



УДК: 613.27

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-230-10-188-194>

Минеральные воды при неалкогольной жировой болезни печени

Филимонов Р.М., Фесюн А.Д., Филимонова Т.Р.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России,
(Новый Арбат, 32, г. Москва, 121099, Россия)

Для цитирования: Филимонов Р.М., Фесюн А.Д., Филимонова Т.Р. Минеральные воды при неалкогольной жировой болезни печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024;(10): 188–194. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-230-10-188-194

✉ Для переписки:

Филимонов**Реонольд Минович**

Filim1102@yandex.ru

Филимонов Реонольд Минович, д.м.н., профессор кафедры восстановительной медицины, физической терапии и медицинской реабилитации**Фесюн Анатолий Дмитриевич**, д.м.н., исполняющий обязанности директора**Филимонова Татьяна Реонольдовна**, к.м.н., доцент кафедры восстановительной медицины, физической терапии и медицинской реабилитации

Резюме

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) широко распространена и рассматривается как компонент метаболического синдрома. Избыточное накопление свободных жирных кислот (СЖК), инсулинорезистентность, рассматриваются как основной механизм формирования стеатоза печени. Большое значение имеет эндотоксемия, связанная с дисбиозом кишечника и способствующая развитию воспалительного процесса при НАЖБП.

В статье приводятся данные клинических и экспериментальных исследований эффективности применения питьевых минеральных вод (ПМВ) при НАЖБП и, сопутствующей ей, патологии ЖКТ, ЖВП и панкреатита.

Цель исследования. Подготовить обзор литературы с использованием российских и зарубежных источников и представить данные современных исследований по механизму действия питьевых МВ при неалкогольной жировой болезни печени.

Ключевые слова: питьевые минеральные воды, неалкогольная жировая болезнь печени, метаболический синдром, перекисное окисление липидов, свободные жирные кислоты

Участие авторов в подготовке публикации:

Филимонов Р.М. — обзор публикаций по теме статьи, проверка критически важного содержания, написание и редактирование текста рукописи, интерпретация результатов, утверждение рукописи для публикации;

Фесюн А.Д. — обзор публикаций по теме статьи, проверка критически важного содержания, написание и редактирование текста рукописи;

Филимонова Т.Р. — обзор публикаций по теме статьи, проверка критически важного содержания, написание и редактирование текста рукописи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: DRYCUH



Mineral waters for non-alcoholic fatty liver disease

R.M. Filimonov, A.D. Fesyun, T.R. Filimonova

National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology of the Ministry of Health of the Russian Federation,
(32, Novy Arbat, Moscow, 121099, Russia)

For citation: Filimonov R.M., Fesyun A.D., Filimonova T.R. Mineral waters for non-alcoholic fatty liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;(10): 188–194. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-230-10-188-194

✉ Corresponding author:

Reonold M. Filimonov**Filimonov**

Filim1102@yandex.ru

Reinold M. Filimonov, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Physical Therapy and Medical Rehabilitation; ORCID: 0000–0003–2863–506X**Anatoly D. Fesyun**, MD, Acting Director; ORCID: 0000–0003–3097–8889**Tatyana R. Filimonova**, Candidate of Medical Sciences, Senior Lecturer at the Department of Physical Therapy and Medical Rehabilitation; ORCID: 0000–0003–3082–5575

Summary

Introduction: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is widespread and is considered a component of the metabolic syndrome. Excessive accumulation of free fatty acids (FFA), insulin resistance, are considered as the main mechanism of formation of liver steatosis. Endotoxemia associated with intestinal dysbiosis is of great importance, contributing to the development of the inflammatory process in NAFLD. The article presents data from clinical and experimental studies of the effectiveness of drinking mineral waters in NAFLD and its concomitant pathology of the gastrointestinal tract, GI, pancreatitis.

Purpose of the study. To prepare a literature review using Russian and foreign sources and present the data of modern research on the mechanism of action of drinking MV in non-alcoholic fatty liver disease.

Keywords: drinking mineral waters, non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome, lipid peroxidation, free fatty acids

Contribution:

Filimonov R.M. — review of publications on the topic of the article, checking critical content, writing and editing the text of the manuscript, interpreting the results, approving the manuscript for publication;

Fesyun A.D. — review of publications on the topic of the article, checking critical important content, writing and editing the text of the manuscript;

Filimonova T.R. — review of publications on the topic of the article, checking important content, writing and editing the text of the manuscript.

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

Для любого живого организма вода является основным пищевым компонентом, в котором протекают все биохимические реакции. Она теснейшим образом связана с пищеварительными процессами в ЖКТ (всасывание, транспорт и усвоение питательных веществ, выведение продуктов их обмена, обеспечение передачи электрических сигналов между клетками и т.д.) (Мартинчик А.Н. с соавт. 2002).

Основное место в регуляции водного баланса организма занимает печень, которая трансформирует все виды питательных веществ, адсорбированных в пищеварительном тракте: углеводы, аминокислоты, липиды, осуществляя синтез лецитина и холестерина. Помимо этого, печень участвует в метаболизме и депонировании витаминов и минералов (Пальцев М.А., Кветной И.М. 2008).

