

УДК 616.36-002.576.343-57 05-12

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ, ОСНОВАННОЙ НА ПРИМЕНЕНИИ
СВЕРХМАЛЫХ ДОЗ АНТИТЕЛ К С-КОНЦЕВОМУ ФРАГМЕНТУ
БЕТА-СУБЪЕДИНИЦЫ РЕЦЕПТОРА ИНСУЛИНА
И АНТИТЕЛ К ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ NO-СИНТАЗЕ,
У БОЛЬНЫХ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ
НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА**

Омилаенко Н.В., Воробьев С.В., Нажева М.И., Демидов И.А.

*ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ,
Ростов-на-Дону, e-mail: omila13@mail.ru*

В статье представлены результаты сравнительного анализа динамики функционального состояния печени при использовании сверхмалых доз антител к С-концевому фрагменту бета-субъединицы рецептора инсулина и антител к эндотелиальной NO-синтазе, а также при стандартной терапии у 60 больных сахарным диабетом 2 типа и неалкогольной жировой болезнью печени. По влиянию на углеводный обмен существенных преимуществ назначения лекарственного средства по сравнению со стандартной терапией обнаружено не было. Установлено положительное влияние дополнительного назначения сверхмалых доз антител к С-концевому фрагменту бета-субъединицы рецептора инсулина и антител к эндотелиальной NO-синтазе к стандартной терапии на синдром инсулинорезистентности периферических тканей, снижение уровня общего холестерина. Оптимизация стандартной терапии привела к более выраженному влиянию на жировую инфильтрацию печени: наблюдались благоприятные паренхиматозные изменения в органе, объективно фиксируемые в процессе динамической эхогепатоденситометрии.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, неалкогольная жировая болезнь печени, антитела к С-концевому фрагменту бета-субъединицы рецептора инсулина, антитела к эндотелиальной NO-синтазе

**THE EFFECTIVENESS OF THERAPY BASED ON THE USE OF MIDGET
DOZES OF ANTIBODIES TO C-END FRAGMENT BETA-SUBUNIT
OF THE RECEPTOR FOR INSULIN AND ANTIBODIES TO ENDOTHELIAL
NO- SYNTHASE IN PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER
DISEASE WITH MELLITUS DIABETES TYPE 2**

Omilaenko N.V., Vorobev S.V., Nazheva M.I., Demidov I.A.

The Rostov state medical university, Rostov-on-Don, e-mail: omila13@mail.ru

The article presents the results of a comparative analysis of the dynamics of the functional status of the liver using midget doses of antibodies to C-end fragment beta-subunit of the receptor for insulin and antibodies to endothelial NO- synthase, and the standard therapy for 60 patients with diabetes mellitus type 2 and non-alcoholic fatty liver disease. The effect on carbohydrate metabolism of the drug target of significant advantages compared to standard treatment has been found. Is set to a positive effect of supplementation of midget doses of antibodies to C-end fragment beta-subunit of the receptor for insulin and antibodies to endothelial NO- synthase to the standard therapy on the insulin resistance syndrome in peripheral tissues, reducing the level of total cholesterol. Optimization of standard therapy has led to a more pronounced influence on fatty infiltration of the liver: experienced favorable changes in the lung organ, objectively measured by using live echogepatodensitometry.

Keywords: type 2 diabetes, fatty liver disease, free antibodies to C-end fragment beta-subunit of the insulin receptor, antibodies against endothelial NO- synthase

Для современного общества ожирение и сахарный диабет (СД) 2 типа представляют серьезную глобальную проблему. По данным И.И. Дедова, в России СД выявлен у 8 млн человек, или 5% всего населения, а к 2025 г. число людей, заболевших диабетом, может увеличиться до 12 млн [3]. Около 90% больных СД типа 2 имеют повышенную массу тела или ожирение [2] и, как следствие, в одной трети – жировой гепатоз [9]. При сахарном диабете недостаточность инсулина и избыток глюкозагона, инсулинорезистентность периферических тканей усиливают липолиз и ингибируют захват

глюкозы, увеличивая, таким образом, образование в жировой ткани триглицеридов. Печень активнее захватывает свободные жирные кислоты [6]. В ней усиливаются разрушение гликогена и глюконеогенез, в то же время поглощение глюкозы подавляется. При кетоацидозе липолиз усиливается. Все эти факторы при сахарном диабете приводят к развитию неалкогольной жировой болезни печени [1,4].

