

Исследование лечебного воздействия вод термальных источников провинции Афьон на экспериментально индуцированную жировую дистрофию печени у мышей

Bülent Elitok¹, Ibrahim Kışlalioğlu², Yavuz Ulusoy³, Bahadır Kiliç⁴

¹ Университет Афьон Коджатеппе, г. Афьонкарахисар, Турция

² Министерство сельского и лесного хозяйства, управление сельского хозяйства провинции, г. Испарта, Турция

^{3,4} Центральный научно-исследовательский институт ветеринарного контроля, Министерство сельского и лесного хозяйства, г. Анкара, Турция

¹ ORCID: 0000-0003-3336-4479, e-mail: elitok1969@hotmail.com

³ e-mail: yavuz.ulusoy@tarim.gov.tr

⁴ e-mail: bahadir.kilinc@tarim.gov.tr

РЕЗЮМЕ

В связи с возрастающим количеством случаев развития алкогольной жировой дистрофии печени в мире актуальной задачей является разработка методов лечения этого заболевания. Из литературных данных известно, что минеральная вода из термальных источников оказывает благотворное влияние на клетки печени. В связи с этим было проведено исследование по оценке эффективности применения термальной воды из источника Süreyya I (провинция Афьонкарахисар) при лечении жировой дистрофии печени. Для эксперимента были отобраны 50 мышей-альбиносов суточного возраста со средней массой тела 29,6 г. Через шесть недель применения этилового спирта у мышей сформировалось ожирение печени. Проведенные на этом этапе исследования тканей печени, биохимический и гематологический анализы крови, а также анализ газового состава демонстрировали ухудшение всех показателей. Для доказательства эффективности применения термальной воды при лечении алкогольной жировой дистрофии печени были сформированы две группы по 25 мышей в каждой. Животных контрольной группы выпаивали водопроводной водой, а также устраивали из нее ежедневные часовые ванны. Мышей опытной группы поили термальной водой, а также купали в ней по 15 мин каждый день. Гистологические исследования и анализы крови проводили на 1, 7, 14 и 21-е сут эксперимента у 5 произвольно выбранных из каждой группы животных. На 21-е сут исследования у животных опытной группы наблюдалось достоверное ($p < 0,05$) снижение общего количества лейкоцитов, нейтрофилов, моноцитов, а также уровней аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, гамма-глутамилтрансферазы, липопротеинов низкой плотности, концентрации общего холестерина, триглицеридов. Также наблюдалось увеличение уровней эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, общего белка, альбумина и липопротеинов высокой плотности ($p < 0,05$). Положительная динамика наблюдалась также по результатам гистопатологического анализа. В то же время у животных контрольной группы ярко выраженной положительной динамики не наблюдалось. Более того, микроскопия проб печени показала продолжающийся процесс дегенерации тканей. Полученные данные позволяют сделать вывод о целесообразности применения термальной воды для лечения алкогольной жировой дистрофии печени.

Ключевые слова: бальнеотерапия, биохимия, гематология, гистопатология, жировая дистрофия печени.

Благодарность: Авторы выражают признательность Mr. Suayp Demirel за его поддержку во время исследования.

Для цитирования: Elitok Bülent, Kışlalioğlu Ibrahim, Ulusoy Yavuz, Kiliç Bahadır. Исследование лечебного воздействия вод термальных источников провинции Афьон на экспериментально индуцированную жировую дистрофию печени у мышей. *Ветеринария сегодня*. 2020; 3 (34): 228–238. DOI: 10.29326/2304-196X-2020-3-34-228-238.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для корреспонденции: Elitok Bülent, доктор наук, доцент, кафедра терапии факультета ветеринарной медицины, Университет Афьон Коджатеппе, 03200, Турция, г. Афьонкарахисар, e-mail: elitok1969@hotmail.com.

Investigation of the healing effects of Afyon Province hot spring waters on experimentally-induced fatty liver in mice

Bülent Elitok¹, Ibrahim Kışlalioğlu², Yavuz Ulusoy³, Bahadır Kiliç⁴

¹ Afyon Kocatepe University, Afyonkarahisar, Turkey

² Ministry of Agriculture and Forestry, Isparta, Turkey

^{3,4} Veterinary Control Central Research Institute, Ministry of Agriculture and Forestry, Ankara, Turkey

¹ ORCID: 0000-0003-3336-4479, e-mail: elitok1969@hotmail.com

³ e-mail: yavuz.ulusoy@tarim.gov.tr

⁴ e-mail: bahadir.kilinc@tarim.gov.tr

SUMMARY

Due the increasing number of alcoholic fatty liver disease cases in the world, the development of methods for treating this disease is an urgent task. According to different publications mineral water from hot springs has a beneficial effect on liver cells. In this regard, an investigation was performed with the aim to assess the effectiveness of hot spring water from the Süreyya I spring (Afyonkarahisar province) in treatment of fatty liver disease. 50 one-day-old albino mice with an average body weight of 29.6 g were selected for the experiment. The tests of liver tissue, biochemical and hematological blood tests, as well as blood gas tests performed at this stage, demonstrated deterioration in all parameters. To prove the effectiveness of using hot spring water in the treatment of alcoholic fatty liver disease, two groups of 25 mice each were formed. The animals of the control group were given tap water to drink, and were also bathed (daily) in it for one hour. The mice of the experimental group were given the hot spring water to drink and bathed in it for 15 minutes every day. Histological tests and blood tests were performed on day 1, 7, 14, and 21 of the experiment using five animals randomly selected from each group. On day 21 of the experiment, the animals of the experimental group demonstrated a significant ($p < 0.05$) decrease in the total number of leukocytes, neutrophils, monocytes, as well as in the levels of aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, gamma-glutamyltransferase, low-density lipoproteins, total cholesterol, triglycerides. There was also an increase in erythrocyte, hemoglobin, hematocrit, total protein, albumin and high density lipoprotein levels ($p < 0.05$). The results of histopathological analysis also demonstrated positive dynamics. At the same time, no pronounced positive dynamics was observed in animals of the control group. Moreover, microscopy of liver samples showed an ongoing process of tissue degeneration. The data obtained allow us to conclude that it is advisable to use the hot spring water for the treatment of alcoholic fatty liver disease.

Key words: balneotherapy, biochemistry, hematology, histopathology, fatty liver.

Acknowledgements: The authors acknowledge to Mr. Suayp Demirel for his supports during the study.

For citation: Elitok Bülent, Kışlalioğlu Ibrahim, Ulusoy Yavuz, Kiliç Bahadır. Investigation of the healing effects of Afyon Province hot spring waters on experimentally-induced fatty liver in mice. *Veterinary Science Today*. 2020; 3 (34): 228–238. DOI: 10.29326/2304-196X-2020-3-34-228-238.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

For correspondence: Bülent Elitok, Doctor of Science, Associate Professor, Department of Internal Medicine, Faculty of Veterinary Medicine, Afyon Kocatepe University, 03200, Turkey, Afyonkarahisar, e-mail: elitok1969@hotmail.com.

ВВЕДЕНИЕ

Накопление жира в клетках печени, превышающее 5% от общей массы печени, называется жировой дистрофией печени (ЖДП). В мире наблюдается тенденция к увеличению случаев заболевания ЖДП [1]. Одной из основных причин, наряду с генетической предрасположенностью, является чрезмерное употребление алкоголя (> 20 г/день) [2]. Алкоголь увеличивает всасывание жиров в печень из кишечника и синтез жирных кислот (липогенез) и уменьшает усвоение жирных кислот (за счет уменьшения бета-окисления жирных кислот), провоцирует накопление жира в клетках печени и в итоге вызывает алкогольную жировую дистрофию печени (АЖДП) [1, 3]. Исследования последних лет доказывают, что АЖДП может способствовать развитию гепатита, цирроза [4] и даже рака [5].