Печень является «первым звеном» для прохождения питательных веществ при энтеральном пути их введения, поэтому как острые, так и хронические заболевания печени ставят серьезные проблемы перед врачами (Kushner J.P., Smith S.E. 2001).

Одной из таких проблем является неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), которая является самым распространенным хроническим заболеванием печени, как у нас в стране, так и за рубежом. В этиологии НАЖБП большую роль играет ожирение, причиной которого являются особенности стиля жизни и пищевого поведения (Мельниченко Г.А. Романцова Т.И. 2006). Хорошо известно, что НАЖБП протекает в двух основных формах – стеатоза печени и неалкогольного стеатогепатита. Среди клинических форм НАЖБП, до 90% пациентов имеют стеатоз печени, отличающийся преимущественно доброкачественным течением и длительное время протекающая скрытно.

С современных позиций оценки нарушений жирового обмена есть все основания рассматривать НАЖБП как важный компонент метаболического синдрома (МС), при котором печень играет

большую роль в его возникновении и прогрессировании (Лазебник Л.Б. с соавт. 2003; Бутрова С.А. 2006; Звенигородская Л.А. 2011; Маев И.В. с соавт. 2016). Это дало основание Лазебнику Л.Б. (2009). рассматривать первопричину атерогенной дислипидемии с позиции развития гепатоцеллюлярной патологии.

Хорошо известно, что активность всех ферментных систем в значительной степени регулируется их ионным окружением, и изменение их потоков влияет на метаболические процессы в клетках, в частности органов пищеварения (Ивашкин В.Т. 1981). Поэтому механизмы обмена макро – и микроэлементов и витаминов в организме в норме и патологии являются важной проблемой в диетологии, тем более, что по данным литературы, во всех возрастных группах практически здорового населения отмечается наличие их круглогодичного дефицита. (Ребров В.Г. Громова О.А. 2008; Батулин А.К. с соавт. 1998; Конь И.Я. 2000; Спиричев В.Б. 2001; Онищенко Р.Ф. 2001; Сергеев В.Н. 2004; Скальный А.В., Рудаков И.А. 2004 и др.).

В этой связи, пМВ стали одним из важнейших компонентов в комплексном восстановительном лечении различной патологии органов пищеварения, особенно в санаторно-курортных условиях.

Как показали исследования Разумова А.Н с соавт. (2007) при алиментарной форме ожирения (экспериментальные исследования) сульфатный натрий при приеме внутрь активизировал раннюю фазу секреции инсулина. При этом холодная МВ (12–15 °С) имела достоверные преимущества перед теплой (30–35 °С). Повышение продукции инсулина в раннюю фазу пищеварительного процесса коррелировало с улучшением глюкозной толерантности – снижением алиментарной гипергликемии.

Хорошо известно, что тиосульфидная система печени принимает активное участие в различных сторонах жирового, белкового и углеводного обмена

(Василенко Ю.К.1971; Щербак В.П., Зеленина Т.Ю. 1972). Поэтому сульфидные воды, которые являются донаторами сульфгидрильных соединений, входящих в структуру белковых молекул многих ферментов и, в частности, глутатиона, играющего основную роль в антиоксидантной защите клеточных мембран, нашли широкое применение при патологии печени, ЖВП и панкреатитах. Так, по данным Заборской Э.М. (1976), применение Славяновской и Смирновской углекисло-гидрокарбонатно-сульфатно-натриево-кальциевой МВ (почти идентичных по минеральному составу) при воспалении печени, желчного пузыря (ЖП) и желчевыводящих путей (ЖВП) наблюдался положительный эффект: уменьшение воспалительных явлений, нормализация белковых фракций крови, составных ингредиентов желчи, общих желчных кислот и желчьей кислоты, улучшения обменных процессов в печеночных клетках. Было показано, что Славяновская МВ, улучшает гемодинамику печени, как за счет увеличения артериального притока, так и за счет венозного оттока (Е.В. Кирильчук с соавт. 1990).

Особенно выражен холеретический эффект сульфатных вод. Усиливая желчеобразование и желчевыделение, эти воды способствуют выделению из организма холестерина и билирубина с желчью, улучшают опорожнение кишечника, уменьшая поступление токсических веществ в организм. Кроме этого, сульфатная МВ обладает иммунорегулирующим действием, проявляющимся увеличением Т-лимфоцитов, Т-хелперов, Т-супрессоров, снижением IgG, увеличением показателей фагоцитарной активности нейтрофилов крови.

Сульфатно – натриевые и сульфатно- магниевые МВ могут способствовать повышению обменных процессов и усиленному распаду жира. Кроме этого, магний активирует многие ферменты, нормализует функциональную активность печени и способствует снижению уровня холестерина в крови. Эти воды особенно эффективны при хронических гепатитах, холециститах (Александров В.А., Смирнова Г.А 1958). По данным Василенко Ю.К. (1970), при курсовом приеме углекислой хлоридно-гидрокарбонатно-сульфатной натриево – калиевой воды, отмечается более выраженная активность тканевого дыхания печени, по сравнению с хлоридно – натриево- кальциевой водой, хотя последняя также способствуют нормализации физико – химических свойств желчи и активности пищеварительных ферментов (Осипов Ю.Г. Полушина Н.Д. 1976).