Совместное применение сверхмалых доз антител к С-концевому фрагменту бета-субъединицы рецептора инсулина и антител к эндотелиальной NO-синтазе за счет

синергичного влияния на чувствительность соматических клеток к инсулину позволяет добиться гипогликемического эффекта при снижении риска побочных эффектов – сердечно-сосудистых осложнений, нейропатий и нефропатий [7, 10]. В работе Bailbe D. et al. (2013) было показано благоприятное влияние многокомпонентного препарата и на липидный обмен [8], что позволяет предположить положительное воздействие на выраженность жировой инфильтрации печени. Однако в литературе отсутствуют работы, направленные на изучение эффектов дополнительного назначения сверхмалых доз антител к С-концевому фрагменту бета-субъединицы рецептора инсулина и антител к эндотелиальной NO-синтазе к стандартной терапии на печень, что и послужило основанием для проведения данного исследования.

Цель работы – оценить динамику функционального состояния печени при использовании сверхмалых доз антител к С-концевому фрагменту бета-субъединицы рецептора инсулина и антител к эндотелиальной NO-синтазе у больных сахарным диабетом 2 типа и неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП).

Материалы и методы исследования

В основу работы положены результаты комплексного клинического, инструментально-лабораторного исследования состояния печени у 60 больных сахарным диабетом 2 типа и неалкогольной жировой болезнью печени. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от организации лечения: 1 группа (n = 31) – больным назначали метформин и многокомпонентный препарат, включающий сверхмалые дозы антител к С-концевому фрагменту бета-субъединицы рецептора инсулина и антитела к эндотелиальной NO-синтазе и 2 группа (n = 29), получавшие только метформин.

Возраст пациентов колебался от 45 до 66 лет, в среднем составив $54,8 \pm 1,9$ лет. Число женщин составило 43 (71,7%), а мужчин 17 (28,3%). Активность трансаминаз в сыворотке крови, отражающих уровень цитолиза гепатоцитов, определяли кинетическим методом.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости входило в комплекс обязательных методов исследования больных СД 2 типа.

Для повышения объективности оценки экзогенности печени как основного симптома жировой инфильтрации печени была дополнительно проведена эхогепатоденситометрия по способу, разработанному и запатентованному В.С. Савельевым с соавт. [5]. Денситометрия – это метод определения степени потемнения объекта. Оценка плотности печени осуществлялась в двух зонах: зона А и зона В. Зона А находилась у передней поверхности печени, а зона В занимала место перехода диафрагмальной поверхности печени в висцеральную.

Ультразвуковой аппарат автоматически выдал на экран гистограмму в виде графика и трех

количественных показателей (T , L , M), характеризующих экзогенность выделенного объема ткани. Максимальное количество пикселей принималось за 100%, а соответствующая интенсивность, то есть «преобладающая» эхоинтенсивность зоны интереса, рассчитывалась в виде числа с индексом Level (L). Дополнительно определялось число пикселей с «преобладающей» интенсивностью Max (M) и полное число пикселей – Total (T). Коэффициенты плотности ($K_{\text{плот}}$) в каждой зоне рассчитывали как отношение произведения значения наиболее часто встречающихся пикселей в исследуемой зоне «L» и количества наиболее часто встречающихся пикселей в исследуемой зоне «M» к общему количеству пикселей в исследуемой зоне.

$$K_{\text{плот}} = (L \cdot M) / T.$$

Индекс затухания ($I_{\text{зат}}$) ультразвуковой волны вычислялся по формуле

$$I_{\text{зат}} = (1 - K_{\text{плотВ}} / K_{\text{плотА}}) \cdot 100\%.$$

При этом интегральным показателем в диагностике стеатоза печени может служить индекс затухания ультразвуковой волны, который при стеатозе печени увеличен в 1,5 раза относительно нормы ($N = 42,76 \pm 5,97$) [5].

Статистическую обработку результатов проводили с использованием методов описательной статистики с помощью программы Statistica 7.0 (StatSoft).