При АЖДП происходят гематологические, биохимические и гистопатологические изменения. Алкоголь усиливает транслокацию бактерий из кишечника и приводит к повышенному поглощению бактериальных липополисахаридов, которые вызывают воспаление путем активации клеток Купфера [6]. Поэтому лейкоцитоз и тромбоцитопения часто встречаются у пациентов с алкогольным стеатогепатитом [7]. Наиболее распространенной биохимической особенностью является 2–4-кратное повышение содержания трансаминаз (AST – аланинаминотрансферазы и ALT – аспартатаминотрансферазы) [8]. Важной гистопатологической особенностью у заболевших ЖДП является наличие жировых вакуолей в гепатоцитах в микроциркулярной или макровезикулярной форме, а также в их комбинации [9].

Имеются данные, что термальные ванны вносят значительный вклад в профилактику гепатита, сокращая частоту возникновения хронического гепатита и снижая портальное давление. Употребление воды из термального источника уменьшает ожирение печени, стабилизирует углеводный и липидный обмен, предотвращает развитие патологического процесса [3].

Целью данного исследования была оценка терапевтической эффективности воды из термального источника Süreyya I (внутреннее и наружное (ванны) применение), содержащей минералы и микроэлементы, при лечении АЖДП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Практическая часть работы выполнена в Центре прикладных и экспериментальных исследований животных Университета Афьон Коджатеппе в соответствии с инструкциями Комитета по этике Университета экспериментальных исследований животных Афьон Коджатеппе (AKUHADYEK) согласно отчету под номером 42-18 и была утверждена в качестве магистерской диссертации Комитетом по научно-исследовательским проектам Университета Афьон Коджатеппе (BAPK) под номером 18.SAĞ.BİL.11.

В исследовательском проекте использовали 50 мыш-ей-альбиносов суточного возраста со средней массой тела 29,6 г, которых содержали в пластиковых клетках и обеспечивали им оптимальные условия влажности и температуры. Во время исследования животные получали специализированный корм в неограниченном количестве.

Таблица 1

Прибавка в весе, самочувствие и наличие поражений до исследования, после ожирения печени и проведенного лечения животных

Table 1

Weight gain, bouyancy and presence of lesions at the stage of before study, after fatty liver disease formation and after treatment in the animals

Сроки измерения показателей по группам		Среднее значение потери/набора веса (г)	Активность животных / Формирование клинических поражений
BS (n = 50)		29,6 ^b (25,4–32,5)	Активность и аппетит (+++), поражения (–)
AFLF (n = 44)		31,6 ^a (26,3–32,1)	Активность и аппетит (+++), 2 мыши умерли, 4 мыши были оперативно обследованы, поражения (–)
AT 1-е сут	CG (n = 21)	31,5 ^a (26,3–32,0)	Активность и аппетит (+++), 1 мышь умерла, 5 мышей были оперативно обследованы, поражения (–)
	SG (n = 22)	31,70 ^a (26,4–32,1)	Активность и аппетит (+++), 5 мышей были оперативно обследованы, поражения (–)
AT 7-е сут	CG (n = 15)	31,26 ^a (26,3–31,64)	Активность и аппетит (+++), 5 мышей были оперативно обследованы, поражения (–)
	SG (n = 15)	30,02 ^b (24,2–30,4)	Активность и аппетит (+++), 1 мышь умерла, 5 мышей были оперативно обследованы, поражения (–)
AT 14-е сут	CG (n = 9)	30,64 ^{ab} (25,6–31,0)	Активность и аппетит (+++), 1 мышь умерла, 5 мышей были оперативно обследованы, поражения (–)
	SG (n = 10)	30,12 ^b (24,0–30,2)	Активность и аппетит (+++), 5 мышей были оперативно обследованы, поражения (–)
AT 21-е сут	CG (n = 4)	30,23 ^b (25,6–31,0)	Активность и аппетит (+++), 4 мыши были оперативно обследованы, поражения (–)
	SG (n = 5)	28,02 ^c (23,1–28,9)	Активность и аппетит (+++), 5 мышей были оперативно обследованы, поражения (–)

^{a-c}Значения в столбце являются статистически значимыми ($p < 0,05$).^{a-c}The values in the column are statistically significant ($p < 0,05$).

BS – до исследования (before study), AFLF – после ожирения печени (after fatty liver formation), AT – после лечения (after treatment), CG – контрольная группа (control group), SG – опытная группа (study group).

Через шесть недель после формирования алкогольной жировой дистрофии печени с использованием этилового спирта [10] животные были произвольно разделены на две группы: CG – контрольную ($n = 25$) и SG – опытную ($n = 25$), и проводили лечение в течение 21 сут. В поилки мышей контрольной группы добавляли обычную водопроводную воду, а опытной группы – свежую воду из термального источника. Животных в питье не ограничивали. Кроме того, мышей контрольной группы купали ежедневно в течение часа в водопроводной воде при температуре $(35 \pm 2)^\circ\text{C}$. Животных опытной группы купали при той же температуре в свежей воде из термального источника в течение 15 мин, после чего их промокали мягким полотенцем и аккуратно досушивали феном. Для проведения гистопатологических [11], гематологических, биохимических исследований и изучения газового состава крови на 1, 7, 14 и 21-е сут лечения у пяти произвольно выбранных из каждой группы особей брали пробы крови и ткани печени для анализа.

Свойства термальной воды. Термальный источник вулканического происхождения Süreyya I является единственным в регионе источником с содержанием диоксида углерода. Медицинский факультет Çара, от-

деление медицинской экологии, гидроклиматологии Стамбульского университета относят его к классу термоминеральных вод, содержащих гидрокарбонат натрия, углекислый газ, фтор и кремний. Минерализация воды, согласно отчету санитарно-гигиенической лаборатории, составляет 4046,8 мг/л. Хотя это и не указано, вода источника также относится к классу кальциевой воды, поскольку содержание кальция составляет > 150 мг/л.

При проведении *клинических исследований* учитывали следующие параметры: вес тела (Т), активность, потребление корма и воды, наличие поражений, температура тела, частота сердечных сокращений (Р) и частота дыхания (R) животных.

Гематологические исследования. С использованием коммерческих тест-наборов и гематологического анализатора Chemray Brand определяли такие гематологические показатели, как количество эритроцитов (RBC), общее количество лейкоцитов (WBC), гематокрит (HCT), гемоглобин (HB), средний объем эритроцитов (MCV), концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC), содержание лимфоцитов (LYM), нейтрофилов (NEUT), эозинофилов (EOS), моноцитов (MON) и базофилов (BAS).

Биохимические исследования крови. Аланинаминотрансферазу (ALT), аспаратаминотрансферазу (AST), общий белок (TP), альбумин (ALB), мочевины (UREA), глюкозу (GLU), триглицериды (TRIG), общий холестерин (TCOL), липопротеины высокой плотности (HDL), липопротеины низкой плотности (LDL) и магний (Mg) измеряли с использованием биохимического анализатора Cobas Integra 400 Plus Roche (Roche Diagnostics GmbH, Германия).

Анализ газового состава крови. После взятия образцов крови в пластиковые шприцы с гепарином (500 ME приготовленного заранее жидкого препарата на 1 мл крови) проводились измерения pH, парциального давления углекислого газа ($p\text{CO}_2$), общей концентрации углекислого газа (TCO_2), избытка оснований (BE), бикарбоната (HCO_3^-) хлора (Cl), натрия (Na^+), калия (K^+), кальция (Ca^{2+}) с использованием портативного анализатора газов крови (прибор для измерения газов крови Edan i15) и коммерческих картриджей.

Гистопатологические исследования. Отбор проб производили под анестезией с использованием ксилазина (10 мг/кг) и кетамина (100 мг/кг). Ткани печени отбирали интракардиальным методом [11] с интервалом в одну неделю от 5 животных, случайно выбранных из обеих групп. Образцы были отправлены в лабораторию в 10%-м формалине, исследования проводились специалистами лаборатории патологии Центрального научно-исследовательского института ветеринарного контроля Министерства сельского и лесного хозяйства.

Статистический анализ результатов по группам проводился по методу ANOVA. Тест Дункана использовался для определения значимости внутригрупповых различий в опытной группе. Статистический анализ проводился с использованием программного обес-

печения SPSS Statistics 18.1 (IBM, США, совместимого с Windows). Данные были выражены как среднее значение $\pm$ стандартная ошибка и считались значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В данном исследовании пол лабораторных животных не учитывался.

Клинические исследования животных

Данные клинических исследований животных приведены в таблицах 1 и 2.