Установлено угнетающее действие сульфатов на реакционную способность сыворотки крови в образовании комплекса антиген/ антитело, выраженность которого прямо пропорциональна концентрации сульфатов и практически не зависит от гидрокарбонатного состава МВ (М.А. Гайсак, М.Ф. Лендзел 1991).

Помимо дефицита 2-валентных ионов, механизм иммунной защиты зависит от сульфгидрильных групп и Ca^{2+} , под действием которых усиливается оборот фосфолипазы A2, мобилизация арахидоновой кислоты, простогландинов E. Аггезия нейтрофилов к клеткам мишеням (КМ) зависит от 2- валентных катионов (особенно Mg^{2+}). Сложность

клеточных и гуморальных механизмов хемотаксиса (протеинкиназы, Na^{2+} , K^{2+} – зависимые АТФ-азы) одна из самых зависимых форм реактивности нейтрофила.

Питьевые МВ обладают иммунорегулирующим действием, проявляющимся умеренно выраженным увеличением абсолютного количества Е-РОК, Т-лимфоцитов, Т-супрессоров, снижением Ig G, а также увеличением показателей фагоцитарной активности нейтрофилов крови. Большое влияние оказывают МВ на иммунологические показатели, нормализацию функции гипофизарно-надпочечниковой системы (ГНС), энтероинсулярной оси и продукцию интестинальных гормонов (Фролков В.К., Бобровницкий И.П. 2007, Полушина Н.Д. 1991).

Сравнительный анализ эффективности использования Ессентукских вод № 4, № 17, и № 20 у больных с ожирением различной степени, показал, что курс лечения МВ № 4 (меньшей минерализации) наиболее способствовал понижению содержания в крови общих липидов, холестерина и бета – липопротеидов по сравнению с другими МВ (В.С., Крашеница Г.М. 1976).

Сочетанные поражения органов пищеварительной системы скорее правило, чем исключение. В этиологии НАЖБ большое место занимают заболевания ЖКТ, сахарный диабет 2 типа, хронический панкреатит (ХП), ожирение (Подымова С.Д. 2009).

Так, при сахарном диабете, по данным Наназиашвили И.С, Крашеница Г.М. (1976), пМВ, оказывали положительное влияние на функцию печени: улучшение гликогенобразовательной, пигментной, белковообразовательной, ферментативной, протромбинообразовательной функции. Отмечалось снижение ацидоза, гипербилирубинемии, повышенной активности АСТ, АЛТ, нормализация неспецифической холинэстеразы., увеличение синтеза белка. Алексеев Л.И с соавт. (1976), при сравнительном изучении пМВ (источника № 64) и Славяновской МВ у больных хроническим холангиогепатитом показало благоприятные сдвиги в сыворотке крови билирубина, белковых фракций и липопротеидов, активности АСТ и АЛТ, уменьшение воспалительных элементов в желчи.

В экспериментах на крысах (Королев Ю.Н. с соавт., 1994) было установлено, что при применении различных типов пМВ (бор- кремний-йод – сульфосодержащих) развивались как типовые неспецифические изменения, так и характерные особенности в реакциях субклеточных структур. В печени были выявлены сдвиги со стороны ультраструктур, ответственных за биоэнергетические и биосинтетические процессы (объемная доля митохондрий, число рибосом), изменение числа и протяженности межклеточных контактов, что, как считают авторы, определяет характер развития адаптивных процессов при действии пМВ.

Минеральные воды оказывают влияние и на промежуточный обмен углеводов путем повышения активности гликолитических процессов и нормализации процесса распада углеводов до конечных продуктов обмена (Молчанов С.Н., Акопян И.В. 1955). В целом, ряд исследований показало, что МВ различных классов обладают

способностью стимулировать гликогенообразовательную функцию печени, одновременно с этим, снижая гипергликемию, что связывают с влиянием МВ на процессы ресинтеза АТФ кислоты, улучшением транспорта глюкозы и ее накопление в тканях (Смирнова Г.А., Заяц Т.Л. 1956). В эксперименте на крысах, по данным Кузнецова Б.Г. (1976), МВ оказывали тормозящее влияние на стимулированное глюкозой освобождение инсулина в кровь. Как считает Крашеница Г.М. (1976), в развитии положительных сдвигов в электролитном обмене, большая роль принадлежит улучшению углеводного обмена, нормализации инсулиновой активности крови, снижению явлений ацидоза, за счет, содержащихся в МВ ионов натрия, хлора и гидрокарбоната.

Исследуя влияние МВ «Ессентуки-17» на белых крысах, Фролков В.К. с соавторами (1994) показали, что однократный прием МВ вызывает у крыс мощную гипергликемическую реакцию и гиперинсулинемию, которые уменьшались в процессе питьевого курса (на 10 и 24-й дни). Снижение содержания гликогена в печени крыс при увеличении активности гексокиназы печени, свидетельствует, по мнению авторов, о преобладании в этот период реакций, обеспечивающих увеличение доступности глюкозы для периферических тканей.