Результаты исследования и их обсуждение

У пациентов 1 группы за 12 недель терапии, оптимизированной дополнительным применением сверхмалых доз антител к С-концевому фрагменту бета-субъединицы рецептора инсулина и антител к эндотелиальной NO-синтазе, уровень гликозилированного гемоглобина достоверно ($p < 0,05$) снизился с $7,7 \pm 0,58$ до $6,9 \pm 0,66\%$ на 0,8% в абсолютных единицах (10,4% от исходного значения). У больных 2 группы снижение изучаемого показателя происходило с уровня $8,0 \pm 1,12$ до $7,1 \pm 0,77\%$ ($p < 0,05$). Процентное различие от исходного уровня соответствовало 11,25%. Таким образом, динамика гликозилированного гемоглобина у больных двух групп была сходной.

Новые технологии, пришедшие в диabetологию в последние десятилетия, открыли возможности долгосрочного анализа колебаний глюкозы крови у пациентов с нарушением углеводного обмена. На первом этапе оценивали усредненное в течение суток значение глюкозы крови (8-точечный анализ). Глюкозу крови определяли в течение суток 8 раз через каждые 4 часа с последующим усреднением. В результате в 1 группе через 6 и 12 нед. терапии усредненное в течение суток значение глюкозы крови снижалось с $7,7 \pm 0,63$ до $7,1 \pm 0,76$ и $6,8 \pm 0,53$ ммоль/л соответственно. Абсолютное снижение усредненного суточного

значения глюкозы крови через 6 и 12 недель терапии составило соответственно 0,6 и 0,9 ммоль/л ($p < 0,05$), а процентное снижение показателя по сравнению с исходным уровнем соответствовало 7,8 и 11,7%. Снижение усредненного в течение суток значения глюкозы крови было статистически значимым только через 12 недель терапии. Во 2 группе усредненное в течение суток значение глюкозы крови изменялось в последовательные интервалы наблюдения с $8,2 \pm 1,62$ до $7,6 \pm 1,19$ и $7,4 \pm 1,05$ ммоль/л. Достоверное различие по сравнению с исходным уровнем сформировалось через 12 недель терапии. Соответствующее абсолютное снижение показателя составило 0,6 ммоль/л ($p > 0,05$) и 0,8 ммоль/л ($p < 0,05$), процентное – 7,3% ($p > 0,05$) и 9,8% ($p < 0,05$). Такое различие в динамике изменения показателя привело к тому, что через 6 и 12 недель терапии величины глюкозы крови по 8-точечному анализу в 1 группе были достоверно ниже по сравнению со 2 группой: $7,1 \pm 0,76$ и $7,6 \pm 1,19$ ммоль/л через 6 недель и $6,8 \pm 0,53$ и $7,4 \pm 1,05$ ммоль/л соответственно в 1 и 2 группах.

Непрерывное мониторирование глюкозы при помощи системы Continuous Glucose Monitoring System (CGMS) позволило получить детальную информацию о вариабельности гликемии в течение нескольких суток и способствовало улучшению качества гликемического контроля. При непрерывном мониторировании усредненное значение глюкозы крови у больных 1 группы снижалось с $8,2 \pm 1,78$ до $7,7 \pm 1,87$ ммоль/л на 0,5 ммоль/л (6,1%) ($p > 0,05$), а во 2 группе – с $8,9 \pm 1,69$ до $8,1 \pm 2,22$ ммоль/л через 12 недель терапии на 0,8 ммоль/л (9%) ($p > 0,05$). Изменение профиля после терапии в двух группах по сравнению с исходными параметрами было недостоверным.

Таким образом, у больных СД 2 типа и НАЖБП дополнительное назначение к стандартной терапии сверхмалых доз

антител к С-концевому фрагменту бета-субъединицы рецептора инсулина и антител к эндотелиальной NO-синтазе не сопровождалось более выраженным снижением глюкозы крови.

У больных 1 группы через 12 недель терапии наблюдалось достоверное снижение индекса инсулинорезистентности НОМА-IR с $3,2 \pm 1,53$ до $2,6 \pm 1,4$ на 18,8% (абсолютное снижение 0,6) ($p < 0,05$). У пациентов 2 группы также имело место статистически значимое снижение индекса инсулинорезистентности НОМА-IR с $3,9 \pm 1,03$ до $3,4 \pm 0,91$ ($p < 0,05$). Однако выраженность снижения инсулинорезистентности периферических тканей у больных 2 группы по сравнению с 1 группой была меньше: процентное изменение составило –12,8%, абсолютное снижение – 0,5 ($p < 0,05$). Таким образом, у больных двух групп через 12 недель терапии инсулинорезистентность периферических тканей изменялась в благоприятную сторону, однако степень снижения индекса инсулинорезистентности НОМА-IR в динамике лечения была выше у больных 1 группы.