Из таблицы 1 видно, что в начале лечения средние значения массы тела мышей контрольной группы составляли 31,5 г (минимум – 26,3, максимум – 32,0), мышей опытной группы – 31,7 г (минимум – 26,4, максимум – 32,1), что не составляет статистической разницы ($p > 0,05$). При измерениях массы тела на 21-е сут исследования было установлено, что средние значения у животных опытной группы были менее статистически значимыми, чем в контрольной группе ($p < 0,05$).

Анализируя данные, приведенные в таблице 2, можно отметить, что на протяжении всего периода исследований температура тела животных обеих групп оставалась в пределах нормы. При этом показатели частоты пульса и дыхания после проведенного лечения ожирения печени значительно различались и были выше у животных контрольной группы ($p < 0,05$).

Гематологические исследования

Результаты гематологических исследований животных контрольной и опытной групп представлены в таблице 3.

Согласно таблице 3, после формирования ожирения печени уровни WBC, NOTR, MON, MCV, MCH значительно увеличались ($p < 0,05$), тогда как уровни RBC, HB, HCT,

Таблица 2
Статистическое сравнение температуры тела, частоты пульса и частоты дыхания

Table 2
Statistical comparison of body temperature, pulse frequency and respiratory rate

Сроки измерения показателей по группам		Показатели ($\bar{X} \pm \text{SD}$)		
		T ($^{\circ}\text{C}$)	P (ударов/мин)	R (частота/мин)
BS ($n = 50$)		$37,20 \pm 0,14$	$341,44 \pm 45,10^f$	$126,30 \pm 20,00^e$
AFLF ($n = 44$)		$37,40 \pm 0,18$	$432,28 \pm 65,30^a$	$240,14 \pm 35,00^a$
АТ 1-е сут	CG ($n = 21$)	$37,40 \pm 0,10$	$413,04 \pm 53,40^b$	$238,28 \pm 33,10^a$
	SG ($n = 22$)	$37,30 \pm 0,12$	$392,05 \pm 47,10^c$	$221,24 \pm 32,00^b$
АТ 7-е сут	CG ($n = 15$)	$37,30 \pm 0,00$	$402,12 \pm 45,30^{bc}$	$229,00 \pm 25,00^{ab}$
	SG ($n = 15$)	$37,10 \pm 0,00$	$376,18 \pm 38,20^d$	$178,10 \pm 24,10^c$
АТ 14-е сут	CG ($n = 9$)	$37,20 \pm 0,20$	$398,47 \pm 32,00^{bc}$	$180,34 \pm 24,00^c$
	SG ($n = 10$)	$37,10 \pm 0,10$	$360,40 \pm 28,40^e$	$145,18 \pm 20,00^d$
АТ 21-е сут	CG ($n = 4$)	$37,20 \pm 0,12$	$374,10 \pm 35,20^d$	$150,30 \pm 22,00^d$
	SG ($n = 5$)	$37,00 \pm 0,14$	$337,18 \pm 24,30^f$	$130,34 \pm 16,10^e$

^{a-f}Значения в столбце являются статистически значимыми ($p < 0,05$).

^{a-f}The values in the column are statistically significant ($p < 0,05$).

BS – до исследования (before study), AFLF – после ожирения печени (after fatty liver formation), АТ – после лечения (after treatment), CG – контрольная группа (control group), SG – опытная группа (study group).

Таблица 3
Результаты гематологических исследований крови животных
Table 3
Results of hematology blood tests

Сроки измерения показателей по группам		Показатели (X ± SD)												
		WBC (10 ⁹ /mm ³)	RBC (10 ⁶ /mm ³)	HB (g/dl)	HCT (%)	PLT (10 ³ /mm ³)	MCV (fl)	MCH (pg)	MCHC (g/dl)	LVM (%)	NEUT (%)	EOS (%)	MON (%)	BAS (%)
BS (n = 50)		8,30 ± 1,40 ^f	7,93 ± 1,16 ^a	13,42 ± 1,24 ^a	43,23 ± 1,24 ^a	284,90 ± 35,24 ^a	53,48 ± 0,26 ^f	16,48 ± 3,06 ^f	31,18 ± 2,03 ^a	61,42 ± 5,20 ^a	33,30 ± 3,20 ^f	2,10 ± 1,00	3,40 ± 0,20 ^d	NS
AFLF (n = 44)		15,40 ± 3,20 ^a	4,48 ± 0,43 ^d	8,27 ± 3,43 ^d	32,48 ± 3,22 ^{df}	186,24 ± 32,08 ^e	72,21 ± 5,14 ^a	18,21 ± 6,11 ^a	25,41 ± 3,12 ^d	47,68 ± 6,40 ^f	45,20 ± 4,10 ^a	2,14 ± 0,10	6,30 ± 1,60 ^a	NS
AT 1-е сут	CG (n = 21)	15,28 ± 3,10 ^a	4,62 ± 0,64 ^d	8,26 ± 2,05 ^d	31,98 ± 3,06 ^f	184,38 ± 47,86 ^e	68,36 ± 4,04 ^b	17,87 ± 4,23 ^b	25,56 ± 3,11 ^d	48,26 ± 5,30 ^{ef}	45,10 ± 4,30 ^a	2,23 ± 0,12	5,20 ± 1,23 ^b	NS
	SG (n = 22)	14,06 ± 2,30 ^{bc}	5,83 ± 0,57 ^c	9,54 ± 2,28 ^c	33,46 ± 2,68 ^e	198,12 ± 55,46 ^{de}	57,14 ± 4,08	16,15 ± 3,22 ^c	28,51 ± 3,24 ^c	52,18 ± 4,40 ^d	42,20 ± 3,60 ^b	2,16 ± 0,04	4,10 ± 1,22 ^c	NS
AT 7-е сут	CG (n = 15)	14,40 ± 2,34 ^b	5,38 ± 1,10 ^c	8,90 ± 2,11 ^d	32,88 ± 2,27 ^e	186,27 ± 38,22 ^e	61,03 ± 4,28 ^c	16,37 ± 2,11 ^c	27,12 ± 2,23 ^c	49,27 ± 5,10 ^e	44,40 ± 3,00 ^a	2,16 ± 0,20	5,00 ± 1,32 ^b	NS
	SG (n = 15)	13,34 ± 2,16 ^c	6,80 ± 1,24 ^b	10,38 ± 2,00 ^{bc}	37,40 ± 2,06 ^c	214,45 ± 33,26 ^c	55,23 ± 3,32 ^e	15,32 ± 2,08 ^d	27,70 ± 2,03 ^c	55,18 ± 4,34 ^c	40,20 ± 2,30 ^c	2,40 ± 1,40	3,04 ± 1,20 ^d	NS
AT 14-е сут	CG (n = 9)	13,40 ± 2,04 ^c	5,79 ± 1,23 ^c	9,41 ± 2,08 ^c	33,29 ± 2,08 ^e	196,02 ± 27,62 ^{de}	57,22 ± 3,20 ^d	16,21 ± 1,24 ^c	28,04 ± 1,16 ^c	51,24 ± 4,10 ^d	42,50 ± 2,18 ^b	2,18 ± 0,06	5,69 ± 1,42 ^{ab}	NS
	SG (n = 10)	10,28 ± 1,54 ^e	7,86 ± 1,02 ^a	11,27 ± 1,68 ^b	40,16 ± 1,43 ^b	248,27 ± 28,48 ^b	51,23 ± 2,35 ^f	14,25 ± 1,00 ^e	28,14 ± 0,68 ^c	57,04 ± 3,28 ^b	36,28 ± 2,00 ^e	2,15 ± 0,00	4,03 ± 0,50 ^c	NS
AT 21-е сут	CG (n = 4)	12,04 ± 2,18 ^d	6,23 ± 1,16 ^b	9,87 ± 1,24	35,87 ± 1,66 ^d	201,26 ± 24,32 ^d	57,52 ± 2,22 ^d	15,60 ± 0,55 ^d	27,43 ± 0,55 ^c	54,16 ± 4,24 ^c	38,14 ± 2,10 ^d	2,16 ± 0,00	5,10 ± 0,40 ^b	NS
	SG (n = 5)	9,02 ± 1,23 ^f	7,98 ± 1,18 ^a	12,98 ± 1,18 ^a	43,07 ± 1,18 ^a	279,84 ± 21,16 ^a	53,86 ± 1,16 ^a	16,21 ± 0,43 ^c	30,04 ± 0,38 ^b	61,80 ± 2,40 ^a	33,12 ± 1,60 ^f	2,10 ± 0,20	3,28 ± 0,30 ^d	NS

^{a-f} Значения в столбце являются статистически значимыми ($p < 0,05$).