Определенную роль на функциональное состояние гепатобилиарной системы оказывает и содержание органических веществ в МВ. Так, по данным Шибаева С.Н. с соавторами (1976), при приеме слабоминерализованной МВ, с повышенным содержанием органических веществ, случаев «срыва» функциональной компенсации печени встречались чаще, чем при применении углекислых МВ без органических веществ. Это выявлялось в отношении АЛТ, АСТ, белковой фракции крови, коллоидно – осадочных реакций: тимоловой, сулемовой, но выявленные различия были недостоверны статистически. Авторы пришли к выводу о возможности питьевого лечения слабоминерализованными МВ с содержанием органических веществ гумусового типа в количестве 25–35 мг\л, при дискинезии ЖВП и хронических холециститов, протекающих с выраженным застоем желчи без значительного поражения печени.

В настоящее время все большая роль в патогенеза НАЖБП отводится избыточному бактериальному росту в тонкой кишке (Звенигородская Л.А соавт. 2011; Маев И.В. с соавт. 2017). Эндотоксины, выделяемые анаэробными грамотрицательными бактериями, могут повреждать клеточные мембраны, нарушать ионный транспорт, баланс гликогена и различных ферментов, индуцировать образование продуктов ПОЛ, нарушать процессы пищеварения, всасывания, когда в результате эндотоксемии макрофагами и микробиотой увеличивается липолиз в жировой ткани, в гепатоцитах, что приводит к развитию НАЖБП (Шендеров Б.А. 1998; Полунина Е.Н.2012).

Среди многочисленных физиологических эффектов, оказываемых микробиотой – это поддержание ионного гомеостаза организма, образование сигнальных молекул, в том числе нейротрансмиттеров, участие в метаболизме белков, рециркуляции желчных кислот, влияние и на холестерин

обмен, синтез жирорастворимых витаминов А, Д Е К, водорастворимых витаминов РР, В1, В2, С (Ардатская М.Д. 2013). Микробиота оказывает существенное влияние на водно-солевой обмен, участвуя в процессах всасывания воды, в регуляции сорбции и экскреции таких ионов как натрия, калий, кальций, магний, железо, марганец хлор и др. (Степанчук Ю.В. 1994; Abrams G.D.1982; Шендеров Б.А. 1998).

Известно, что различные микроэлементы участвуют в регуляции иммунореактивности организма. Так, дефицит цинка нарушает способность Т-клеток пролиферировать в ответ на введение антигенов, ведет к атрофии лимфоидной ткани. По данным Фесюна А.Д. (2011), показана способность цинка приводить к положительным сдвигам в обмене кальция, магния, железа и кобальта, оказывая саногенетическое действие в улучшении показателей функционального состояния организма.

Одним из важнейших гомеостатических действий печени является регуляция жизненно необходимого микроэлемента – железа. Именно с этой функцией связано влияние печени на общую сопротивляемость организма к инфекции путем влияния на метаболизм железа, затрудняющего доступ микроорганизмов к железу.

Дефицит железа сопровождается нарушением розеткообразующей функции Т-клеток в ответ на митогены и антигены, подавлением фагоцитоза и т.д., а дефицит меди и селена ведет к нарушению клеточных иммунных реакций и т.д. (Kumar G.R. 1985). Так как микрофлора хозяина в значительной степени ответственна за абсорбцию из просвета кишечного тракта вышеперечисленных микроэлементов, то дисбаланс в микробиологии кишечника будет сопровождаться нарушениями в минеральном обмене и, как следствие, в иммунологической реактивности макроорганизма (Шендеров Б.А. 1998).

Среди этиологических факторов развития НАЖБП большое значение имеют нарушения процессов пищеварения и всасывания в ЖКТ. Скорость ферментативных реакции зависит от целого ряда факторов: количества молекул субстрата, доступности их к ферментам, изменения каталитической активности молекул фермента, биологического ритма. Как известно, гормоны, обладающие пусковым действием, а также медиаторы действуют на органы – эффекторы через «циклизующую» систему. Существенно влияет на активность АЦ показатели рН. При его снижении меньше 8,5 активность энзима падает. Кроме этого нормальные показатели рН обеспечиваются поступающей в кишечник желчью и панкреатическим соком, а также активной секрецией и абсорбцией ионов натрия, хлора, бикарбонатов и воды, а также присутствием соответствующих активаторов: желчных кислот, солей для липазы, солей магния для пептидаз, хлоридов для амилаз и т.д. Минеральная вода, изменяя внутреннюю среду ЖКТ в щелочную сторону, способствует нормализации его ферментативной деятельности (Чернин В.В. 2004).

В настоящее время установлено, что процессы синтеза, рециркуляции и метаболизма желчных кислот, холестерина, стероидных гормонов протекает с обязательным участием микрофлоры

пищеварительного тракта, что отражается на структуре и функции печеночных клеток. Эндотоксины микрофлоры кишечника стимулируют ретикуло-эндотелиальную систему (РЭС), прежде всего ее печеночный отдел. Микробиота играет огромную роль и в определении иммунного статуса человека, стимуляции местного иммунитета, образовании иммуноглобулинов.