Динамика показателей липидного обмена у больных СД 2 типа и НАЖБП на фоне терапии представлена в табл. 1.

У больных СД 2 типа и НАЖБП дополнительное назначение к стандартной терапии сверхмалых доз антител к С-концевому фрагменту бета-субъединицы рецептора инсулина и антител к эндотелиальной NO-синтазе сопровождалось достоверным снижением уровня общего холестерина в крови, отсутствующее в группе сравнения при стандартной терапии. У пациентов 1 группы через 6 и 12 недель терапии происходило достоверное снижение ОХ на 12,3% ($p < 0,05$) с $5,7 \pm 0,76$ до $5 \pm 0,96$ ммоль/л. Абсолютное снижение общего холестерина через 12 нед. терапии по сравнению с исходным уровнем у больных 1 группы составило 0,7 ммоль/л.

Таблица 1

Динамика показателей липидного обмена у больных клинических групп на фоне терапии

Показатель	1 группа (n = 31)			2 группа (n = 29)		
	до лечения	6 нед.	12 нед.	до лечения	6 нед.	12 нед.
Общий холестерин, ммоль/л	$5,7 \pm 0,76$	$5,4 \pm 0,65$	$5 \pm 0,96^*$	$5,7 \pm 1,27$	$5,5 \pm 1,23$	$5,4 \pm 1,28$
ЛПВП, ммоль/л	$1,5 \pm 0,25$	$1,4 \pm 0,27$	$1,2 \pm 0,37$	$1,8 \pm 0,96$	$1,9 \pm 0,82$	$1,8 \pm 0,95$
ЛПНП, ммоль/л	$3,3 \pm 1,24$	$3,1 \pm 1,06$	$3,7 \pm 1,05$	$3,1 \pm 1,3$	$3,3 \pm 0,91$	$3,6 \pm 1,37$
Триглицериды, ммоль/л	$1,6 \pm 0,95$	$1,8 \pm 1,06$	$1,7 \pm 1$	$1,8 \pm 1,08$	$1,8 \pm 1,71$	$1,9 \pm 2,46$
Аполипопротеин В, г/л	$0,4 \pm 0,09$	$0,4 \pm 0,09$	$0,4 \pm 0,06$	$0,8 \pm 0,49$	$0,8 \pm 0,77$	$0,9 \pm 1,12$

Примечание. * – достоверные различия по сравнению с исходным уровнем при $p < 0,05$. Оценка р проведена с использованием парного критерия Вилкоксона.

Таблица 2

Динамика биохимических параметров крови у больных клинических групп на фоне терапии

Показатель	1 группа (n = 31)			2 группа (n = 29)		
	до лечения	6 нед.	12 нед.	до лечения	6 нед.	12 нед.
Общий билирубин, мкмоль/л	23,4 ± 5,97	20,9 ± 3,23	20,1 ± 3,11	20,5 ± 9,04	20,2 ± 6,68	21 ± 4,59
Прямой билирубин, мкмоль/л	17,1 ± 1,46	16,6 ± 1,06	15,1 ± 1,11	14,7 ± 0,71	14,6 ± 0,88	14,6 ± 1,44
АЛТ, Ед/л	53,7 ± 9,29	42,9 ± 9,61*	33,2 ± 10,17*	52,6 ± 22,41	44,1 ± 26,76*	35,6 ± 46,03*
АСТ, Ед/л	44,9 ± 7,9	40,1 ± 7,52*	33,4 ± 7,02*	48,8 ± 1,57	38,2 ± 22,37*	35,5 ± 15,95*

Примечание. * – достоверные различия по сравнению с исходным уровнем при $p < 0,05$. Оценка p проведена с использованием парного критерия Вилкоксона.

Динамика биохимических параметров крови у больных СД 2 типа и жировым гепатозом на фоне терапии отражена в табл. 2.

В динамике лечения у больных 1 и 2 групп отмечалось снижение активности ферментов АЛТ и АСТ по сравнению с исходными значениями. При этом по окончании лечения у пациентов 1 и 2 групп параметры, отражающие функциональное состояние печени и поджелудочной железы, колебались практически в нормальном диапазоне.