^{a-f} The values in the column are statistically significant ($p < 0,05$).

BS – до исследования (before study), AFLF – после ожирения печени (after fatty liver formation), AT – после лечения (after treatment),

CG – контрольная группа (control group), SG – опытная группа (study group), NS – не значимо (non-significant).

WBC – лейкоциты (white blood cells), RBC – эритроциты (red blood cells), HB – гемоглобин (hemoglobin), HCT – гематокрит (hematocrit),

PLT – тромбоциты (platelets), MCV – средний объем эритроцитов (mean corpuscular volume),

MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците (mean corpuscular hemoglobin),

MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроците (mean corpuscular hemoglobin concentration),

LVM – лимфоциты (lymphocyte), NEUT – нейтрофилы (neutrophils), EOS – эозинофилы (eosinophils), MON – моноциты (monocyte),

BAS – базофилы (basophils).

Таблица 4
Результаты биохимических исследований крови животных

Table 4
Blood biochemical findings of the animals

Сроки измерения показателей по группам		Показатели (X ± SD)													
		AST (IU/L)	ALT (IU/L)	GGT (IU/L)	TP (g/dl)	ALB (g/dl)	GLU (g/dl)	Mg (mmol/L)	TLPD (mg/dl)	TCHOL (mg/dl)	HDL (mg/dl)	LDL (mg/dl)	TRIG (mg/dl)	CREA (mg/dl)	UREA (mg/dl)
1-е с/г	BS (n = 50)	94,62 ± 4,24	58,68 ± 6,18 ^f	3,55 ± 0,14 ^e	55,74 ± 6,18 ^a	34,14 ± 0,48 ^a	1,68 ± 0,12 ^a	1,63 ± 0,18 ^a	218,44 ± 23,28 ^e	88,71 ± 8,04 ^f	42,82 ± 6,40 ^a	68,24 ± 17,32 ^e	95,12 ± 15,1 ^e	0,58 ± 0,05 ^f	8,65 ± 3,18 ^e
	AFLF (n = 44)	248,74 ± 16,14 ^a	165,84 ± 14,23 ^a	8,68 ± 2,13 ^a	36,04 ± 5,32 ^{de}	22,02 ± 0,54 ^b	0,89 ± 0,24 ^e	0,64 ± 0,04 ^d	459,48 ± 45,26 ^a	176,18 ± 46,12 ^a	23,28 ± 9,23 ^e	136,28 ± 23,44 ^a	207,25 ± 34,12 ^a	3,64 ± 1,05 ^a	15,42 ± 6,27 ^a
	CG (n = 21)	243,12 ± 14,27 ^a	167,49 ± 15,16 ^f	8,45 ± 0,54 ^b	35,42 ± 6,04 ^e	23,32 ± 0,48 ^f	0,90 ± 0,20 ^e	0,65 ± 0,16 ^d	458,21 ± 47,14 ^a	174,24 ± 48,13 ^a	23,31 ± 8,65 ^e	135,45 ± 25,16 ^f	206,43 ± 35,21 ^a	3,63 ± 1,12 ^a	15,32 ± 7,12 ^a
	SG (n = 22)	242,26 ± 16,23 ^a	162,47 ± 16,32 ^a	8,32 ± 0,47 ^a	37,10 ± 7,23 ^d	24,04 ± 0,46 ^{ef}	0,91 ± 0,19 ^e	0,68 ± 0,22 ^d	456,03 ± 48,18 ^a	173,45 ± 45,71 ^a	24,12 ± 9,27 ^e	134,12 ± 23,04 ^a	203,18 ± 37,14 ^a	3,62 ± 1,16 ^a	15,04 ± 6,45 ^a
7-е с/г	CG (n = 15)	222,18 ± 14,43 ^b	151,48 ± 14,30 ^b	8,18 ± 0,36 ^a	38,18 ± 5,44 ^{cd}	25,18 ± 0,43 ^e	0,94 ± 0,18 ^e	0,73 ± 0,12 ^d	432,27 ± 35,86 ^b	167,16 ± 38,27 ^{ab}	25,16 ± 12,21 ^e	130,28 ± 21,25 ^{ab}	202,28 ± 25,34 ^a	3,54 ± 1,04 ^a	14,03 ± 4,16 ^b
	SG (n = 15)	187,74 ± 15,65 ^d	132,61 ± 13,26 ^c	7,44 ± 0,28 ^b	41,32 ± 4,66 ^c	28,15 ± 0,34 ^{cd}	1,28 ± 0,14 ^c	0,92 ± 0,04 ^{bc}	345,27 ± 27,21 ^d	122,05 ± 27,34 ^d	35,48 ± 11,51 ^c	112,31 ± 15,14 ^c	178,27 ± 18,23 ^b	2,14 ± 0,64 ^c	11,21 ± 3,09 ^d
14-е с/г	CG (n = 9)	204,18 ± 12,32 ^c	141,74 ± 14,25 ^{bc}	7,69 ± 0,24 ^b	39,23 ± 5,45 ^{cd}	27,64 ± 0,33 ^d	1,02 ± 0,16 ^d	0,86 ± 0,03 ^c	416,25 ± 31,14 ^c	160,21 ± 28,12 ^b	27,28 ± 10,21 ^{de}	126,05 ± 14,48 ^b	184,24 ± 19,40 ^{ab}	2,72 ± 1,02 ^b	12,36 ± 3,07 ^c
	SG (n = 10)	161,28 ± 11,43 ^f	106,43 ± 9,46 ^e	5,03 ± 0,12 ^d	47,08 ± 3,46 ^b	31,82 ± 0,35 ^b	1,48 ± 0,13 ^b	1,20 ± 0,04 ^b	276,28 ± 22,21 ^e	106,12 ± 11,22 ^e	40,14 ± 7,22 ^b	83,26 ± 7,41 ^d	130,34 ± 12,22 ^d	0,96 ± 0,27 ^e	9,01 ± 1,16 ^e
21-е с/г	CG (n = 4)	183,78 ± 10,44 ^e	129,75 ± 8,55 ^d	6,65 ± 0,11 ^c	42,21 ± 4,33 ^c	29,18 ± 0,26 ^c	1,06 ± 0,09 ^d	0,92 ± 0,03 ^{bc}	398,00 ± 13,15 ^c	144,21 ± 12,23 ^c	30,16 ± 8,13 ^d	108,07 ± 8,10 ^c	158,21 ± 13,11 ^c	1,48 ± 0,15 ^d	11,27 ± 1,20 ^d
	SG (n = 5)	114,76 ± 9,20 ^b	62,48 ± 5,42 ^f	3,88 ± 0,07 ^e	55,19 ± 2,24 ^a	33,18 ± 0,17 ^{ab}	1,69 ± 0,05 ^a	1,64 ± 0,01 ^a	203,28 ± 11,23 ^e	87,18 ± 5,03 ^f	43,02 ± 5,14 ^a	67,32 ± 6,13 ^e	101,20 ± 9,20 ^e	0,60 ± 0,04 ^f	8,42 ± 0,22 ^e

^{a-g} Значения в столбце являются статистически значимыми ($p < 0,05$).

^{a-g} The values in the column are statistically significant ($p < 0,05$).

BS – до исследования (before study), AFLF – после ожирения печени (after fatty liver formation), AT – после лечения (after treatment), CG – контрольная группа (control group), SG – опытная группа (study group).

AST – аспартатаминотрансфераза (aspartate transaminase), ALT – аланинаминотрансфераза (alanine aminotransferase),

GGT – гамма-глутамилтрансфераза (gamma-glutamyl transferase), TP – общий белок (total protein), ALB – альбумин (albumin), GLU – глюкоза (glucose),

Mg – магний (magnesium), TLPD – общие липиды (total lipids), TCHOL – общий холестерин (total cholesterol),

HDL – липопротеины высокой плотности (high-density lipoproteins), LDL – липопротеины низкой плотности (low density lipoprotein),

TRIG – триглицериды (triglycerides), CREA – креатинин (creatinine), UREA – мочевины.

Таблица 5
Результаты исследования газового состава крови

Table 5
Blood gases findings of the animals

Сроки измерения показателей по группам		Показатели (X ± SD)										
		pH	pCO ₂ (mmHg)	HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	BE (mEq/L)	TCO ₂ (mmol/L)	LACT (mmol/L)	K ⁺ (mmol/L)	Na ⁺ (mmol/L)	Cl ⁻ (mmol/L)	Ca ²⁺ (mmol/L)	
BS (n = 50)	AFLF (n = 44)	7,35 ± 0,02 ^a	43,18 ± 0,32 ^a	23,54 ± 0,36 ^a	-2,0 ± 0,02 ^a	15,32 ± 0,44 ^a	4,45 ± 0,58 ^{cd}	8,48 ± 1,05 ^a	157,40 ± 1,42 ^e	113,29 ± 1,35 ^b	10,31 ± 1,33 ^a	
		7,24 ± 0,03 ^f	35,64 ± 1,33 ^e	14,86 ± 0,26 ^g	-11,4 ± 0,04 ^f	12,27 ± 2,30 ^f	6,68 ± 1,27 ^a	5,34 ± 1,26 ^d	243,70 ± 12,18 ^a	187,30 ± 9,20 ^a	6,28 ± 1,32 ^c	
AT 1-е сут	CG (n = 21)	7,24 ± 0,03 ^f	35,19 ± 1,50 ^e	14,64 ± 0,50 ^g	-11,6 ± 0,04 ^f	12,05 ± 2,22 ^f	6,60 ± 1,23 ^a	5,19 ± 1,27 ^d	234,28 ± 11,20 ^a	183,32 ± 9,22 ^a	6,43 ± 1,04 ^c	
	SG (n = 22)	7,27 ± 0,02 ^e	33,62 ± 1,34 ^e	14,94 ± 0,38 ^f	-10,6 ± 0,03 ^e	11,61 ± 1,40 ^e	5,88 ± 1,41 ^b	5,12 ± 1,16 ^d	202,27 ± 7,14 ^b	171,40 ± 5,30 ^b	7,28 ± 0,64 ^d	
AT 7-е сут	CG (n = 15)	7,26 ± 0,01 ^e	34,19 ± 1,45 ^d	14,13 ± 0,30 ^b	-10,8 ± 0,03 ^e	11,70 ± 1,35 ^a	6,18 ± 1,40 ^b	5,23 ± 1,02 ^d	217,26 ± 5,40 ^{ab}	166,18 ± 6,23 ^c	7,01 ± 0,55 ^b	
	SG (n = 15)	7,35 ± 0,02 ^{cd}	38,65 ± 1,31 ^c	14,85 ± 0,27 ^c	-10,8 ± 0,03 ^c	12,08 ± 0,34 ^c	4,94 ± 0,52 ^c	6,46 ± 0,78 ^c	174,32 ± 4,13 ^c	139,18 ± 3,42 ^d	9,27 ± 0,36 ^b	
AT 14-е сут	CG (n = 9)	7,30 ± 0,02 ^d	35,24 ± 1,38 ^{cd}	20,63 ± 0,20 ^e	-4,2 ± 0,01 ^d	12,62 ± 0,28 ^d	5,86 ± 0,78 ^b	5,88 ± 0,64 ^{cd}	204,24 ± 4,10 ^{bb}	145,20 ± 3,36 ^e	8,45 ± 0,43 ^c	
	SG (n = 10)	7,38 ± 0,02 ^b	41,07 ± 0,33 ^b	23,52 ± 0,22 ^b	-1,2 ± 0,01 ^b	14,70 ± 0,26 ^b	4,67 ± 0,28 ^c	7,38 ± 0,45 ^b	158,22 ± 2,46 ^d	123,28 ± 1,60 ^b	10,12 ± 0,26 ^a	
AT 21-е сут	CG (n = 4)	7,32 ± 0,01 ^d	36,19 ± 0,37 ^c	18,02 ± 0,10 ^d	-7,1 ± 0,02 ^d	12,66 ± 0,21 ^c	5,15 ± 0,36 ^{ac}	6,78 ± 0,36 ^c	179,21 ± 2,76 ^c	134,26 ± 0,43 ^f	9,02 ± 0,17 ^b	
	SG (n = 5)	7,42 ± 0,01 ^a	43,82 ± 0,03 ^a	27,51 ± 0,12 ^a	-3,1 ± 0,01 ^a	16,01 ± 0,12 ^a	4,12 ± 0,18 ^d	8,68 ± 0,19 ^a	152,27 ± 2,33 ^d	111,28 ± 0,31 ^h	10,89 ± 0,14 ^a	

^{a-h} Значения в столбце являются статистически значимыми ($p < 0,05$).

^{a-h} The values in the column are statistically significant ($p < 0,05$).

BS – до исследования (before study), AFLF – после ожирения печени (after fatty liver formation),

AT – после лечения (after treatment), CG – контрольная группа (control group), SG – опытная группа (study group).

pH – концентрация ионов водорода (hydrogen ion concentration), pCO₂ – парциальное давление углекислого газа (CO₂ partial pressure),

HCO₃⁻ – бикарбонат (bicarbonate), BE – сдвиг буферных оснований (base excess), TCO₂ – общая концентрация углекислого газа (total CO₂),

LACT – лактат (lactate), K⁺ – калий (potassium), Na⁺ – натрий (sodium), Cl⁻ – хлор (chlorine), Ca²⁺ – кальций (calcium).

LYM, PLT и MCHC в значительной степени снизились ($p < 0,05$). После лечения средние значения WBC, NOTR, MON, MCV и MCH в крови животных опытной группы были ниже по сравнению с животными контрольной группы ($p < 0,05$), а показатели RBC, HB, HCT, LYM и PLT были выше ($p < 0,05$).

Биохимические исследования крови

Средние результаты биохимического анализа крови показаны в таблице 4. Из представленных в ней результатов видно, что после формирования ожирения печени уровни AST, ALT, GGT, UREA, CREA, TCHOL, TRIG и LDL значительно увеличились ($p < 0,05$), а уровни TP, ALB, HDL, GLU и Mg значительно снизились ($p < 0,05$). На 21-е сут лечения TP, ALB, HDL, GLU и Mg повысились, а уровни AST, ALT, GGT, UREA, CREA, TCHOL, TRIG и LDL снизились в обеих группах. Следует отметить, что изменения у животных опытной группы были статистически значимыми ($p < 0,05$) по сравнению с животными контрольной группы.

Исследования газового состава крови

Статистическое сравнение исследований газового состава крови представлено в таблице 5.

При анализе полученных результатов было отмечено, что pH, pCO_2 , BE, HCO_3^- , Ca^{2+} , TCO_2 и K^+ снизились после развития ожирения печени, в то время как уровни LACT, Na^+ и Cl^- увеличились. Установлено, что при лечении водой из термального источника животные восстанавливались быстрее по сравнению с животными контрольной группы.

Результаты гистопатологических исследований

При проведении гистопатологических исследований после применения этилового спирта были обнаружены признаки жировой дистрофии печени: внутрицитоплазматическое, микровезикулярное накопление жира, а в некоторых случаях макро- и микроваскулярные поражения. Иногда наблюдали интенсивную паренхиматозную дегенерацию и некроз с образованием жировых отложений (рис. 1).

В последний день эксперимента было обнаружено, что образование жировых включений продолжалось у животных контрольной группы, получавших водопроводную воду (рис. 2). У животных, которых лечили водой из термального источника, наблюдалось уменьшение признаков дистрофии печени (рис. 3). Срезы и фотографии по каждому измерению архивировались.

ОБСУЖДЕНИЕ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что средняя масса тела мышей (31,6 г) после применения этилового спирта была выше по сравнению со средней массой тела (29,6 г) до начала испытания. На 21-е сут эксперимента среднее значение массы тела животных контрольной группы (30,23 г) было выше, чем среднее значение у животных из опытной группы (28,02 г). Этот результат подтверждается другими исследованиями [3], в которых сообщается, что этиловый спирт вызывает увеличение массы тела, формируя ожирение печени, и что применение воды из термальных источников приводит к нормализации веса за счет сжигания жиров и уменьшения их транспорта из кишечника. Установлено, что увеличение таких показателей, как частота дыхания и сердечных сокращений, было статистически значимым ($p < 0,05$) у животных с признаками ожирения

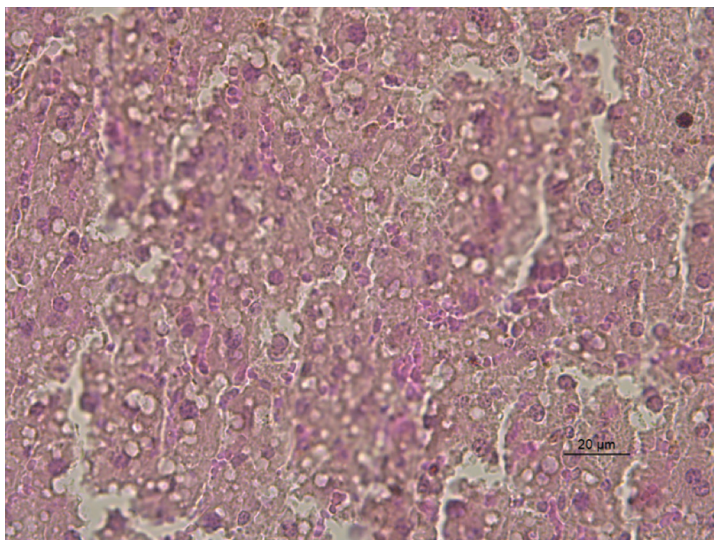


Рис. 1. Поражение печени у мышей после применения этилового спирта (увеличение 10х–40х)

Fig. 1. Formation of fatty liver in mice treated with ethyl alcohol (10х–40х)

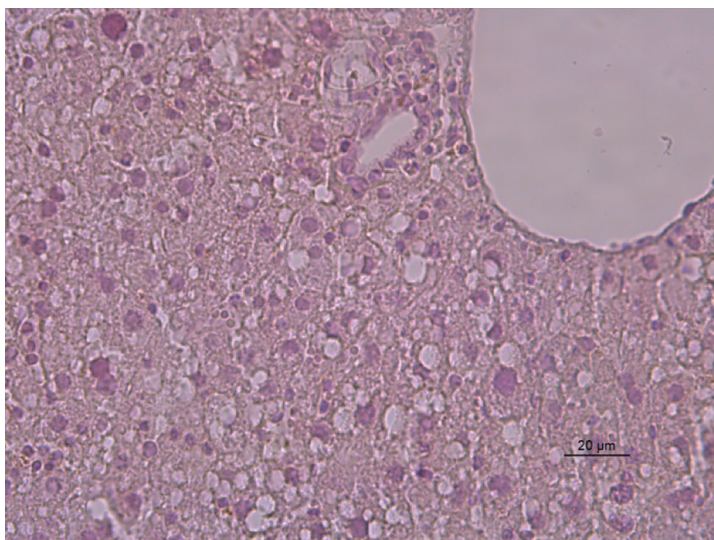


Рис. 2. Паренхиматозная дегенерация печени на 21-е сут у животных контрольной группы (увеличение 10х–40х)

Fig. 2. Ongoing parenchymal degeneration and fattening at the end of day 21 in control animals (10х–40х)

печени, что согласуется с данными литературных источников [10].

Наблюдалось, что показатели WBC и LYM, которые первоначально были высокими, снизились у животных опытной группы. Установлено, что полученные результаты согласуются с проведенными ранее исследованиями [12], которые указывают на то, что воды из термальных источников оказывают иммуносупрессивное действие и что количество Т-лимфоцитов в крови значительно снижается при использовании гипертермальных ванн, а гипертермальные воды, в свою очередь, стимулируют выработку адренокортикотропного гормона (АКТГ) и кортизола, которые становятся причиной Т-лимфоцитопении и эозинопении.

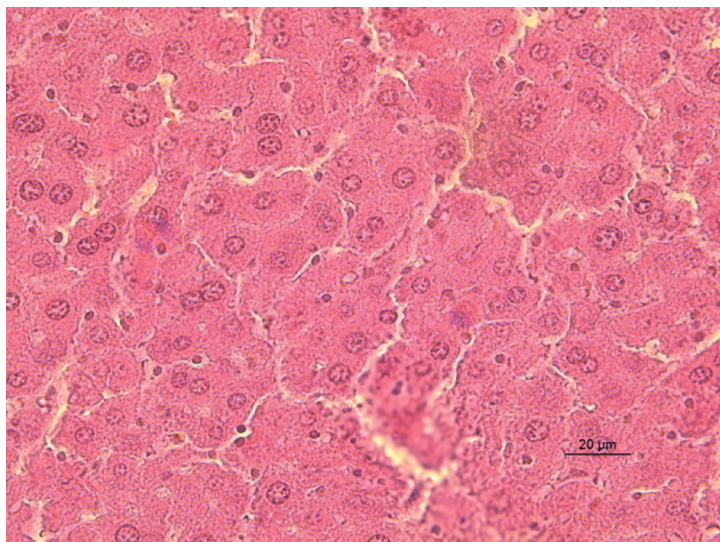


Рис. 3. Внешний вид печени у мышей, получавших воду из термального источника Süreyya I, на 21-е сут исследования (увеличение 10х–40х)

Fig. 3. Normal liver appearance in mice treated with Süreyya I hot spring water at the end of day 21 (10х–40х)

Сообщалось, что хроническое употребление алкоголя приводит к повышению уровня MCV и WBC при снижении уровня PLT [13], эти показатели возвращаются к нормальному уровню после прекращения употребления алкоголя [14]. Полученные при проведении эксперимента данные согласуются с информацией из литературных источников: в последний день исследования были получены более высокие показатели уровней MCV, WBC и более низкие PLT по сравнению с первым днем эксперимента и животными контрольной группы.

По данным В. Hock et al., увеличение MCV является важным биомаркером хронической алкогольной зависимости [15]. Повышение уровней этого показателя сигнализирует о воспалении, приводящем к дефициту магния, активации лейкоцитов и макрофагов, а также избыточной продукции свободных радикалов [16]. Считается, что магний способствует нормализации уровня лейкоцитов и эритроцитов, проявляя противовоспалительный эффект. Поскольку вода из термального источника Süreyya I, используемая в нашем исследовании, богата магнием, в эксперименте наблюдали нормализацию этих показателей.

В процессе эксперимента у животных с ожирением печени уровни TRIG, LDL, TCHOL были значительно увеличены, уровни холестерина HDL – снижены, однако в процессе лечения водой из термального источника у животных опытной группы липидный профиль постепенно повышался и достигал нормального уровня в последнюю неделю. Эти результаты согласуются с данными других исследований [17], в которых сообщается, что применение минеральной воды в экстренных случаях или на регулярной основе оказывает стойкое действие на липидный профиль крови. Это подтверждают С. L. Hsu et al. [18], сообщившие, что термальные воды, богатые минералами, снижали уровень TCHOL за счет увеличения выделения холестерина и желчи с калом.

Эффективное воздействие минеральных вод на ожирение достигается благодаря механизму стимуляции митохондриального биогенеза и содержания в них Mg и Ca, нормализующих липидный обмен [19]. Магний снижает накопление липидов и способствует экскреции избыточного холестерина [20]. Y. Kishimoto et al. указали, что употребление магния также ингибирует всасывание жира в кишечнике и может улучшить постпрандиальную гиперлипидемию у здоровых людей [21]. М. Kimura et al. показали, что минеральная вода, содержащая 600 и 1000 ppm (млн⁻¹) магния, может снизить уровень холестерина на 18 и 15% соответственно [22]. Также сообщалось, что богатая магнием вода уменьшает перекисное окисление липидов за счет увеличения печеночной активации липопротеиновых рецепторов низкой плотности и активации гена холестерин-7α-гидроксилазы (CYP7A1), которые играют важную роль в катаболизме холестерина, что приводит к снижению уровня TCHOL и LDL [23]. Тем не менее имеются опубликованные данные о том, что богатые магнием минеральные воды лечат ожирение печени, ингибируя синтез холестерина и жирных кислот путем повышения уровня AMP-активированной протеинкиназы [24].

Кальций в рационе предотвращает накопление липидов в адипоцитах, усиливает липолиз и таким образом значительно ускоряет потерю веса. Также было показано, что кальцитриолы, высвобождаемые в результате низкокальциевой диеты, стимулируют приток кальция в адипоциты человека и таким образом способствует ожирению [25]. Однако, по сообщению N. Nani et al., снижению жира способствуют и другие элементы [26]. Гидрокарбонат HCO_3^- является одним из ведущих в данной группе, имеются сообщения, что вода с высоким содержанием ионов HCO_3^- снижает общий холестерин и LDL [17]. Вода из термального источника Süreyya I, используемая для лечебных целей, входит в класс бикарбонатных термальных вод и имеет высокую концентрацию HCO_3^- , а также высокий уровень содержания Mg и Ca. Самый высокий уровень HCO_3^- в проведенном исследовании наблюдали у животных опытной группы, также у мышей этой группы наблюдали самые низкие уровни TCHOL, LDL и TRIG. Сообщалось, что хлорсодержащая бикарбонатная вода стимулирует выведение желчных кислот и снижает концентрацию TRIG в кишечнике [27].

Установлено, что после формирования АЖДП уровни AST, ALT, GGT, UREA и CREA были высокими, а TP, ALB, GLU, HDL – низкими. На протяжении всего эксперимента у животных, получавших воду из термального источника Süreyya I, наблюдалась постоянная положительная динамика по этим показателям по сравнению с животными из контрольной группы. Аналогичные результаты были изложены в исследовании С. Pereira et al., сообщавшем, что повышенные уровни AST, ALT, GGT, UREA, CREA снижались у мышей с метаболическим синдромом, тогда как пониженные уровни TP, ALB, HDL повышались [16]. Уровни AST и ALT в плазме крови считаются важными маркерами в выявлении поражений печени [28]. I. Chen et al. утверждали, что лечение с применением минеральных вод уменьшало накопление липидов в печени, увеличивая их ежедневное выделение с фекалиями [29]. Также сообщалось, что богатые минералами воды снижают перекисное окисление липидов и связанное

с ним содержание печеночного малонового диальдегида (MDA) в печени и предотвращают поражение печени. Содержащиеся в воде бор и магний повышают антиоксидантную способность и снижают высокие уровни ALT и AST [18].

Сообщалось, что уровни ALB, TP, Mg и K (аналогично результатам проведенного исследования) были значительно снижены у пациентов с АЖДП, тогда как уровни GGT и билирубина были повышены, что является важным маркером заболевания [30]. Высокий уровень GGT и низкий уровень TP, ALB, Mg и K, полученные в данной работе, подтверждают выводы исследователей. Исцеление животных опытной группы доказывает эффективность лечения водой из термального источника при АЖДП. Это подтверждается исследованиями M. Zilae et al., где сообщалось, что прием ванн и воды из термального источника нормализует поступление минералов и белков из кишечника, снижая портальное давление [9].

Чрезмерное употребление алкоголя вызывает ketoацидоз, связанный с метаболическим ацидозом [27]. В этом случае обнаруживается снижение уровня pH в крови, уровня pCO_2 и HCO_3^- и повышение уровня LACT [31]. Эти же изменения наблюдались в процессе эксперимента у животных с АЖДП. Однако после начала лечения водой из термального источника Süreyya I у животных опытной группы началось обратное изменение этих параметров, и они приблизились к физиологическим нормам к моменту окончания эксперимента. L. Xu et al. сообщали, что после 21-дневной бальнеотерапии уровни LACT значительно снизились наряду с увеличением уровней TCO_2 , однако это увеличение не было статистически значимым [32].

В представленном исследовании в гистопатологических срезах образцов ткани печени были обнаружены признаки жировой дистрофии: внутрицитоплазматическое, микровезикулярное накопление жира, а в некоторых случаях макро- и микроваскулярные поражения, в отдельных случаях наблюдали интенсивную паренхиматозную дегенерацию и некроз с образованием жировых отложений. Эти данные согласуются с исследованиями, в которых сообщается, что у 90% хронических потребителей алкоголя наблюдаются стеатоз в центрилобулярной или перивенулярной области [33]. В результате гистопатологического сравнения в конце 21-х сут установили, что у животных контрольной группы не произошло нормализации показателей по сравнению с животными опытной группы. Этот результат был обнаружен впервые и представляет собой важную информацию.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ (п. п. 1–18, 20–33 см. REFERENCES)

19. Федорова Т. Е., Ефименко Н. В., Кайсинова А. С. Курортная терапия неалкогольной жировой болезни печени с применением питьевых минеральных вод эссентуального типа. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2012; 89 (6): 21–23.

REFERENCES

1. Emiroglu E., Gunes F. E. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı ve mikrobiyot. *Türkiye Klinikleri J. Health Sci.* 2018; 3 (3): 254–262. DOI: 10.5336/healthsci.2017-58235.
2. Andronescu C. I., Purcarea M. R., Babes P. A. Nonalcoholic fatty liver disease: epidemiology, pathogenesis and therapeutic implications. *J. Med. Life*. 2018; 11 (1): 20–23. PMID: 29696060; PMCID: PMC5909941.
3. Dogaru G., Stanescu I., Bulboacă A., Motrică M., Rus V., Crăciun C., et al. The therapeutic effect of mineral water from spring 3 in Baile Tusnad in experi-

mental alcoholic liver disease in rats – an electron microscopic study. *Balneo Res. J.* 2018; 9 (3): 211–215. DOI: 10.12680/balneo.2018.183.
4. Arteel G., Marsano L., Mendez C., Bentley F., McClain C. J. Advances in alcoholic liver disease. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2003; 17 (4): 625–647. DOI: 10.1016/s1521-6918(03)00053-2.
5. Lee Y., Kwon D.-J., Kim Y. H., Ra M., Heo S. I., Ahn W. G., et al. HIMH0021 attenuates ethanol-induced liver injury and steatosis in mice. *PLoS One*. 2017; 12 (11): e0185134. DOI: 10.1371/journal.pone.0185134.
6. Lucey M. R., Mathurin P., Morgan T. R. Alcoholic hepatitis. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360 (26): 2758–2769. DOI: 10.1056/NEJMra0805786.
7. Gao B., Bataller R. Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets. *Gastroenterology*. 2011; 141 (5): 1572–1585. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.09.002.
8. Gören B., Fen T. Non-alcoholic fatty liver disease: Review. *Turkish J. Med. Sci.* 2005; 25: 841–850.
9. Zilae M., Shirali S. Heat shock proteins and diabetes. *Can. J. Diabetes*. 2016; 40 (6): 594–602. DOI: 10.1016/j.jccid.2016.05.016.
10. Lange U., Müller-Ladner U., Schmidt K. L. Balneotherapy in rheumatic diseases – an overview of novel and known aspects. *Rheumatol. Int.* 2006; 26 (6): 497–499. DOI: 10.1007/s00296-005-0019-x.
11. Suckow M. A., Danneman P. J., Brayton C. *The Laboratory Mouse*. CRC Press; 2000. 184 p. DOI: 10.1201/9780849376276.
12. Sukenik S., Abu-Shakra M., Flusser D. Balneotherapy in autoimmune diseases. *Isr. J. Med. Sci.* 1997; 33 (4): 258–261. PMID: 9347875.
13. McClain C. J., Song Z., Barve S. S., Hill D. B., Deaciuc I. Recent advances in alcoholic liver disease. IV. Dysregulated cytokine metabolism in alcoholic liver disease. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2004; 287 (3): G497–G502. DOI: 10.1152/ajpgi.00171.2004.
14. Frazier T. H., Stocker A. M., Kershner N. A., Marsano L. S., McClain C. J. Treatment of alcoholic liver disease. *Therap. Adv. Gastroenterol.* 2011; 4 (1): 63–81. DOI: 10.1177/1756283X10378925.
15. Hock B., Schwarz M., Domke I., Grunert V. P., Wuertemberger M., Schiemann U., et al. Validity of carbohydrate-deficient transferrin (%CDT), gamma-glutamyltransferase (gamma-GT) and mean corpuscular erythrocyte volume (MCV) as biomarkers for chronic alcohol abuse: a study in patients with alcohol dependence and liver disorders of non-alcoholic and alcoholic origin. *Addiction (Abingdon, England)*. 2005; 100 (10): 1477–1486. DOI: 10.1111/j.1360-0443.2005.01216.x.
16. Pereira C. D., Severo M., Neves D., Ascensão A., Magalhães J., Guimarães J. T., et al. Natural mineral-rich water ingestion improves hepatic and fat glucocorticoid-signaling and increases sirtuin 1 in an animal model of metabolic syndrome. *Horm. Mol. Biol. Clin. Invest.* 2015; 21 (2): 149–157. DOI: 10.1515/hmbci-2014-0032.
17. Schoppen S., Pérez-Granados A. M., Carbajal A., Sarriá B., Sánchez-Muniz F. J., Gómez-Gerique J. A., Pilar Vaquero M. P. Sodium bicarbonate mineral water decreases postprandial lipaemia in postmenopausal women compared to a low mineral water. *Br. J. Nutr.* 2005; 94 (4): 582–587. DOI: 10.1079/bjn20051515.
18. Hsu C. L., Chang Y. Y., Chiu C. H., Yang K. T., Wang Y., Fu S. G., Chen Y. C. Cardiovascular protection of deep-seawater drinking water in high-fat/cholesterol fed hamsters. *Food Chemistry*. 2011; 127 (3): 1146–1152. DOI: 10.1016/j.foodchem.2011.01.116.
19. Fedorova T. E., Efimenko N. V., Kaisinova A. S. Balneotherapeutics of non-alcoholic fatty liver disease with the use of the Essentuki-type drinking mineral waters. *Problems of Balneology, Physiotherapy, and Exercise Therapy [Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoi fizicheskoi kul'tury]*. 2012; 89 (6): 21–23. (in Russian)
20. Faryadi Q. The magnificent effect of magnesium to human health: A critical review. *Int. J. Appl. Sci. Tech.* 2012; 2 (3): 118–126. Corpus ID: 74000590.
21. Kishimoto Y., Tani M., Uto-Kondo H., Saita E., Iizuka M., Sone H., et al. Effects of magnesium on postprandial serum lipid responses in healthy human subjects. *British Journal of Nutrition*. 2010; 103 (4): 469–472. DOI: 10.1017/S0007114509992716.
22. Kimura M., Tai H., Nakagawa K., Yokoyama Y., Ikegami Y., Takeda T. Effect of drinking water without salt made from deep sea water in lipid metabolism of rats. In: *Oceans '04 MTS/IEEE Techno-Ocean '04* (IEEE Cat. No. 04CH37600). Kobe; 2004; 1: 320–321. DOI: 10.1109/OCEANS.2004.1402935.
23. Ha B. G., Moon D. S., Kim H. J., Shon Y. H. Magnesium and calcium-enriched deep-sea water promotes mitochondrial biogenesis by AMPK-activated signals pathway in 3T3-L1 preadipocytes. *Biomed Pharmacother.* 2016; 83: 477–484. DOI: 10.1016/j.biopha.2016.07.009.
24. Olatunji L. A., Soladoye A. O. Increased magnesium intake prevents hyperlipidemia and insulin resistance and reduces lipid peroxidation in fructose-fed rats. *Pathophysiology*. 2007; 14 (1): 11–15. DOI: 10.1016/j.pathophys.2006.09.004.
25. Zemel M. B. Regulation of adiposity and obesity risk by dietary calcium: mechanisms and implications. *J. Am. Coll. Nutr.* 2002; 21 (2): 146S–151S. DOI: 10.1080/07315724.2002.10719212.

26. Mohd Nani S. Z., Majid F. A. A., Jaafar A. B., Mahdzir A., Musa M. N. Potential health benefits of deep sea water: A review. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* 2016; 2016:6520475. DOI: 10.1155/2016/6520475.

27. Zair Y., Kasbi-Chadli F., Housez B., Pichelin M., Cazaubiel M., Raoux F., Ouguerram K. Effect of a high bicarbonate mineral water on fasting and postprandial lipemia in moderately hypercholesterolemic subjects: a pilot study. *Lipids Health Dis.* 2013; 12:105. DOI: 10.1186/1476-511X-12-105.

28. Sheu M. J., Chou P. Y., Lin W. H., Pan C. H., Chien Y. C., Chung Y. L., et al. Deep sea water modulates blood pressure and exhibits hypolipidemic effects via the AMPK-ACC pathway: An *in vivo* study. *Mar. Drug.* 2013; 11 (6): 2183–2202. DOI: 10.3390/md11062183.

29. Chen I. S., Chang Y. Y., Hsu C. L., Lin H. W., Chang M. H., Chen J. W., et al. Alleviative effects of deep-seawater drinking water on hepatic lipid accumulation and oxidation induced by a high-fat diet. *J. Chin. Med. Assoc.* 2013; 76 (2): 95–101. DOI: 10.1016/j.jcma.2012.10.008.

30. Carithers R. L. Jr., Herlong H. F., Diehl A. M., Shaw E. W., Combes B., Fallon H. J., Maddrey W. C. Methylprednisolone therapy in patients with

severe alcoholic hepatitis. A randomized multicenter trial. *Ann. Intern. Med.* 1989; 110 (9): 685–690. DOI: 10.7326/0003-4819-110-9-685.

31. Aygencel G. Interpretation of arterial blood gases. *Turk. Kardiyol. Dern. Ars.* 2014; 42 (2): 194–202. DOI: 10.5543/tkda.2014.29499.

32. Xu L., Wu L., Liu T., Xing W., Cao X., Zhang S., Su Z. Effect of a 21-day balneotherapy program on blood cell counts, ponogen levels, and blood biochemical indexes in servicemen in sub-health condition. *J. Phys. Ther. Sci.* 2017; 29 (9): 1573–1577. DOI: 10.1589/jpts.29.1573.

33. Fromenty B., Grimbirt S., Mansouri A., Beaugrand M., Erlinger S., Rötig A., Pessayre D. Hepatic mitochondrial DNA deletion in alcoholics: association with microvesicular steatosis. *Gastroenterology.* 1995; 108 (1): 193–200. DOI: 10.1016/0016-5085(95)90024-1.

Поступила 07.05.2020

Принята в печать 29.06.2020

Received on 07.05.2020

Approved for publication on 29.06.2020

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Bülent Elitok, доцент, доктор наук, кафедра терапии, факультет ветеринарной медицины, Университет Афьон Коджатеппе, г. Афьонкарахисар, Турция.

Ibrahim Kışlalioğlu, магистрант, ветеринарный врач, управление сельского хозяйства провинции, Министерство сельского и лесного хозяйства, г. Испарта, Турция.

Yavuz Ulusoy, доктор наук, заведующий лабораторией патологии, Центральный научно-исследовательский институт ветеринарного контроля, Министерство сельского и лесного хозяйства, г. Анкара, Турция.

Bahadır Kiliç, ветеринарный врач лаборатории патологии, Центральный научно-исследовательский институт ветеринарного контроля, Министерство сельского и лесного хозяйства, г. Анкара, Турция.

Bülent Elitok, Associate Professor, Doctor of Science, Department of Internal Medicine, Faculty of Veterinary Medicine, Afyon Kocatepe University, Afyonkarahisar, Turkey.

Ibrahim Kışlalioğlu, Master Student, Veterinarian, Provincial Directorate of Agriculture, Ministry of Agriculture and Forestry, Isparta, Turkey.

Yavuz Ulusoy, Doctor of Science, Head of Pathology Laboratory, Veterinary Control Central Research Institute, Ministry of Agriculture and Forestry, Ankara, Turkey.

Bahadır Kiliç, Veterinarian, Pathology Laboratory, Veterinary Control Central Research Institute, Ministry of Agriculture and Forestry, Ankara, Turkey.