Минеральная вода, изменяя pH желудочного сока, подавляет рост гнилостных бактерий. Восстановление элементного гомеостаза на фоне приема МВ ассоциируется с уменьшением активности ПОЛ и нормализацией метаболических реакций (Дубовой Р.М. с соавт. 2008).

Надо отметить, что метаболические нарушения микро- и макроэлементов в литературе обсуждались неоднократно и в течение длительного времени. Значительный рост микроэлементов в пузырной желчи (железа и кремния) больных калькулезным холециститом свидетельствует о том, что в желчном пузыре происходит усиленная концентрация этих элементов. При этом отмечен четкий параллелизм между изменением кремния и уровнем холестерина в желчи. Полагают, что кремний принимает участие в поддержании в желчи холестерина в растворенном состоянии, поскольку в желчи здоровых людей содержание этого элемента в 2 раза выше, чем у больных холелитиазом. В. Пилипенко с соавт. 1981 на основании своих исследований пришли к выводу, что в образовании желчных камней большее значение имеют включения меди, чем марганец. Изучение минерального состава желчных камней привело к выводу, что наиболее часто встречаются железо и кремний, а затем по убывающей концентрации элементы: алюминий, марганец, медь, а среди макроэлементов основная масса приходится на кальций.

Как считает Соболева А.Я. (2009), повышение уровня меди в крови находится в тесной взаимосвязи с состоянием желчевыводящей системы печени. Развитие холестаза независимо от этиологии заболевания приводит к повышению уровня меди в крови, приводящее к хроническим заболеваниям печени.

Содержание холестерина в сыворотке крови зависит от скорости его абсорбции из кишечника, которая связана также с концентрацией в кишечном содержимом ионов, прежде всего, кальция. Снижение pH кишечного содержимого под влиянием лактобацилл может уменьшать образование вторичных желчных кислот.

Установлено, что основные компоненты желчи (фосфолипиды, желчные кислоты, холестерин,

билирубин, белок) образуют мицеллярный комплекс, являющийся транспортной формой переноса липидов. Желчные кислоты (ЖК) являются конечным продуктом метаболизма холестерина в гепатоците. Основное назначение ЖК- это участие в переваривании, абсорбции жира и его всасыванию. Уменьшение общего количества ЖК сопровождается снижением их концентрации в тонкой кишке, что приводит к нарушению пищеварения. ЖК, активируя панкреатическую липазу, способствуя гидролизу и всасыванию продуктов переваривания, витаминов А, Д, Е, К, также усиливают перистальтику кишечника. Рассматривая воду и, в частности, минеральную, как пищевой продукт, стоит привести слова Кузнецова Б.Г. (1998), который определял суть механизма действия МВ на пищеварительный процесс по своим гормональным эффектам напоминаящие гормональные эффекты собственно пищи и отличие между ними в определенных особенностях реакции гормональных систем.

Микробиота пищеварительного тракта участвует в переваривании всех групп углеводов, белков и липидов, гидролизе холестерина, деконъюгации желчных кислот, трансформации билирубина, синтезе и всасывании витаминов и аминокислот, продукции уреазы и гидролизе мочевины, регуляции водно- солевого баланса, образовании короткоцепочных жирных кислот, аминов, гормонов и других биологически активных веществ, пополняющих организм необходимыми энергетическими и пластическими веществами. (Чернин В.В. с соавт. 2011; Парфенов А.И. 2009; Лазебник Л.Б. с соавт. 2010; Коротько Г.Ф. 2009; Бондаренко В.М. с соавт. 2007).

Среди общих закономерностей в механизме действия МВ, необходимо отметить формирование длительного периода последствия на организм после ее приема (Дерябина В.М. 1971; Выгоднер Е.Б. 1987).

Эффект лечебного действия МВ зависит от многих факторов: прежде всего от характера и стадии патологического процесса, наличия сопутствующей патологии, противопоказаний, индивидуальной чувствительности к определенной МВ, морфофункционального состояния органов пищеварения пациента, характера питания и периодичности пищевого режима, возраста пациента, а также физико-химических свойств пМВ, ее дозы, температуры, а также динамики общего состояния пациента в процессе лечения. Поэтому питьевое лечение минеральными водами даже при однотипной патологии требует строго индивидуального подхода.

Литература | References

1. Aleksandrov V.A., Smirnova G.A. [Spa treatment of patients with metabolic disorders. Fundamentals of balneology]. Medgiz. 1958, pp. 277–287. (in Russ.)
Александров В.А., Смирнова Г.А. Курортное лечение больных с нарушением обмена веществ. Основы курортологии. / Медгиз. 1958, с. 277–287.
2. Ardatskaya M.D. [Bacterial overgrowth syndrome and impaired digestion and absorption processes as a lim-

iting factor in enteral adaptation]. / Problems of nutrition in gastroenterology. Ed. Kostyuchenko L.N. IMC. Moscow, 2011, pp. 141–169. (in Russ.)

Ардатская М.Д. Синдром избыточного бактериального роста и нарушение процессов пищеварения и всасывания как лиметирующий фактор энтеральной адаптации. / Проблемы нутрициологии в гастроэнтерологии. Под ред. Костюченко Л.Н. ИМК. Москва, 2011, с. 141–169.

3. Babin V.N., Domaradsky I.V., [Biochemical and molecular aspects of symbiosis between man and his microflora]. *Rossiiskii Khimicheskii Zhurnal (Russian Chemistry Journal)*. 1994; XXXVIII: 67–78. (in Russ.)
Бабин В.Н., Домарадский И.В., Биохимические и молекулярные аспекты симбиоза человека и его микрофлоры. *Российский химический журнал*. 1994; XXXVIII: 67–78.
4. Baturin A.K., Sorokina E. Yu., Pogozheva A.V. et al. [Genetic approaches to personalization of nutrition]. *Issues of Nutrition*. 2012;81(6):4–11. (in Russ.)
Батурин А.К. Сорокина Е.Ю. Погожева А.В. и др. Генетические подходы к персонализации питания. *Вопр. питания*. 2012;81(6):4–11.
5. Butrova S.A. Metabolic syndrome/ Obesity. Edd: I.I. Dedov Moscow, MIA. 2006, pp. 44–53. (in Russ.)
Бутрова С.А. Метаболический синдром. В кн. Ожирение. Под ред. И.И. Дедова Москва, МИА 2006, с 44–53.
6. Vasilenko Yu.K. [Effect of organic substances of mineral waters on some metabolic and functional indices of the digestive organs]. / *Drinking mineral waters. 3rd international conference on internal use of mineral waters. Pyatigorsk, 1969*, pp. 170–173. (in Russ.)
Василенко Ю.К. Влияние органических веществ минеральных вод на некоторые обменные и функциональные показатели органов пищеварения. В кн. *Питьевые минеральные воды. Матер. 3-межинт. конф. по внутреннему применению минеральных вод. Пятигорск, 1969*, с 170–173.
7. Vygodner E.B. [Physical factors in gastroenterology]. Moscow. "Medicine". 1987. 302 p. (in Russ.)
Выгоднер Е.Б. Физические факторы в гастроэнтерологии. Москва. «Медицина». 1987. 302 с.
8. Dubovoy R.M., Pankova N.B., Karganov M. Yu. et al. [Effect of elemental status correction on the nature of the main metabolic processes in the human body]. *Bulletin of Restorative Medicine*. 2008;(5):25–27. (in Russ.)
Дубовой Р.М., Панкова Н.Б., Карганов М.Ю. и др. Влияние коррекции элементного статуса на характер основных метаболических процессов в организме человека. *Вестник восстановительной медицины*. 2008. – № 5, – С25–27.
9. Zaborskaya E.M. [On an objective assessment of the effectiveness of spa treatment of patients with liver and biliary tract diseases using mineral waters from the Slavyanovskiy, Smirnovskiy springs and drilling site No. 61]. / *Collection of scientific papers, Pyatigorsk, 1976*, pp. 68–71. (in Russ.)
Заборская Э.М. Об объективной оценке эффективности курортного лечения больных с заболеваниями печени и желчевыводящих путей с применением минеральных вод Славяновского, Смирновского источников и буровой № 61. В Сб. научн. трудов, Пятигорск, 1976, с .68–71.
10. Zvenigorodskaya L.A. [Atherosclerosis and digestive organs]. Moscow. Medical practice, 2011, 312 p. (in Russ.)
Звенигородская Л.А. Атеросклероз и органы пищеварения. Медпрактика – М. Москва 2011, 312 с.
11. Kon I. Ya. [Rational nutrition in maintaining children's health. In the book *Physiology of growth and development of children and adolescents*]. / Ed. Baranov A.A., Sheplyagina L.A. Moscow. 2000, pp. 515–540. (in Russ.)
Конь И.Я. Рациональное питание в сохранении здоровья детей. В кн. *Физиология роста и развития детей и подростков*. / Под ред. Баранова А.А., Шеплягиной Л.А.-М.2000, С. 515–540.
12. Korolev Yu.N., Panova L.N., Nikulina L.A. [Subcellular reaction in the analysis of the mechanism of action of drinking mineral waters. In the book. *Actual issues of spa therapy*]. Tula-Krainka. 1994, 19 P. (in Russ.)
Королев Ю.Н., Панова Л.Н., Никулина Л.А. Субклеточная реакция в анализе механизма действия питьевых минеральных вод. В кн. *Актуальные вопросы курортной терапии*. Тула- Краинка. 1994, с. 19.
13. Lazebnik L.B., Zvenigorodskaya L.A., Morozov I.A. et al. [Clinical and morphological changes in the liver in atherogenic dyslipidemia during treatment with statins]. *Ter. arkh.* 2003;(8):51–55. (in Russ.)
Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. Морозов И.А. и др. Клинико-морфологические изменения печени при атерогенной дислипидемии при лечении статинами. *Тер. арх.* 2003. 8. 51–55.
14. Lazebnik L.B., Zvenigorodskaya L.A. [Metabolic syndrome and digestive organs]. *Anacharsis*. 2009. 183 P. (in Russ.)
Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. Метаболический синдром и органы пищеварения. Анахарсис. –2009– С.183.
15. Lysikov Yu.A. [The role and physiological bases of macro- and microelement metabolism in human nutrition. *Nutritiology in gastroenterology*]. Ed. L.N. Kostyuchenko. Manual for doctors. Moscow.2013. pp.169–187. (in Russ.)
Лысыков Ю.А. Роль и физиологические основы обмена макро- и микроэлементов в питании человека. *Нутрициология в гастроэнтерологии*. Под ред. Л.Н. Костюченко. Руководство для врачей. Москва.2013 с. 169–187.
16. Maev I.V. Kucheryavy Yu.A. Andreev D.N. [Obesity and comorbidity]. Moscow, 2016, 35 p. (in Russ.)
Маев И.В. Кучерявый Ю.А. Андреев Д.Н. Ожирение и коморбидность. Пособие для врачей. Москва, 2016, 35 с.
17. Melnichenko G.A., Romantsova T.I. [Obesity: epidemiology, classification, pathogenesis, clinical symptoms and diagnostics]. / *Obesity*. edd: Dedov I.I. MIA, Moscow, 2006, pp. 16–42. (in Russ.)
Мельниченко Г.А. Романцова Т.И. Ожирение: эпидемиология, классификация, патогенез, клиническая симптоматика и диагностика. В кн. *Ожирение. Руководство для врачей*, под ред. Дедова И.И. МИА, Москва, 2006, с. 16–42.
18. Molchanov S.N. Akopyan I.V. [Comparative effect of Nagutskaya (bottled) and Essentuki No. 17 mineral water on blood sugar levels when used internally]. / *Diabetes mellitus and its spa treatment. Stavropol. 1955*. pp. 13–28. (in Russ.)
Молчанов С.Н. Акопьян И.В. Сравнительное действие Нагутской (бутылочной) и минеральной воды Эссентуки № 17 на уровень сахара крови при внутреннем их применении. В кн. *Сахарный диабет и его курортное лечение*. Ставрополь. 1955. с. 13–28.
19. Nanaziashvili I.S., Krashenitsa G.M. [Internal use of mineral waters in diabetes mellitus]. / *Drinking mineral waters. Pyatigorsk, 1976*, pp. 83–87. (in Russ.)
Наназиашвили И.С. Крашеница Г.М. Внутреннее применение минеральных вод при сахарном диабете. В Сб. научн. трудов *Питьевые минеральные воды*, Пятигорск, 1976, с. 83–87.
20. Osipov Yu.S., Polushina N.D. [Comparative assessment of the therapeutic effect of drinking carbonated mineral waters of Zheleznovodsk and Pyatigorsk resorts in chronic

- persistent hepatitis in combination with duodenal ulcer]. Pyatigorsk. 1976. pp. 47–49. (in Russ.)
- Осипов Ю.С., Полушина Н.Д. Сравнительная оценка лечебного действия питьевых углекислых минеральных вод Железноводского и Пятигорского курортов при хроническом персистирующем гепатите в сочетании с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. В Сб. науч. трудов. Пятигорск 1976. с. 47–49.
21. Pilipenko V.Z., Storozhuk V.T., Kalugina S.K. On the issue of changes in the chemical composition of bile in the pathogenesis of calculous cholecystitis]. *Proceedings of the All-Union Symposium*. Dushanbe, 1981, pp. 35–37. (in Russ.)
Пилипенко В.З., Сторожук В.Т., Калугина С.К. К вопросу об изменениях химического состава желчи в патогенезе калькулезного холецистита. В матер. Всесоюз. симпозиума Душанбе, 1981, с. 35–37.
 22. Podymova S.D. [Evolution of ideas about non-alcoholic fatty liver disease]. *Eksp klin Gastroenterol*. 2009;(4):4–12. (in Russ.)
Подымова С.Д. Эволюция представлений о неалкогольной жировой болезни печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2009, № 4, С. 4–12.
 23. Polunina T.E., Maev I.V. [Non-alcoholic steatosis of the liver in the practice of an internist]. *Effective pharmacotherapy in gastroenterology*. 2009, No. 1, pp. 14–19. (in Russ.)
Полунина Т.Е. Маев И.В. Неалкогольный стеатоз печени в практике интерниста. Эффективная фармакотерапия в гастроэнтерологии. 2009, № 1. С. 14–19.
 24. Polushina N.D. Adaptation reactions in hormonal systems with internal use of mineral waters. *Questions of balneology*. 1991;(6):26–33. (in Russ.)
Полушина Н.Д. Адаптационные реакции в гормональных системах при внутреннем применении минеральных вод. Вопросы курортологии 1991. № 6. С. 26–33.
 25. Bergner P. [Healing power of minerals, essential nutrients and microelements]. Transl. from English. Moscow. "KRON-PRESS2, 1998. 489 p. (in Russ.)
Бергнер П. Целительная сила минералов, основных питательных веществ и микроэлементов. Пер. с англ. – М.6 «КРОН-ПРЕСС2. 1998. 489 с.
 26. Rebrov V.G. Gromova O.A. [Vitamins, macro- and microelements]. Moscow. Geotar-med. 2008. 956 p. (in Russ.)
Ребров В.Г. Громова О.А. Витамины, макро- и микроэлементы М.: Гэотар-мед. 2008. 956 с.
 27. Sergeev V.N. Optimization of nutrition is a fundamental factor in maintaining health and longevity. *Clinical dietetics*. 2004;1(2):3–16. (in Russ.)
Сергеев В.Н. Оптимизация питания – фундаментальный фактор сохранения здоровья и долголетия. Клиническая диетология. 2004;1(2):3–16.
 28. Skalny A.V. Rudakov I.A. [Bioelements in medicine]. Moscow. Medicine Onyx. –21st century, 2004. 372 p. (in Russ.)
Скальный А.В. Рудаков И.А. Биоэлементы в медицине. М. Медицина. –21-век, 2004. 372 с.
 29. Smirnova G.A., Zayats T.L. Rate of renewal of labile phosphorus compounds with internal and external use of carbonated waters. In the book. *Problems of experimental balneology*. Moscow. 1956, pp. 187–194. (in Russ.)
Смирнова Г.А., Заяц Т.Л. Скорость обновления лабильных фосфорных соединений при внутреннем и наружном применении углекислых вод. В кн. Проблемы экспериментальной курортологии. М. 1956, стр. 187–194.
 30. Soboleva A.V. [Intrahepatic cholestasis and copper metabolism in patients with chronic liver diseases]. The IX Congress of the GSSR of Russia. Moscow 2009, pp. 140–141. (in Russ.)
Соболева А.В. Внутривенный холестаз и обмен меди у больных с хроническими заболеваниями печени. В мат. IX съезда НОГР. 2009, с. 140–141.
 31. Spirichev V.B. [Micronutrients in nutrition and health of modern man. Materials of the 16th session «Modern problems of physiology and pathology of digestion», May 14–17, 2001, Pushchino]. *Ross. Journal of gastroenterology, hepatology, proctology*. 2001;11(4):142–148. (in Russ.)
Спиричев В.Б. Микронутриенты в питании и здоровье современного человека. Мат. 16 сессии «Современные проблемы физиологии и патологии пищеварения», 14–17 мая, 2001, Пущино. Росс. журнал гастроэнтеролог., гепатологии, колопроктологии, 2001, т. 11, -№ 4, С. 142–148.
 32. Fesyun A.D. [Restorative pharmaconutritional correction of the functional state and elemental status in military personnel]. diss. Med science. Moscow. 2011, 46 p. (in Russ.)
Фесюн А.Д. Восстановительная фармаконутрицевтическая коррекция функционального состояния и элементного статуса у военнослужащих. Автореф. докт. дисс. Москва 2011, 46 с.
 33. Frolkov V.K., Bobrovniksky I.P. Functional reserves of the glycohomeostatic system and their restorative correction using mineral waters. Moscow, 2007. 190 p. (in Russ.)
Фролков В.К., Бобровникий И.П. Функциональные резервы гликогемостатической системы и их восстановительная коррекция с применением минеральных вод. Москва, 2007. 190 с.
 34. Frolkov V.K., Reps V.F., Kozhevnikov S.A. et al. The effect of drinking mineral waters on the hormonal-enzymatic architectonics of carbohydrate metabolism regulation. In the book. *Actual issues of spa therapy*. Tula – Krainka. 1994, pp. 38–39. (in Russ.)
Фролков В.К., Репс В.Ф., Кожевников С.А. и др. Влияние питьевых минеральных вод на гормонально- ферментативную архитектуру регуляции углеводного обмена. В кн. Актуальные вопросы курортной терапии. Тула – Краинка. 1994, с. 38–39.
 35. Shenderov B.A. [Medical microbial ecology and functional nutrition]. Moscow. Grant, 1998. Vol. 1, 287 p. (in Russ.)
Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Москва, Грант, 1998, Т. 1, 287 с.
 36. Shibaev S.N., Shkolenko R.L., Romanov N.I. Experience of internal use of Krasnodar water with increased content of organic substances in diseases of the hepatobiliary system. Pyatigorsk, 1976, pp. 63–67. (in Russ.)
Шибеев С.Н., Школенко Р.Л., Романов Н.И. Опыт внутреннего применения краснодарской воды с повышенным содержанием органических веществ при заболеваниях гепатобилиарной системы. В Сб. науч. работ. Пятигорск, 1976, с. 63–67.
 37. Kushner J.P., Smith S.E. Assessment of the nutritional status of the patient and therapeutic nutrition. In the book *Secrets of Gastroenterology*. Moscow, ZAO «Izdatelstvo Binom», pp. 604–623. (in Russ.)
Kushner J.P., Smith S.E. Оценка питательного статуса пациента и лечебное питание. В кн. Секреты гастроэнтерологии. Москва ЗАО «Издательство Бином», с 604–623.