У больных 1 и 2 групп при ультразвуковом исследовании печени были выявлены признаки жировой инфильтрации печени: диффузное повышение эхогенности паренхимы на фоне плохой дифференциации сосудов органа, ослабление ультразвукового сигнала в глубоко расположенных отделах органа, гепатомегалия.

Динамика эходенситометрических показателей печени у больных 1 и 2 групп через 12 недель лечения отражена в табл. 3.

В 1 группе изменения эхогенности печени в процессе лечения были более вы-

раженными. У больных 1 группы показатели L_A и $K_{плотA}$ через 12 недель терапии достоверно снизились на 38,3% ($p < 0,05$) и 29,2% ($p < 0,05$), соответственно. Показатель M_A повысился на 33,7% ($p < 0,05$). Все остальные параметры (L_B , M_B , $K_{плотB}$) существенно не изменились. Индекс затухания после лечения снизился на 16,6% ($p < 0,05$). У пациентов 2 группы на фоне стандартной терапии показатели L_A и $K_{плотA}$ в результате лечения достоверно снизились на 28,6% ($p < 0,05$) и 12% ($p < 0,05$) соответственно. При этом M_A повысился на 12,2% ($p < 0,05$). Индекс затухания после лечения снизился на 11,5% ($p < 0,05$).

Таким образом, у больных СД 2 типа и НАЖБП был выявлен более благоприятный эффект на выраженность жировой инфильтрации печени при дополнительном назначении к бигуанидам сверхмалых доз антител к С-концевому фрагменту бета-субъединицы рецептора инсулина и антител к эндотелиальной NO-синтазе.

Таблица 3

Динамика эходенситометрических показателей печени у больных клинических групп после лечения

Показатель	1 группа (n = 31)		2 группа (n = 29)	
	до лечения	12 нед.	до лечения	12 нед.
L_A	26,1 ± 0,4	16,1 ± 0,4	25,5 ± 0,7	18,2 ± 0,9
M_A	41,3 ± 1,2	55,2 ± 0,4	42,6 ± 1,0	47,8 ± 2,0
$K_{плотA}$	2,98 ± 0,3	2,11 ± 0,4	2,74 ± 0,5	2,41 ± 0,3
L_B	12,8 ± 0,6	12,1 ± 0,4	12,2 ± 0,4	11,8 ± 0,5
M_B	27,1 ± 1,5	27,5 ± 0,4	26,4 ± 1,3	27,6 ± 1,2
$K_{плотB}$	0,95 ± 0,04	0,92 ± 0,4	0,92 ± 0,05	0,90 ± 0,03
$I_{зат}$	68,1 ± 2,3	56,8 ± 0,4	70,4 ± 2,1	62,3 ± 1,4

Примечание. * – достоверные различия по сравнению с исходным уровнем при $p < 0,05$. Оценка p проведена с использованием парного критерия Вилкоксона.

В заключение необходимо отметить, что применение сверхмалых доз антител к С-концевому фрагменту бета-субъединицы рецептора инсулина и антител к эндотелиальной NO-синтазе у больных СД 2 типа на фоне НАЖБП является новым направлением в диabetологии. Проведенное исследование показало эффективность применения препарата у больных СД 2 типа и НАЖБП. По влиянию на углеводный обмен существенных преимуществ назначения данного лекарственного средства по сравнению со стандартной терапией обнаружить не удалось. Установлено положительное влияние дополнительного назначения сверхмалых доз антител к С-концевому фрагменту бета-субъединицы рецептора инсулина и антител к эндотелиальной NO-синтазе к стандартной терапии на синдром инсулинорезистентности периферических тканей, снижение уровня общего холестерина. Кроме того, оптимизация стандартной терапии привела к более выраженному влиянию на жировую инфильтрацию печени: наблюдались благоприятные паренхиматозные изменения в органе, объективно фиксируемые в процессе динамической эхогепатоденситометрии.

Вывод

Дополнительное назначение сверхмалых доз антител к С-концевому фрагменту бета-субъединицы рецептора инсулина и антител к эндотелиальной NO-синтазе к стандартной терапии больных СД 2 типа и НАЖБП сопровождается более выраженным снижением индекса инсулинорезистентности периферических тканей, уровня общего холестерина крови, степени жировой инфильтрации печени по результатам динамической эхогепатоденситометрии.

