДК 616.36-002.2-06:616.36-003.8]-085.327-092.9

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.3976563>

Г. М. Іжа, Н. В. Драгомирецька, Б. А. Насібуллін, С. Г. Гуша, І. Б. Заболотна

КЛІНІКО-ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ МІНЕРАЛЬНОЇ ВОДИ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ С ІЗ СУПУТНЬОЮ НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ

ДУ «Український НДІ медичної реабілітації та курортології МОЗ України», м. Одеса,
Україна

Summary. Izha A. N., Dragomiretska N. V., Nasibullin B. A., Gushcha S. G., Zabolotna I. B. **CLINICAL AND EXPERIMENTAL FEASIBILITY DEMONSTRATION OF MINERAL WATER USE IN CHRONIC HEPATITIS C PATIENTS WITH CONCOMITANT NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE.** - *State Institution «Ukrainian Research Institute of Medical Rehabilitation and Balneology, the Ministry of Public Health of Ukraine», Odessa; e-mail: annaizha1@gmail.com.* **Introduction:** The problem of chronic hepatitis C (CHC) treatment is one of the most discussed topics in gastroenterology and hepatology. This is primarily due to the high proportion of CHC in the structure of chronic liver disease both in Ukraine and abroad. The use of modern effective drugs with direct antiviral action allows to achieve a stable virological response (SVR) in patients. At the same time, in a significant number of cases after the elimination of HCV infection, fibrosis continues to progress with the development of its terminal stages and adverse outcomes for patients. On average, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) occurs in 55% of patients with CHC, which is significantly higher than the prevalence of each disease individually. This condition leads to a faster rate of fibrosis progression, as well as to the continued high risk of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma even after reaching SVR. The above circumstances initiated us to search for new treatment non-drug technologies of this category of patients. The use of mineral waters (MW) is one of the promising and effective methods of the internal digestive organs and metabolic disorders treatment. In this aspect, animal studies are in the first place in modern theoretical medicine. **Purpose.** To evaluate the effectiveness of internal use of packaged silicon low-mineralized sodium bicarbonate MW in rats with the model of NAFLD and justify the feasibility and effectiveness of its use in the complex treatment of patients with CHC and concomitant NAFLD. **Methods:** experimental, morphological, anamnestic, clinical, general clinical, biochemical (lipid metabolism indicators, HOMA index), serological (markers of hepatitis C virus, HCV RNA PCR, qualitative and quantitative determination, genotyping), ultrasonographic methods of digestive organs

examination, statistics. **Results:** In white rats with the model of NAFLD on the background of the development of experimental pathology under the influence of 12 days internal use of MW (daily dose of 2 ml per 200 g of animal weight) a significant reduction in lipid dystrophy of hepatocytes was microscopically found. Activation of reparative processes in the liver and aerobic glycolysis redox enzymes activity restoration were determined. In the blood there was a restoration of glucose and triglycerides ($p > 0.5$), a decrease in the activity of trans-amination enzymes - AST and ALT ($p < 0.05$), an increase in total protein ($p < 0.01$) and the restoration of albumin and γ -globulins. The normalization of total bilirubin ($p > 0.1$) level due to the reduction of its indirect fraction ($p > 0.5$) was found. The decrease in the activity of Mg^{2+} / Ca^{2+} dependent ATPase in the liver homogenate to the level of the control group ($p > 0.5$), against a significant increase in the activity of Na^{+} / K^{+} - dependent ATPase ($p < 0.05$), resulting in their ratio approaching the norm. There was a significant decrease of lipid peroxidation content in the form of MDA ($p < 0.05$) against the background of a tendency to increase the activity of catalase ($p < 0.05$). Upon that, the content of creatinine ($p > 0.5$) and urea is restored. That is, the experimental data obtained indicate a significant complex corrective effect of MW on the state of the rats with the model of NAFLD in the form of restoration of carbohydrate metabolism, morphological data regarding the disappearance of pathological accumulation of lipids, restoration of detoxification, bile-forming, bile-secreting and protein-synthesizing functions of the liver and restoration of energy supply of transmembrane transport, and as a consequence - vital processes have improved. Experimental data are confirmed by the favorable dynamics of the clinical course of the disease. We examined 52 patients with CHC (genotype 1b in the phase of replication, minimal and moderate activity) with concomitant NAFLD, who were divided into 2 groups. Group I patients (22 humans, control group) received a standard set of treatment (diet therapy, which corresponded to the Mediterranean diet, dosed exercise regime, antiviral therapy - *sofosbuvir* (400 mg) and *ledipasvir* (90 mg) - 3 months). Patients of group II (30 people, the main group) additionally received an internal course of MW according to the method developed: calculation of water dose - 3 ml per kg of a patient's body weight, 30-40-60 minutes before meals depending on the acid-forming function of the stomach and the same dose after meals three times a day (course - 2 months, break - 2 months, repeat course - 2 months). Evaluation of the treatment effectiveness was performed 6 months after the beginning of treatment. **Conclusions.** The results obtained prove the expediency and effectiveness of the internal administration of MW in a double dosing regimen in the complex treatment of patients with chronic viral hepatitis C with concomitant NAFLD. Restoration of lipid metabolism, reduction of insulin resistance, improvement of ultrasonographic signs, i. e. corrective effect on the main pathogenetic links of NAFLD formation and progression, and as a consequence - prevention of fibrotic changes in the liver was determined.

Key words: chronic hepatitis C, non-alcoholic fatty liver disease, antiviral therapy, mineral water, white rat.

Реферат. Ижа А. Н., Драгомирецкая Н. В., Насибуллин Б. А., Гуша С. Г., Заболотная И. Б. **КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ МИНЕРАЛЬНОЙ ВОДЫ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С С СОПУТСТВУЮЩЕЙ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЮ ПЕЧЕНИ.** Проведенными экспериментальными исследованиями с использованием кремниевой маломинерализованной гидрокарбонатной воды у крыс с моделью неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) установлено выраженное корректирующее действие МВ, о чем свидетельствует снижение уровня глюкозы и триглицеридов в крови, значительное уменьшение стеатоза печени по данным морфологического исследования биоптатов, восстановление процессов желчеобразования, желчевыведения и детоксикации, восстановление белоксинтезирующей функции печени, позитивные изменения энергозависимого трансмембранного транспорта ионов и показателей системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы. Экспериментальные данные подтверждены благоприятной динамикой клинического течения заболевания. Комплексное лечение пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС) и сопутствующей НАЖБП, которое включало: диетотерапию, физические нагрузки, противовирусную терапию (софосбувир (400 мг) и ледипасвир (90 мг), МВ в удвоенном режиме дозирования способствовало достоверному ($p < 0,001$) уменьшению клинических признаков астенического, диспепсического и болевого

абдоминального синдрому, нормалізації функціонального стану печінки за рахунок ліквідації ознак холестази і мезенхімально-воспалителного синдрому ($p < 0,001$), особливо показателів ліпідогрामी та інсулінорезистентності – як основних біохімічних маркерів НАЖБП, сприяло достовірному ($p < 0,05$) відновленню ультразвукової картини гепатобіліарної системи, сприяло отриманню вірусологічного результату у всіх хворих. Отримані дані цілеспрямовано застосовують у комплексному лікуванні пацієнтів з хронічним гепатитом С і супутньою НАЖБП.

Ключові слова: хронічний гепатит С, неалкогольна жировая хвороба печінки, протівірусна терапія, мінеральна вода, білі щури.

Реферат. Іжа Г. М., Драгомирецька Н. В., Насібуллін Б. А., Гуца С. Г., Заболотна І. Б. **КЛІНІКО-ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ МІНЕРАЛЬНОЇ ВОДИ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ С ІЗ СУПУТНЬОЮ НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ.** Проведеними експериментальними дослідженнями з використанням кремнієвої маломінералізованої гідрокарбонатної води у щурів з моделлю неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖБП) встановлено виражену коригуючу дію МВ, про що свідчать зниження рівня глюкози і тригліцеридів в крові, значне зменшення стеатозу печінки за даними морфологічного дослідження біоптатів, відновлення процесів жовчоутворення, жовчовиведення та детоксикації, відновлення білоксинтезуючої функції печінки, позитивні зміни енергозалежного трансмембранного транспорту іонів і показників системи перекисного окислення ліпідів і антиоксидантної системи. Експериментальні дані підтверджені сприятливою динамікою клінічного перебігу захворювання. Комплексне лікування із застосуванням дієтології, фізичних навантажень, протівірусної терапії (софосбувір (400 мг) та ледіпасвір (90 мг)), МВ у подвоєному режимі дозування сприяло вірогідному ($p < 0,001$) зменшенню клінічних ознак астеничного, диспепсичного та болювого абдоминального синдрому, нормалізації функціонального стану печінки за рахунок ліквідації ознак цитолітичного, холестазичного та мезенхімально-запального синдромів ($p < 0,001$), особливо показників ліпідогрामी та інсулінорезистентності – як основних біохімічних маркерів НАЖБП, сприяло вірогідному ($p < 0,05$) відновленню ультразвукової картини гепатобіліарної системи, призвело до вірусологічної відповіді у всіх хворих. Отримані дані обґрунтовують доцільність використання кремнієвої мало мінералізованої гідрокарбонатної води у комплексному лікуванні хворих на ХГС із супутньою НАЖБП.

Ключові слова: хронічний гепатит С, неалкогольна жировая хвороба печінки, протівірусна терапія, мінеральна вода, білі щури.

Вступ. Захворювання печінки у всьому світі займають істотне місце серед причин непрацездатності та смертності. Вірус гепатиту С відноситься до гепатотропних вірусів, здатних ініціювати тяжке ушкодження печінкової тканини, активувати процеси фіброгенезу та призводити до формування цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми. Вірогідність елімінації HCV інфекції становить не більш ніж 20 %, у інших осіб розвивається хронічний гепатит. За даними експертних оцінок ВОЗ, розповсюдженість HCV-інфекції у загальній популяції становить 3 %, щорічно 3-4 млн. осіб інфікуються вірусом гепатиту С [1, 2, 3]. Тому соціальна і медична значимість цієї патології обумовлює її інтенсивне вивчення.

За даними різноманітних досліджень, стеатоз печінки спостерігається майже у 50 % пацієнтів, інфікованих вірусом гепатиту С. Наявність неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖБП) у хворих на хронічний гепатит С (ХГС) прискорює швидкість прогресування HCV – інфекції та знижує ефективність та переносимість протівірусної терапії (ПВТ) [4, 5].

Труднощі, що виникають при лікуванні хворих на ХГС, представляють собою одну з важливіших проблем гепатології. З одного боку, вони пов'язані із низкою побічних реакцій внаслідок ПВТ, з іншого боку із наявністю супутньої жирової дистрофії печінки. Усе перелічене впливає на якість життя хворих, значно підвищує вартість лікування та знижує ефективність ПВТ.

Між тим, майже не розглядалися можливості застосування мінеральних вод у

комплексному лікуванні таких хворих, незважаючи на великий досвід українських вчених щодо застосування їх у лікуванні захворювань травної системи та порушень обміну речовин [6, 7]. Адже відомо, що для мінеральних вод (МВ) характерна саногенетична та превентивна спрямованість впливу, спроможність модифікуючої дії на процеси гормональної регуляції обміну вуглеводів та ліпідів [8 — 12]. Крім того, при потрапленні макро- та мікроелементів до організму у складі МВ, їх терапевтична доза може бути у декілька разів менша (тобто більш ефективна), ніж у складі фармацевтичних препаратів, що визначає різноманіття ефективності медико-біологічної дії МВ [13].

Саме тому залучення природних чинників, а саме МВ до комплексного лікування даної категорії хворих може бути одним зі шляхів підвищення ефективності терапії, уникаючи при цьому небажаних ефектів медикаментозного лікування.

Сучасний стан розвитку медичної науки та практики, потребує розробку нових методичних підходів до використання лікарських засобів. Однак, перш ніж рекомендувати їх до впровадження в практику, необхідно знайти відповіді на два запитання:

1. Запропонований метод не пошкоджує органи та системи організму.

2. Запропонований засіб володіє коригуючою та лікувальною дією на різні боки патологічного процесу.

Відповіді на ці запитання неможливо знайти, не дослідивши вплив цих чинників на живий організм. Одним з етичних аспектів є неможливість здійснювати такий вплив на організм людини, тому в сучасній теоретичній медицині на перше місце виходять дослідження на тваринах [14, 15, 16].

Все вищевказане визначило мету нашої роботи, а саме — оцінити ефективність внутрішнього застосування фасованої кремнієвої маломінералізованої гідрокарбонатної натрієвої води у щурів з моделлю НАЖХП та обґрунтувати доцільність та ефективність її використання в комплексному лікуванні хворих на ХГС із супутньою НАЖХП.

Матеріали та методи дослідження. В експерименті було застосовано 50 білих щурів-самців лінії Вістар аутбредного розведення з масою тіла від 190,0 г до 210,0 г. Дослідження проводились згідно існуючих методичних рекомендацій та правових документів [17, 18]. Щурів було ранжовано на 3 групи. Першу групу склали інтактні тварини — група контролю (20 щурів), які отримували звичайний раціон та мали вільний доступ до поїлок з водопровідною відстояною водою віварію. Другу групу (15 щурів) склали тварини з моделлю НАЖХП, які отримували звичайний раціон та у якості пиття у режимі вільного доступу до поїлок, отримували водопровідну відстояну воду віварію. Третю групу (15 щурів) склали тварини з моделлю НАЖХП, які мали вільний доступ до поїлок з водопровідною відстояною водою віварію, і при цьому отримували МВ у режимі внутрішнього курсового водного навантаження. МВ шурам з моделлю НАЖХП вводили у стравохід м'яким зондом з оливкою, один раз на добу, у дозі 1 % від маси тіла тварини, один раз на добу, курсом 12 дб.

Модель НАЖХП у тварин відтворювали впродовж 42 дб. Щури отримували додатково до стандартного раціону 30 г білих сухарів на 1 тварину та у якості пиття споживали тільки 10 % розчин фруктози на дистильованій воді у режимі вільного доступу до поїлок. На 20-у добу тваринам другої та третьої груп підшкірно вводили CCl_4 у розрахунку 0,1 мл на 200 г тварини. Тварини третьої групи з 30-ї по 42 добу отримували МВ у режимі внутрішнього застосування на тлі розвитку моделі НАЖХП. Отримані дані порівнювали з відповідними показниками інтактних щурів (контрольна група) та щурів з відповідною патологією (група порівняння). По завершенню дослідження тварин виводили з експерименту під ефірним наркозом.

Морфологічними дослідженнями визначали структурно-функціональну організацію тканин органів. У щурів вилучали по 2 шматочки органів: серця, шлунку, печінки, нирок, колінних суглобів об'ємом 1 см³. Перший шматочок проводили крізь спирти зростаючої концентрації і заливали в целоїдин. Виготовляли гістологічні зрізи, які фарбували гематоксилін-еозіном. На отриманих зрізах проводили мікроскопічні дослідження структурних змін нирок. Другий шматочок заморожували сухою вуглекислою ($-70\text{ }^{\circ}\text{C}$), на виготовлених кріостатних зрізах проводили гістохімічні реакції по визначенню активності сукцинатдегідрогенази (СДГ) та лактатдегідрогенази (ЛДГ) за прописом Лойди, активність ферментів оцінювали в умовних одиницях оптичної щільності (ум. од. опт. щільн.).

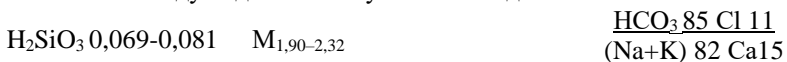
Біохімічними методами в сироватці крові визначали вміст загального білку та його фракції (альбумінів, α_1 -, α_2 -, β -, γ -глобулінів), оцінювали активність ферментів переамінування — аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ); показники пігментного обміну — загальний білірубін та його фракції; вміст сечовини, креатиніну. Стан антиоксидантної системи досліджували за активністю каталази, стан прооксидантної системи — за вміст МДА. Також визначали у сироватці крові рівень глюкози та тригліцеридів. Методичні приййоми та методики, що було задіяно у дослідженнях, опубліковано у «Посібнику» та методичних рекомендаціях і затверджено наказом МОЗ України від 28.09.2009 № 692 [19, 20, 21].

Статистичну обробку отриманих даних у серіях дослідів проводили з залучанням програм для медико-біологічних досліджень Statistica та Exel. При всіх засобах обробки статистичного матеріалу достовірними зрушеннями вважались ті, що знаходились в межах вірогідності за таблицями Ст'юдента $p < 0,05$.

У клінічному дослідженні використовувалися такі методи, як анамнестичний та клінічний (гастроентерологічний огляд при якому оцінювався ступінь виразності больового, диспепсичного, астеничного синдромів на основі вивчення суб'єктивних та об'єктивних ознак захворювання), здійснювалося дослідження загальноклінічних, біохімічних показників крові, в тому числі й показників ліпідного обміну, оцінювалася ІР за даними індекса НОМА, проводилося ультрасонографічне дослідження (УЗД) органів травлення. Отримані результати оброблялися загальноприйнятими методами варіаційної статистики, розраховували середні величини, їхні помилки, критерій вірогідності за Фішером-Ст'юdentом.

До клінічного дослідження увійшло 52 хворих на ХГС (генотип 1b) із супутньою НАЖХП. Було сформовано 2 групи хворих, хворі І групи (22 осіб, контрольна група) отримували стандартний комплекс лікування (дієтотерапія, яка відповідала середньоземноморській дієті, режим дозованих фізичних навантажень, протівірусну терапію - софосбувір (400 мг) та ледіпасвір (90 мг) – 3 міс), хворі ІІ групи (30 осіб, основна група) додатково отримували внутрішній курсовий прийом МВ за розробленою нами методикою: розрахунок дози води – 3 мл на кг маси тіла пацієнта за 30—40—60 хв до їжі в залежності від кислотоутворюючої функції шлунку та таж сама доза після їжі три рази на день, (курс — 2 міс, перерва — 2 міс, повторний курс — 2 міс). Оцінка ефективності лікування проводилася через 6 місяців від початку лікування.

Застосовували фасовану кремнієву маломінералізовану гідрокарбонатну натрієву воду свердловини № 242, села Шаян, Хустського району Закарпатської області (Україна). Формула хімічного складу води має наступний вигляд :



В МВ присутні біологічно активні компоненти та сполуки, що нормуються в бальнеології за законодавством України, і додають водам специфічні властивості [21]. Це H_2SiO_3 (метакремнієва кислота), вміст якої складає 69,42 мг/л (кремнієвими вважаються МВ з умістом H_2SiO_3 від 50 мг/л) та H_3BO_3 (ортоборна кислота), вміст якої складає від 15,83 мг/л (борними вважаються МВ з умістом H_3BO_3 від 35 мг/л).

Результати дослідження та їх обговорення. На 30 добу моделювання НЖХП у щурів візуально печінка не збільшена, поверхня гладенька, блискуча, передній край гострий, тканина печінки коричнево-жовтого кольору. При гістологічному дослідженні частоткова організація печінкової тканини збережена. Міжчасточкові прошарки тонкі, щільні. Судини поширені зі плазмостазом. Гепатоцити різних розмірів, ядра частково збільшені та соковито забарвлені, частково зменшені, темні. Цитоплазма темно еозинофільна, у частині гепатоцитів з вакуолями різних розмірів. Гепатоцити розташовано неупорядковано на більший частині часточки, балки формуються тільки навкруг центральної вени. Активність СДГ в гепатоцитах центру часточки — $(5,00 \pm 0,35)$ ум. од. опт. щільн., в гепатоцитах по периферії — $(6,00 \pm 0,21)$ ум. од. опт. щільн.; активність ЛДГ по всій часточці — $(4,00 \pm 0,09)$ ум. од. опт. щільн.

Вищенаведене свідчить про ліпідну дистрофію печінкових клітин, вочевидь за рахунок пригнічення активності окислювально-відновлювальних процесів енергетичних циклів і послаблення, у зв'язку з цим, інших сторін метаболізму, в тому числу — обміну ліпідів.

У щурів 3 групи, що вживали МВ при макроскопічному дослідженні встановлено, що поверхня печінки блискуча, гладенька, волога, її передній край загострен, колір тканини коричневий. При мікроскопічному дослідженні встановлено, що часточкова організація паренхіми збережена. Гепатоцити розташовані неупорядковано. В гепатоцитах вакуолі не зустрічаються, цитоплазма базофільна, ядра темні середніх розмірів. Між клітинами зустрічаються гомогенні включення еозинофільного або сіруватого забарвлення. Активність СДГ в гепатоцитах — $(6,00 \pm 0,10)$ ум. од. опт. щільн.; активність ЛДГ — $(4,00 \pm 0,20)$ ум. од. опт. щільн.

Отже, у щурів з моделлю НАЖХП, які отримували курс навантажень з МВ свр. № 242, встановлено значне зменшення проявів ліпідної дистрофії гепатоцитів та ознак наявності елементів запальної реакції. Має місце активація репаративних процесів в печінці та відновлення активності окислювально-відновлювальних ферментів аеробного гліколізу (СДГ). Зберігаються ознаки змін білкового синтезу в гепатоцитах.

На тлі розвитку моделі НАЖБП у щурів встановлено ознаки порушень вуглеводного обміну (табл. 1). Це достовірне ($p < 0,01$) підвищення рівня глюкози та тригліцеридів у крові лабораторних тварин.

Таблиця 1

Вплив МВ на метаболічні показники щурів з моделлю НАЖХП, ($M \pm m$)

Показники крові	I група	II група	III група
	($M_1 \pm m_1$)	($M_2 \pm m_2$)	($M_3 \pm m_3$)
Глюкоза, ммол/л	$5,11 \pm 0,22$	$6,32 \pm 0,33$	$5,55 \pm 0,34$
Тригліцериди, ммол/л	$1,10 \pm 0,06$	$1,72 \pm 0,05$	$0,97 \pm 0,04$
АЛТ, Од/л	$81,40 \pm 1,83$	$107,00 \pm 3,47^*$	$98,41 \pm 2,76^*$
АСТ, Од/л	$193,62 \pm 5,10$	$256,27 \pm 8,04^*$	$207,16 \pm 4,25$
Індекс Рітса	$2,38 \pm 0,06$	$1,48 \pm 0,09^*$	$2,07 \pm 0,07^{**}$
Білірубін загальний, мкмол/л	$4,04 \pm 0,14$	$5,85 \pm 0,24^*$	$4,38 \pm 0,33$
Білірубін прямий, мкмол/л	$1,31 \pm 0,03$	$2,17 \pm 0,42^*$	$1,79 \pm 0,18^{**}$
Білірубін непрямий, мкмол/л	$2,74 \pm 0,13$	$3,68 \pm 0,45^*$	$3,02 \pm 0,25$
Креатинін, мкмол/л	$47,80 \pm 0,63$	$57,48 \pm 1,26^*$	$49,96 \pm 3,05$
Сечовина, ммол/л	$2,80 \pm 0,27$	$4,02 \pm 0,47^*$	$3,26 \pm 0,40$
Загальний білок, г/л	$68,70 \pm 2,74$	$45,33 \pm 1,35^*$	$54,68 \pm 1,25^{**}$
Альбумін, г/л	$25,80 \pm 1,18$	$22,01 \pm 0,59^*$	$25,29 \pm 0,32$
α -1 Глобулін, г/л	$8,28 \pm 0,86$	$7,19 \pm 1,64$	$7,37 \pm 1,24$
α -2 Глобулін, г/л	$10,70 \pm 2,20$	$4,20 \pm 0,19^*$	$10,06 \pm 3,48$
β - Глобулін, г/л	$11,82 \pm 1,79$	$6,19 \pm 0,23^*$	$5,71 \pm 1,09^{**}$
γ - Глобулін, г/л	$11,10 \pm 0,73$	$6,19 \pm 0,23^*$	$6,56 \pm 0,30^{**}$
Mg^{2+}/Ca^{2+} -АТФаза, мг Р/г тканини	$9,11 \pm 0,93$	$11,75 \pm 0,67$	$8,75 \pm 0,59$
$Mg^{2+}/Na^+/K^+$ -АТФаза, мг Р/г тканини	$6,40 \pm 0,62$	$3,72 \pm 0,24$	$4,77 \pm 0,25$
Каталаза, %	$76,70 \pm 1,02$	$72,42 \pm 1,17^*$	$73,94 \pm 0,33^{**}$
МДА, нмоль/(хв·мг)	$5,94 \pm 0,21$	$7,79 \pm 0,31^*$	$6,56 \pm 0,22^{**}$

Примітка: * — достовірні зміни відносно контролю ($p < 0,05$) між I та II групами;

** — достовірні зміни відносно контролю ($p < 0,05$) між I та III групами.

Виявлено значне зниження активності АСТ ($p < 0,01$) при збільшенні активності АЛТ. Тобто, детоксикаційна функція печінки у тварин не тільки знижена, а ще й розбалансована, про що свідчить достовірне зниження індексу Рітса ($p < 0,01$). Визначено підвищення вмісту загального білірубину та його фракцій ($p < 0,01$). Отже, послаблення детоксикаційної функції не компенсується збільшенням виведення токсикантів за рахунок стимуляції жовчовиведення. Про накопичення токсичних метаболітів в організмі тварин також свідчить достовірне підвищення вмісту креатиніну та сечовини ($p < 0,01$). При

цьому, спостерігалось зниження білоксинтезуючої функції печінки, на що вказує достовірне ($p < 0,01$) зменшення вмісту загального білку, альбуміну α -2, β - та γ - глобулінів. Слід зазначити, що дисбаланс виникає не тільки детоксикаційної функції печінки, але й у процесах енергозалежного трансмембранного транспорту, про що свідчить різноспрямована зміна активності АТФ-аз. Якщо активність Mg^{2+}/Ca^{2+} залежної АТФ-ази достовірно зростає ($p < 0,01$), то активність Na^+/K^+ залежної АТФ-ази достовірно та значно знижується ($p < 0,01$).

Оскільки активність Na^+/K^+ залежної АТФ-ази пов'язана з транспортом іонів, що забезпечують трансмембранний потенціал – головну складову енергозабезпечення клітин, можна вважати, що встановлені зсуви в обміні речовин (у тому числі накопичення ліпідів) у тварин з моделлю НАЖХП, обумовлені і іонозалежними порушеннями енергозабезпечення. В результаті розвитку моделі НАЖХП істотних змін зазнають показники прооксидантної активності. Відповідно до наведених в таблиці 1 даних, вміст МДА значно ($p < 0,01$) зростає, а показники АОС — активність каталази достовірно знижувалась ($p < 0,01$), що свідчить про активацію процесів деструкції клітинних мембран.

У шурів III групи, які на тлі розвитку НАЖХП отримували МВ, визначено відновлення вмісту глюкози та тригліцеридів ($p > 0,5$), у крові (табл. 1). Встановлено зниження активності АСТ та АЛТ майже до рівня групи контролю ($p < 0,05$). Можна вважати, що під впливом МВ відновлюються процеси трансамінування в гепатоцитах, тобто поліпшується функція детоксикації, що підтверджується нормалізацією індексу Рітіса ($p < 0,05$). Встановлено позитивні зміни у білоксинтезуючої функції печінки, про що свідчить достовірне збільшення вмісту загального білку ($p < 0,01$) та відновлення альбуміну і γ - глобулінів. Визначено нормалізацію рівня загального білірубіну ($p > 0,1$), за рахунок зниження його непрямой фракції ($p > 0,5$), що вказує на відновлення процесів жовчоутворення та жовчовиведення та підтверджує відновлення процесів детоксикації на рівні гепатоцитів. Поліпшення функціонування гепатоцитів і позбавлення їх від патологічного накопичення ліпідів може бути обумовлено і позитивними змінами в енергозабезпеченні трансмембранного транспорту. Підтвердженням цього є зниження активності Mg^{2+}/Ca^{2+} залежної АТФ-ази до рівня групи контролю ($p > 0,5$), на тлі достовірного збільшення активності Na^+/K^+ - залежної АТФ-ази ($p < 0,05$), внаслідок чого їх співвідношення наближається до норми. Встановлено достовірне зниження продуктів вмісту ПОЛ у вигляді МДА ($p < 0,05$) на тлі тенденції до збільшення активності каталази ($p < 0,05$). Оскільки при цьому відбувається відновлення вмісту креатиніну ($p > 0,5$) і сечовини ($p > 0,5$) та показників, що характеризують стан вуглеводного обміну (у вигляді глюкози та тригліцеридів), можна вважати, що інтенсивність накопичення токсичних метаболітів в організмі тварин знизилась, і процеси життєдіяльності поліпшилися.

Отримані результати експериментальних досліджень лягли за основу проведення клінічних досліджень. Було обстежено 52 хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП. При опитуванні хворих до початку лікування частіше за все 84,6 % випадків зустрічалися скарги, що характеризують астеничний синдром. Больовий абдомінальний синдром зустрічався в 55,7 % випадків. Прояви диспепсичного синдрому турбували 48,0 % хворих. При об'єктивному обстеженні найчастіше визначалась болісність при пальпації правого підребер'я — 61,5% випадків, дещо рідше визначалась болісність у лівому підребер'ї – 42,3 % випадків. Гепатомегалія була визначена у 65,3% хворих. У переважній більшості хворих визначені надлишкова маса тіла чи ожиріння I-II ст, (ІМТ дорівнював у середньому – $31,62 \pm 1,24$ кг/м²).

Дослідження загального аналізу крові визначило підвищення рівня лімфоцитів, моноцитів та ШОЕ у 46,1%, 36,5% та 21,1 % осіб відповідно. Всі інші показники гемограми по всій групі хворих знаходились в межах нормальних величин. З боку біохімічного дослідження найчастіше спостерігався синдром цитолізу: підвищення рівня трансаміназ до 2-3 N (63,4% хворих); декілька рідше реєструвався синдром холестазу — у 46,1 % обстежених. Підвищення показника тимолового помутніння спостерігалось у 40,3 % хворих. Ознаки дисліпідемії спостерігалися у всіх пацієнтів та характеризувалися підвищенням рівня загального холестерину (ЗХ) у середньому до $(6,83 \pm 0,19)$ ммоль/л, рівня тригліцеридів - $(2,14 \pm 0,14)$ ммоль/л, ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) у середньому до $(4,05 \pm 0,28)$ ммоль/л, зниженням рівня ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) у середньому по групі до $(1,52 \pm 0,16)$ ммоль/л. Коефіцієнт атерогенності складав у середньому

(4,58±0,32) од. Рівень глюкози плазми крові у середньому становив (6,51±0,39) ммоль/л, концентрація інсуліну була декілька підвищеною та складала у середньому (18,64±0,97) мк Од/мл. При цьому індекс НОМА дорівнював (5,38±0,43) од., що свідчить про виразну ІР у обстежених хворих.

Під час проведення УЗД органів черевної порожнини у всіх обстежених було визначено сонографічні ознаки стеатозу печінки (дистальне затухання ехосигналу, нечіткість судинного малюнку, дифузне збільшення «яскравості» печінкової паренхіми. Гепатомегалія була визначена у 67,3 % обстежених. Ультрасонографічні ознаки патології жовчного міхура відмічено у 63,4 % пацієнтів, підшлункової залози - в 42,3 % випадків.

Протягом лікування у хворих обох груп відмічалось поліпшення клінічного перебігу захворювання, що було підтверджено нівеляцією ознак астеничного ($p<0,001$) та больового абдомінального синдромів ($p<0,001$). Стосовно ліквідації проявів диспепсичного синдрому (гіркоти у роті, нудоти, метеоризму) вірогідна динаміка ($p<0,001$) була визначена у пацієнтів II групи, на відміну від хворих групи контролю ($p>0,5$), (рис. 1).

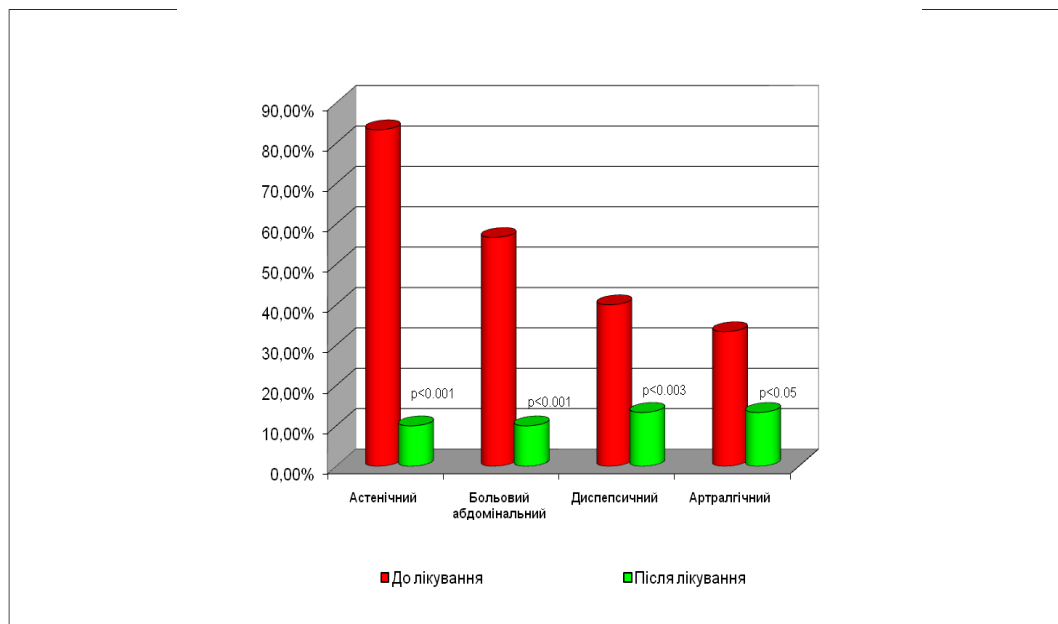


Рис. 1. Динаміка клінічних синдромів захворювання у хворих основної групи, n = 30

У всіх обстежених при антропометричному дослідженні було визначено вірогідне ($p<0,001$) зменшення маси тіла, наприкінці лікування середній показник ІМТ по двом групам становив — (25,39±1,18) кг/м².

Вивчення показників загального аналізу крові через 6 місяців від початку лікування визначило вірогідну ($p<0,001$) нормалізацію рівня ШОЕ та лімфоцитів у хворих із початково підвищеним рівнем цих показників. Також спостерігалось вірогідне ($p<0,001$) зниження кількості хворих із моноцитозом — наприкінці лікування їх відсоток складав 13,4 % осіб проти 36,5 % осіб на початку лікування.

Аналіз біохімічних показників визначив вірогідну ($p<0,001$) ліквідацію ознак цитолітичного та холестатичного синдромів, нормалізацію рівня тимолової проби у хворих I та II груп, однак слід зауважити на тому, що нормалізація вищезазначених показників відбувалася на 3 місяці лікування у хворих II групи, на відміну від хворих I групи, в яких динаміка була повільнішою і спостерігалася в середньому на 5 місяці від початку лікування. Протягом лікування було досягнуто поліпшення ліпідного спектру крові та показників вуглеводного обміну у хворих основної групи, на відміну від хворих контрольної групи. Так у хворих II групи була визначена позитивна динаміка щодо зменшення концентрації ЗХ ((6,69±0,14) ммоль/л – до лікування та після лікування (5,96±0,22) ммоль/л, $p<0,01$), В-ліпопротеїдів ((65,14±2,09) од. – до лікування та після лікування (54,27±2,15) од., $p<0,001$), тригліцеридів ((2,18±0,17) ммоль/л – до лікування та після лікування (1,69±0,13) ммоль/л, $p<0,02$) та тенденція до зниження ЛПНЩ ((4,54±0,23) ммоль/л – до лікування

та після лікування ($3,88 \pm 0,27$) ммоль/л, $p > 0,05$). Щодо рівня ЛПВЩ вірогідного впливу досягнуто не було ($1,54 \pm 0,13$) ммоль/л – до лікування та після лікування ($1,63 \pm 0,12$) ммоль/л, $p > 0,5$). Вивчення динаміки ознак ІР у пацієнтів основної групи продемонструвало виразну динаміку індексу НОМА-ІР, що більшою мірою було обумовлено зменшенням концентрації інсуліну, особливо у хворих із вихідною базальною гіперінсулінемією.

Аналіз результатів дослідження динаміки якісного визначення РНК HCV ПЛР, проведений через 1, 3 та 6 місяців від початку лікування, визначив наявність вірусологічної відповіді у всіх обстежених.

Вивчення даних УЗД органів черевної порожнини визначило переважну динаміку поліпшення стану гепатопанкреатобілярної зони у хворих основної групи. Так у хворих ІІ групи через 6 місяців від початку лікування було виявлено тенденцію до зниження акустичної щільності паренхіми печінки та зменшення розмірів запальних осередків, поліпшення проходження ехосигналу у глибокі шари печінки, поліпшення візуалізації судин органу. У хворих із супутнім ураженням жовчного міхура спостерігалася поява гомогенного вмісту чи суттєве зменшення осаду у жовчному міхурі на тлі вірогідного зменшення об'єму жовчного міхура за умов його початкового збільшення - ($7,81 \pm 0,52$) см³ наприкінці лікування проти ($9,46 \pm 0,61$) см³ на початку лікування, ($p < 0,05$). На відміну від цього, у хворих контрольної групи вірогідних змін ультразвукової картини не відбувалось ($p > 0,05$).

Висновки:

1. Морфологічними дослідженнями у щурів з моделлю (НАЖХП) під впливом кремнієвої маломінералізованої гідрокарбонатної води встановлено значне зменшення проявів ліпідної дистрофії гепатоцитів. Визначено активацію репаративних процесів в печінці та відновлення активності окислювально-відновлювальних ферментів аеробного гліколізу. При цьому у крові відновлюється вміст глюкози та тригліцеридів, знижується активність АЛТ, АСТ, вміст загального білірубіну та його фракцій. Встановлено ознаки нормалізації білоксинтезуючої функції печінки, відновлення порушеного балансу у системі ПОЛ/АОЗ (зниження вмісту МДА та підвищення активності каталази) на тлі позитивних змін активності ферментів енергозабезпечення трансмембранного транспорту, що у цілому свідчить про системний коригуючий вплив МВ на стан організму щурів з моделлю НАЖХП та можливість її застосування у клінічній практиці.

2. Комплексне застосування дієтотерапії, фізичних навантажень, ПВТ у хворих на ХВГС із супутньою НАЖХП сприяє вірогідному ($p < 0,001$) зменшенню клінічних ознак астеничного та больового абдомінального синдромів, нормалізації функціонального стану печінки за рахунок ліквідації ознак цитолітичного, холестатичного та мезенхімально-запального синдромів ($p < 0,001$), призводить до вірусологічної відповіді у всіх хворих даної групи.

3. Комплексне застосування дієтотерапії, фізичних навантажень, ПВТ, МВ у подвоєному режимі дозування сприяє вірогідної ($p < 0,001$) ліквідації клінічних ознак основного та супутнього захворювань, нормалізації функціонального стану печінки, особливо показників ліпідограми та ІР – як основних біохімічних маркерів НАЖХП, вірогідному ($p < 0,05$) відновленню ультразвукової картини гепатобілярної системи, призводить до вірусологічної відповіді у всіх хворих даної групи .

Література:

1. Bedogni G., Nobili V., Tiribelli C. Epidemiology of fatty liver: an update. *World J. Gastroenterol.* 2014 Jul 21; 20(27): 9050–9054. doi: 10.3748/wjg.v20.i27.9050.
2. Stanaway J. D., Flaxman A. D., Naghavi M., et al. The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet.* 2016 Sep 10;388(10049):1081–1088. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30579-7.
3. Ringehan M., Mc Keating J. A., Protzer U. Viral hepatitis and liver cancer. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2017. Oct.19;372(1732):20160274. doi: 10.1098/rstb.2016.0274.
4. Kralj D., Jukić L. V., Ijević S. S., Duvnjak M., Smolić M., Čurčić I. B. Hepatitis C Virus, Insulin Resistance, and Steatosis. *J Clin Transl Hepatol.* 2016;4(1):66–75. doi: 10.14218/JCTH.2015.00051.
5. Голубовська О. А., Пронюк Х. О. Стеатоз, інсулінорезистентність і хронічний гепатит С: патогенетичні механізми та клінічне значення. *Сучасна гастроентерологія.*

2012;1(63):102–109. Режим ел. доступу:

http://www.sgastro.vitapol.com.ua/svizhij_nomer.php?nid=63.

6. Польщакова Т. В., Гуца С. Г., Андрієнко О. І., Калюжна В. В., Василькова О. В., Мерцел Д. І., Кулібчук Л.А. Перспективи застосування мінеральних вод Східного регіону України в реабілітації пацієнтів з розповсюдженими хронічними соматичними захворюваннями. Вода: гігієна та екологія. 2018;6(1-4):51–56. Режим ел. доступу: <https://scholar.google.com.ua/citations?user=YMr7UBIAAAAJ&hl=ru>

7. Dragomiretska NV, Babov KD, Gushcha SG, Zabolotna IB, Plakida AL, Izha AN, Babova IK, Nasibullin BA, Trubka IA. Application of mineral waters in the complex treatment of patients with gastroesophageal reflux disease. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2020 Mar 24. doi: 10.23736/S1121-421X.20.02601-X.

8. Ефименко Н. В. Механизмы действия питьевых минеральных вод и их роль в курортной гастроэнтерологии. *Курортная медицина*. 2015;3:2–7. Режим ел. доступу: http://www.gniik.ru/files/kur_medicina3_2015.pdf.

9. Murakami S., Goto Y., Ito K., Hayasaka S., Kurihara S., Soga T., Tomita M., Fukuda S. The Consumption of Bicarbonate-Rich Mineral Water Improves Glycemic Control. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2015;2015:ID 824395. URL: <https://doi.org/10.1155/2015/824395>.

10. Dragomiretska NV, Shevchenko NA, Izha AN, Zabolotnaya IB, Kalinichenko NV, Zukow W. Application of natural and physical factors is in treatment of patients with chronic viral hepatitis of C - ground of the use. *Journal of Health Sciences*. 2013;3(4):153–163. URL: <https://odmu.edu.ua/xmlui/bitstream/handle/123456789/5981/Dragomiretska.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.

11. Zabolotna I. B., Gushcha S. G., Mikhailenko V. L. Non-alcoholic fatty liver disease and mineral waters of Ukraine – opportunities of application (experimental-clinical studies). *Balneo Research Journal*. 2018;9(3):270–276. DOI: <http://dx.doi.org/10.12680/balneo.2018.194>.

12. Dragomiretskaya N.V., Zabolotnaya I.B., Migovich I.I. The therapeutic efficacy of natural medicinal resources in the treatment of patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Acta Balneologica*. 2015; L VII, 4 (142): 253–256. URL: <http://actabalneologica.pl/wp-content/uploads/2018/05/AB2015-4.pdf>.

13. Everitt J. I. The future of preclinical animal models in pharmaceutical discovery and development: a need to bring in cerebro to the in vivo discussions. *Toxicol Pathol*. 2015 Jan;43(1):70–7. doi: 10.1177/0192623314555162.

14. Gushcha SG, Nasibullin BA, Plakida AL, Volyanska VS, Gladkiy TV, Balashova IV. Hepatoprotective Action of Boric Mineral Waters in Toxic Hepatosis: Experimental Study / *Open Science Journal of Bioscience and Bioengineering*. 2018;6(5):55–60. URL: <http://www.openscienceonline.com/journal/osjpp>.

15. Babov K. D., Gushcha S. G., Voloshenyuk I. O., Nasibullin B. A., Badiuk N. S., Zabolotna I. B. Assessment of biological activity of natural iron - containing mineral waters at their internal application. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020;10(6):364 - 372. <https://zenodo.org/record/3936063>

16. Моисеев А. Ю. Особенности химического состава и бальнеологического применения минеральных вод / Под ред. В.М. Шестопалова, Н.П. Моисеевой. — К.: КИМ, 2017, — 464 с.

17. European Council. Directive 2009/54/EC of the European Parliament and of the Council of 18 June 2009 on the Exploitation and Marketing of Natural Mineral Waters; European Council: Brussels, Belgium, 2009.

18. 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.

19. Насібуллін Б. А., Гуца С. Г., Бабов К. Д., Трубка І. О., Олешко О. Я., Бахолдіна О. І. Посібник по відтворенню експериментальних моделей розповсюджених нозологічних форм та їх верифікація. — Одеса: «ПОЛІГРАФ», 2018. — 82 с.

20. Lojda Z, Grossrau R, Schiebler TN. *Enzyme Histochemistry. A Laboratory Manual*. Springer-Verlag Berlin-Heidelberg New York 1979.

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

преформованих лікувальних засобів».

22. Води мінеральні фасовані. Технічні умови: ДСТУ 878-93. — [Чинний від 1995-01-01]. Київ: Держстандарт України, 1994. — 88 с. — (Державний стандарт України).

References:

1. Bedogni G., Nobili V., Tiribelli C. Epidemiology of fatty liver: an update. *World J. Gastroenterol.* 2014 Jul 21; 20(27): 9050–9054. doi: [10.3748/wjg.v20.i27.9050](https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i27.9050)
2. Stanaway J. D., Flaxman A. D., Naghavi M., et al. The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet.* 2016 Sep 10;388(10049):1081–1088. doi: [10.1016/S0140-6736\(16\)30579-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30579-7).
3. Ringehan M., Mc Keating J. A., Protzer U. Viral hepatitis and liver cancer. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2017. Oct.19;372(1732):20160274. doi: [10.1098/rstb.2016.0274](https://doi.org/10.1098/rstb.2016.0274).
4. Kralj D., Jukić L. V., Ijević S. S., Duvnjak M., Smolić M., Čurčić I. B. Hepatitis C Virus, Insulin Resistance, and Steatosis. *J Clin Transl Hepatol.* 2016;4(1):66–75. doi: [10.14218/JCTH.2015.00051](https://doi.org/10.14218/JCTH.2015.00051).
5. Holubovska O. A., Proniuk Kh. O. Steatoz, insulinorezystentnist i khronichnyi hepatyt S: patohenetychni mekhanizmy ta klinichne znachennia. *Suchasna hastroenterolohiia.* 2012;1(63):102–109. URL: http://www.sgastro.vitapol.com.ua/svizhij_nomer.php?nid=63.
6. Polishchakova T. V., Gushcha S. G., Andriienko O. I., Kaliuzhna V. V., Vasytkova O. V., Mertsel D. I., Kulibchuk L. A. Perspektyvy zastosuvannia mineralnykh vod Skhidnoho rehionu Ukrainy v reabilitatsii patsientiv z rozpovsiudzhenyi khronichnyimi somatychnymi zakhvoriuvanniamy. *Voda: hihiena ta ekolohiia.* — 2018.;6(1-4):51–56. URL: <https://scholar.google.com.ua/citations?user=YMp7UBIAAAA&hl=ru>
7. Dragomiretska N. V., Babov K. D., Gushcha S. G., Zabolotna I. B., Plakida A. L., Izha A. N., Babova I. K., Nasibullin B. A., Trubka I. A. Application of mineral waters in the complex treatment of patients with gastroesophageal reflux disease. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2020 Mar 24. doi: [10.23736/S1121-421X.20.02601-X](https://doi.org/10.23736/S1121-421X.20.02601-X).
8. Efimenko N. V. Mehanizmy deystviya pitevykh mineralnykh vod i ih rol v kurortnoy gastroenterologii. *Kurortnaya meditsina.* 2015;3:2–7. URL: http://www.gniik.ru/files/kur_medicina3_2015.pdf.
9. Murakami S., Goto Y., Ito K., Hayasaka S., Kurihara S., Soga T., Tomita M., Fukuda S. The Consumption of Bicarbonate-Rich Mineral Water Improves Glycemic Control. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.* 2015;2015:ID 824395. URL: <https://doi.org/10.1155/2015/824395>.
10. Dragomiretska NV, Shevchenko NA, Izha AN, Zabolotnaya IB, Kalinichenko NV, Zukow W. Application of natural and physical factors in treatment of patients with chronic viral hepatitis of C - ground of the use. *Journal of Health Sciences.* 2013;3(4):153–163. URL: <https://odmu.edu.ua/xmlui/bitstream/handle/123456789/5981/1/Dragomiretska.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
11. Zabolotna I. B., Gushcha S. G., Mikhailenko V. L. Non-alcoholic fatty liver disease and mineral waters of Ukraine – opportunities of application (experimental-clinical studies). *Balneo Research Journal.* 2018;9(3):270–276. DOI: <http://dx.doi.org/10.12680/balneo.2018.194>.
12. Dragomiretskaya N.V., Zabolotnaya I.B., Migovich I.I. The therapeutic efficacy of natural medicinal resources in the treatment of patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Acta Balneologica.* 2015; L VII, 4 (142): 253–256. URL: <http://actabalneologica.pl/wp-content/uploads/2018/05/AB2015-4.pdf>.
13. Everitt J. I. The future of preclinical animal models in pharmaceutical discovery and development: a need to bring in cerebro to the in vivo discussions. *Toxicol Pathol.* 2015 Jan;43(1):70-7. doi: [10.1177/0192623314555162](https://doi.org/10.1177/0192623314555162).
14. Gushcha S. G., Nasibullin B. A., Plakida A. L., Volyanska V. S., Gladkiy T. V., Balashova I. V. Hepatoprotective Action of Boric Mineral Waters in Toxic Hepatosis: Experimental Study / *Open Science Journal of Bioscience and Bioengineering.* 2018;6(5):55-60. URL: <http://www.openscienceonline.com/journal/osjpp>.
15. Babov K. D., Gushcha S. G., Voloshenyuk I. O., Nasibullin B. A., Badiuk N. S., Zabolotna I. B. Assessment of biological activity of natural iron - containing mineral waters at their internal application. *Journal of Education, Health and Sport.* 2020;10(6):364 - 372. <https://zenodo.org/record/3936063>

16. Moiseyev A. Yu. Osobennosti khimicheskogo sostava i balneologicheskogo primeneniya mineralnykh. Vod \ Pod red. V.M. Shestopalova. N.P. Moiseyevoy. — Kiyev: KIM. 2017. — 464 s.

17. European Council. Directive 2009/54/EC of the European Parliament and of the Council of 18 June 2009 on the Exploitation and Marketing of Natural Mineral Waters; European Council: Brussels, Belgium, 2009.

18. Nakaz Ministerstva osviti i nauki, molodi ta sportu Ukraïni vid 01.03.2012 № 249 «Pro zatverdzhennja Porjadku provedennja naukovimi ustanovami doslidiv, eksperimentiv na tvarinah». [in Ukrainian].

19. Nasibullin B. A., Gushcha S. G., Babov K. D., Trubka I. O., Oleshko O. Y., Baholdina O. I. Posibnik po vidtvorennyu eksperimental'nih modelej rozpovsjudzhzenih nozologichnih form ta ih verifikacija. Odessa. 2018:82.

20. Lojda Z, Grossrau R, Schiebler TN. Enzyme Histochemistry. A Laboratory Manual. Springer-Verlag Berlin-Heidelberg New York 1979.

21. Nakaz MOZ Ukrayiny No. 692 vid 28.09.2009 r. «Pro zatverdzhennja metodychnykh rekomendatsiy z metodiv doslidzhen' biolohichnoyi diyi pryrodnykh likuval'nykh resursiv ta preformovanykh likuval'nykh zasobiv».

22. Vody mineralni fasovani. Tekhnichni umovy: DSTU 878-93. — [Chynnyi vid 1995-01-01]. Kyiv: Derzhstandart Ukrainy, 1994. — 88 s. — (Derzhavnyi standart Ukrainy).

Робота надійшла до редакції 30.04.2020 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування.

УДК 611.018.4+(617.528+616.31):616.314-089.23(048)+611.08
DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.3976565>

I. B. Kovach, H. B. Gutarova

ВПЛИВ ЗБАГАЧЕНОЇ ТРОМБОЦИТАМИ ПЛАЗМИ НА СТАН ЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ АЛЬВЕОЛЯРНОГО ВІДРОСТКУ ТА ЕПТЕЛІЮ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ НА ФОНІ ЗАСТОСУВАННЯ НЕЗМІННОЇ ОРТОДОНТИЧНОЇ ТЕХНІКИ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТУ

Державний заклад «Дніпропетровська медична академія МОЗ
України»

Summary. Kovach I. V., Gutarova N. V. **THE EFFECT OF PLATELET RICH PLASMA ON THE STATE OF THE CIRCULATORY BED OF BONE TISSUE ALVEOLAR PROCESS AND EPITHELIUM OF THE MUCOUS MEMBRANE AGAINST THE BACKGROUND OF THE USE OF CONSTANT ORTHODONTIC TECHNIQUES IN EXPERIMENTAL CONDITIONS.** - *State institution " Dnepropetrovsk medical Academy of the Ministry of health of Ukraine»; e-mail: vesnik@ukr.net.* The epithelium of the oral mucosa and the bone tissue of the alveolar process are more susceptible to changes under the influence of long-term external factors. The use of non-removable orthodontic technique (NOT) has become the "gold standard" in the treatment of a whole complex of orthodontic pathology of the dental and maxillofacial system. The use of platelet-rich plasma (PRP-therapy) is the latest, effective, and one of the most promising treatment methods that is used in almost all branches of medicine, including dentistry. The aim of the work was to determine the effect of platelet-rich plasma on the state of the bone tissue of the alveolar process and the epithelium of the mucous membrane when