Список литературы

1. Гаус О.В., Ахмедов В.А. Патогенетические особенности поражения органов гепатобилиарной системы у больных метаболическим синдромом // Казанский медицинский журнал. – 2014. – № 1. – С. 70–74.
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Мазурин Н.В., Огнева Н.А., Яшков Ю.И., Ильин А.В. Показатели углеводного обмена и продукция инкретинов у больных морбидным ожирением, в том числе перенесших билиопанкреатическое шунтирование // Ожирение и метаболизм. – 2014. – № 1. – С. 24–31.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В. Персонализированная терапия сахарного диабета: путь от болезни к здоровью // Терапевтический архив. – 2014. – № 10. – С. 4–9.
4. Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2014. – № 4. – С. 32–38.
5. Савельев В.С., Петухов В.А., Каралкин А.В., Кузнецов М.Р. с соавт. Способ диагностики диффузного жирового гепатоза // Патент России № 2204327. Опубл. 20.03.2000
6. Сляднева С.А., Корой П.В. Метаболический синдром и неалкогольная жировая болезнь печени // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2013. – № 4. – С. 86–87.
7. Хейфец И.А., Спасов А.А., Воронкова М.П., Дугина Ю.Л., Эпштейн О.И. Изучение гипогликемической активности субетты и росиглитазона на модели стрептозотоцинового диабета у крыс // Бюл. экспер. биол. и мед. – 2012. – Т.153. – № 1. – С. 62–64.
8. Bailbe D., Philippe E., Gorbunov E., Tarasov S., Epstein O., Portha B. The Novel Oral Drug Subetta Exerts an Antidiabetic Effect in the Diabetic Goto-Kakizaki Rat: Comparison with Rosiglitazone // Journal of Diabetes Research. – 2013. – P. 1–9. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/763125>
9. Gholam P.M., Flanebaum L., Machan J.T. et al. Non-alcoholic fatty liver disease in severely obese subjects // Am J Gastroenterol. – 2007. – Vol. 102. – P. 399–408.
10. Nicoll J., Gorbunov E.A., Tarasov S.A., Epstein O.I. Subetta treatment increases adiponectin secretion by mature human adipocytes in vitro // International Journal of Endocrinology. – 2013. – P.1–4. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/925874>.

References

1. Gaus O.V., Ahmedov V.A. *Kazanskij medicinskij zhurnal*, 2014, no.1, pp. 70–74.
2. Dedov I.I., Melnichenko G.A., Troshina E.A., Mazurina N.V., Ogneva N.A., Jashkov Ju.I., Ilbin A.V. *Ozhirenie i metabolism*, 2014, no.1, pp. 24–31.
3. Dedov I.I., Shestakova M.V. *Terapevticheskij arhiv*, 2014, no.10, pp. 4–9.
4. Drapkina O.M., Ivashkin V.T. *Rossiiskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*, 2014, no.4, pp. 32–38.
5. Savel'ev V.S., Petuhov V.A., Karalkin A.V., Kuznetsov M.R. et al. Method of diagnosis of diffuse fatty fatty hepatosis. Patent RF № 2204327, opubl. 20.03.2000.
6. Sljadnev S.A., Koroj P.V. *Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza*, 2013, no.4, pp.86–87.
7. Hejfec I.A., Spasov A.A., Voronkova M.P., Dugina Ju.L., Jepshtejn O.I. *Bjul. jeksper. biol. i med.*, 2012, no. 1, pp. 62–64.
8. Bailbe D., Philippe E., Gorbunov E., Tarasov S., Epstein O., Portha B. *Journal of Diabetes Research.*, 2013, pp. 1–9. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/763125>.
9. Gholam P.M., Flanebaum L., Machan J.T. et al. *Am J Gastroenterol.*, 2007, vol. 102, pp. 399–408.
10. Nicoll J., Gorbunov E.A., Tarasov S.A., Epstein O.I. *Journal of Endocrinology*, 2013, pp. 1–4. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/925874>.

Рецензенты:

Кастанаян А.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней № 2 с основами физиотерапии, ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону;

Воробьев Б.И., д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней № 2 с основами физиотерапии, ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону.