



Препарат меда в комплексной терапии метаболически ассоциированной жировой болезни печени

Барановский А.Ю., Гомонова В.П., Сакеян И.С.

Медицинский институт ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», (Университетская наб., д. 7–9, Санкт-Петербург, 199034, Россия)

Для цитирования: Барановский А.Ю., Гомонова В.П., Сакеян И.С. Препарат меда в комплексной терапии метаболически ассоциированной жировой болезни печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024;(10): 195–205. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-230-10-195-205

✉ Для переписки:

Сакеян

Инга Суменовна

smart.ina@mail.ru

Барановский Андрей Юрьевич, Научно-клинический и образовательный центр гастроэнтерологии и гепатологии, д.м.н., профессор

Гомонова Вероника Павловна, Научно-клинический и образовательный центр гастроэнтерологии и гепатологии,

Сакеян Инга Суменовна, Научно-клинический и образовательный центр гастроэнтерологии и гепатологии

Резюме

Цель. Оценка клинической эффективности препарата меда натурального Метроп ГП у пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени (МАЗБП).

Материалы и методы. Проведено проспективное рандомизированное открытое мультицентровое исследование. Включено 70 пациентов в возрасте от 39 до 55 лет с установленным диагнозом МАЗБП. Группу исследования составили 40 человек, группу контроля — 30 человек. Все пациенты получали медикаментозную терапию гепатотропным препаратом S-адеметионином. Пациентам группы исследования также был назначен 10-дневный курс терапии Метроп ГП. Для детальной оценки влияния препарата меда все обследуемые были разделены на подгруппы в зависимости от генеза МАЗБП: ожирение/сахарный диабет 2 типа (СД 2)/метаболический синдром (МС). Оценивалась динамика жалоб. Изучалось влияние Метроп ГП на биохимические показатели крови (показатели цитолиза и холестерина, углеводный и липидный обмен) и маркеры окислительного стресса. Динамика всех показателей оценивалась дважды (до исследования и через 2 недели после 10-дневного курса лечения Метроп ГП). Неинвазивная оценка стеатоза и фиброза печени выполнялась с помощью серологического теста ФиброМакс однократно до начала терапии.

Исследование было одобрено этическим комитетом ООО «Юнион Клиник» (г. Санкт-Петербург). Протокол № 1–06/2023 от 6 июня 2023 г. Все больные группы исследования подписывали добровольное информированное согласие на проведение исследования.

Статистическая обработка результатов проведена с помощью SPSS 26 для Windows. Различия признавались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$ (95%).

Результаты исследования. Согласно полученным результатам по завершении исследования, у пациентов, получающих дополнительно в составе комплексной терапии Метроп ГП продемонстрировано статистически значимое улучшение лабораторных показателей цитолитического синдрома, липидного обмена и антиоксидантного статуса, чего не было достигнуто в подгруппах сравнения. У пациентов с МАЗБП и СД 2 на фоне исследуемой терапии также наблюдалось достоверное снижение уровня глюкозы, в отличие от подгруппы контроля. Пациенты из всех исследуемых групп отмечали улучшение общего самочувствия, уменьшение диспептических явлений, однако без достоверных различий между ними. Отмечалась хорошая переносимость исследуемого препарата.

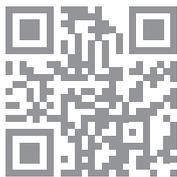
Вывод. Добавление к терапии МАЗБП гепатопротектора Метроп ГП приводит к улучшению показателей липидного обмена, нормализации показателей цитолиза и антиоксидантной системы организма

Ключевые слова: метаболически ассоциированная болезнь печени, гепатопротектор, препарат меда

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование выполнено при поддержке ООО «Канон 2»

EDN: ECSLAI



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-230-10-195-205>

Honey preparation in complex therapy of metabolically associated fatty liver disease

V.P. Gomonova, A.Yu. Baranovsky, I.S. Sakeian

St. Petersburg State University, (7–9 Universitetskaya Embankment, St Petersburg, 199034, Russia)

For citation: Gomonova V.P., Baranovsky A.Yu., Sakeian I.S. Honey preparation in complex therapy of metabolically associated fatty liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;(10): 195–205. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-230-10-195-205

✉ *Corresponding author:*

Inga S. Sakeian
smart.ina@mail.ru

Andrey Yu. Baranovsky, Clinical and Educational Center for Gastroenterology and Hepatology
Veronika P. Gomonova, Clinical and Educational Center for Gastroenterology and Hepatology; ORCID: 0000–0001–8159–9745
Inga S. Sakeian, Clinical and Educational Center for Gastroenterology and Hepatology; ORCID: 0000–0002–1070–7697

Summary

The aim of the article. Evaluation of the clinical effectiveness of the natural honey drug Metrop GP in patients with metabolically associated fatty liver disease (MAFLD).

Materials and methods. A prospective randomized open multi-center study was conducted. 70 patients aged 39 to 55 years with an established diagnosis of MAFLD were included. The study group consisted of 40 patients, the control group — 30 patients. All patients received drug therapy with the hepatoprotective drug S-ademetionine. Patients in the study group were also prescribed a 10-day course of Metrop GP therapy. For a detailed assessment of the effect of the honey preparation, all subjects were divided into subgroups depending on the genesis of MAFLD: obesity/type 2 diabetes mellitus (DM2)/metabolic syndrome (MS). The dynamics of complaints was assessed. The effect of the Metrop GP on biochemical blood parameters (indicators of liver cytolysis and cholestasis, carbohydrate and lipid metabolism) and oxidative stress markers was studied. The dynamics of all indicators were assessed twice (before the study and 2 weeks after the 10-day course of treatment with Metrop GP). Non-invasive assessment of liver steatosis and fibrosis was performed using the FibroMax serological test once before the start of therapy.

The study was approved by the ethics committee of Union Clinic LLC (St. Petersburg). Protocol No. 1–06/2023 dated June 6, 2023. All patients in the study group signed voluntary informed consent to conduct the study.

Statistical processing of the results was carried out using SPSS 26 for Windows. Differences were considered significant at a significance level of $p < 0.05$ (95%).

Results. According to the results obtained at the end of the study, patients receiving additional Metrop GP as part of complex therapy showed a statistically significant improvement in laboratory parameters of the indices of liver cytolysis, lipid metabolism and antioxidant status, which was not achieved in the comparison subgroups. In patients with MAFLD and type 2 diabetes, a significant decrease in glucose levels was also noted during the study therapy, in contrast to the control subgroup. Patients from all study groups noted an improvement in general well-being and a decrease in dyspeptic symptoms, but without significant differences. The study drug was well tolerated.

Conclusion. The addition of the hepatoprotector Metrop GP to the treatment of MAFLD leads to an improvement in lipid metabolism, normalization of the indices of liver cytolysis and the body's antioxidant system.

Keywords: metabolically associated liver disease, hepatoprotector, honey preparation.

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

The study was carried out with the support of Canon 2 LLC.

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – широко распространенное заболевание печени, встречаемость которой увеличивается особенно в экономически развитых странах. Распространенность НАЖБП составляет в среднем до 25% от общей популяции [1].

При НАЖБП формируется жировая инфильтрация гепатоцитов более чем 5% от общей массы органа. Гистологически может проявляться как простой стеатоз, имеющий преимущественно благоприятное течение или стеатогепатит – прогрессирующая форма жировой болезни печени с высоким

риском формирования фиброза, цирроза и развития гепатоцеллюлярного рака. Доказана тесная связь НАЖБП с ожирением, СД 2, МС, сердечно-сосудистыми заболеваниями и их осложнениями [2–5]. Важно подчеркнуть, что течение НАЖБП будет существенно отличаться в зависимости от наличия того или иного ассоциированного с ней заболевания.

Несмотря на последние открытия в области изучения этиопатогенеза НАЖБП, окончательного понимания механизмов ее развития не достигнуто. В настоящее время доминирует гипотеза «множественного воздействия» факторов (инсулинорезистентность, гормональная активность жировой ткани, особенности питания, кишечная микробиота) которые действуют совместно на генетически предрасположенных субъектов, вызывая НАЖБП [6].

Учитывая чрезвычайную гетерогенность данной патологии, пришло понимание, что аббревиатура НАЖБП не отражает современные представления о связи заболевания с метаболическими нарушениями, в связи с чем учеными на международном консенсусе в июне 2023 года была утверждена новая терминология [7]. Эксперты предложили переименовать НАЖБП в метаболически ассоциированную жировую болезнь печени (МАЗБП). МАЗБП включает себя пациентов со стеатозом и наличием хотя бы одного из пяти факторов кардиометаболического риска.

На данный момент нет единого мнения относительно фармакологического лечения МАЗБП,

однако большое значение придается гепатотропным препаратам [8]. Препараты-гепатопротекторы для лечения заболеваний печени могут быть изготовлены как из растительных, так и из синтетических компонентов. Проблема, с которой сталкивается большинство средств, предназначенных для защиты печени – слабая доказательная база их эффективности. Это связано с тем, что очень немногие препараты прошли серьезные клинические испытания. Поэтому необходимы дополнительные исследования в этой области.

Метроп ГП относится к категории новых лекарственных средств, появление которых обусловлено целесообразностью использования в лечебных программах препаратов, обладающих как широким спектром терапевтического воздействия на патологически измененные печеночные структуры, так и обеспечивающих комплексную защиту гепатоцитов от факторов их повреждения. Препарат представляет собой 0,45% нативный раствор меда в воде, приготовленный по запатентованной технологии. Он обладает мембраностабилизирующим и антиоксидантным действием [9]. Настоящее исследование направлено на изучение механизмов гепатопротекции изучаемого препарата и получение объективной информации о клинической эффективности Метроп ГП при МАЗБП.

Цель исследования: оценка клинической эффективности препарата Метроп ГП у пациентов с МАЗБП.

Материал и методы исследования

Проведено проспективное рандомизированное открытое мультицентровое исследование по оценке клинической эффективности гепатотропного препарата Метроп ГП у пациентов с МАЗБП. Медицинскими базами послужили стационары 4 организаций г. Санкт-Петербурга – специализированная кардиологическая клиника и гастроэнтерологические отделения 3 многопрофильных больниц. Исследование проводилось в соответствии со статьей 40 «Проведение клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения» Федерального закона от 12.04.2010 N 61-ФЗ (ред. от 24.07.2023) «Об обращении лекарственных средств» и Приказом Министерства здравоохранения РФ от 19 января 2018 г. N 20н «Об утверждении Административного регламента Министерства здравоохранения Российской Федерации по предоставлению государственной услуги по выдаче разрешения на проведение клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения». Критерии включения: больные МАЗБП в стадии стеатоза печени или стеатогепатита в возрасте 35–55 лет, согласные с условиями проведения исследования и принявшие на себя обязательства выполнять предписанную программу клинического обследования и комплекс лечебных мероприятий, подписавшие Информированное согласие пациентов на участие в исследовании. Основанием постановки диагноза МАЗБП послужили характерные признаки

стеатоза печени по данным ультразвукового исследования органов брюшной полости, а также наличие хотя бы одного кардиометаболического фактора риска (индекс массы тела ≥ 25 кг/м² или окружность талии >94 см у мужчин/ >80 см у женщин; уровень глюкозы натощак $\geq 5,6$ ммоль/л или $\geq 7,8$ ммоль/л через 2 часа после углеводной нагрузки или уровень гликированного гемоглобина $\geq 5,7\%$ или наличие СД2; артериальное давление $\geq 130/85$ мм.рт.ст. или прием антигипертензивной терапии; уровень триглицеридов (ТГ) $\geq 1,7$ ммоль/л или прием липидснижающей терапии; уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) $\leq 1,0$ ммоль/л (у мужчин) и $\leq 1,3$ ммоль/л (у женщин) или прием липидснижающей терапии). Критериями исключения являлись: острые заболевания или обострение сопутствующих хронических заболеваний, требующих специализированного, в том числе интенсивного лечения; алкогольный, вирусный, лекарственный, аутоиммунный, наследственный генез жировой болезни печени; употребление наркотических веществ в анамнезе; отказ пациента от участия в исследовании.

Всего в обследование включено 70 человек с МАЗБП (из них 36 мужчин и 34 женщины) в возрасте от 39 до 55 лет. Средний возраст – $44,7 \pm 6,2$ лет. Все пациенты ежедневно получали инфузионную терапию гепатотропного препарата S-адметионин. Больные случайным образом были разделены на группу исследования и группу

контроля. Группу исследования составили 40 человек (17 мужчин и 23 женщины), которым на фоне базовой лекарственной терапии S-адметионином вводился подкожно исследуемый лекарственный гепатотропный препарат Метроп ГП по 1 мл ежедневно в течение 10 дней (всего 10 инъекций). В группу контроля вошли 30 больных с МАЖБП (19 мужчин и 11 женщин), получавших аналогичную базовую терапию. Период прохождения участниками исследования составил 4 недели.

Для изучения влияния гепатотропного препарата Метроп ГП на отдельные процессы, все больные группы исследования и группы контроля были разделены каждая на три подгруппы, профильные по генезу развития МАЖБП: подгруппа А1 и А2 – жировая болезнь печени у больных ожирением (соответственно 12 и 16 больных); подгруппа В1 и В2 – жировая болезнь печени у больных сахарным диабетом 2 типа (соответственно 9 и 8 больных); В1 и В2 – жировая болезнь печени у больных МС (соответственно 19 и 6 больных).

Оценка жалоб осуществлялась с помощью стандартного опроса. У всех испытуемых исследовалась динамика биохимических показателей крови (глюкоза, общий холестерин (ОХ), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), ЛПВП, ТГ, мочевины, креатинина, мочевиная кислота, общий билирубин, аспаратаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), щелочная фосфатаза (ЩФ))

и окислительного стресса (супероксиддисмутаза (СОД) эритроцитов, глутатионредуктаза эритроцитов, глутатионпероксидаза эритроцитов и общий антиоксидантный статус сыворотки крови), дважды (до исследования и через 2 недели после 10-дневного курса лечения гепатотропным препаратом Метроп ГП). Неинвазивная оценка фиброза и стеатоза печени выполнялась с помощью серологического теста ФиброМакс (BioPredictive, Франция) однократно в начале исследования (до введения исследуемого препарата).

Статистическая обработка результатов проведена по общепринятым методам вариационной статистики с использованием пакета прикладных программ SPSS 26 для Windows. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерий Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50), а также показатели асимметрии и эксцесса. Сравнение номинальных данных проводилось с помощью критерия χ^2 Пирсона. Для проверки различий между двумя сравниваемыми парными выборками применялся W-критерий Уилкоксона. Для сравнения относительных показателей, характеризующих связанные совокупности (до и после лечения), использовался тест МакНемара. Различия признавались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$ (95%).

Результаты исследования

По результатам серологического исследования ФиброМакс-тестом, в каждой из исследуемых групп оказались достаточно различные изменения печени, составляющие определенные этапы МАЖБП. Так, у большинства пациентов (21 испытуемый – 75%) с ожирением наблюдалось поражение печени по типу стеатоза, признаки воспалительных изменений печени имели 7 человек (25%). Фиброз печени развился только у 1 больного (3,6%). Похожие изменения печени выявлены и у пациентов с СД2: у 11 из 17 обследуемых отмечался стеатоз (64,7%), признаки воспалительных изменений печени имели 6 пациентов (35,3%), при этом фиброз наблюдался

уже у 3 пациентов (17,6%). Наиболее выраженные изменения печени отмечались у пациентов с МС. Большинство пациентов (14 из 25 обследуемых – 56%) имели признаки воспалительных изменений печени, а фиброз отмечался практически у половины обследуемых (12 из 25 человек – 48%). Таким образом, получены статистически значимые отличия при сравнении частоты фиброза в зависимости от генеза МАЖБП: у пациентов с МС и МАЖБП частота фиброза была выше ($p=0,001$) по сравнению с пациентами, страдающими ожирением. При сравнении остальных показателей статистически значимых различий не получено ($p > 0,05$) (табл. 1).

Таблица 1.
Частота стеатоза, стеатогепатита и фиброза в исследуемых группах по данным ФиброМакс-теста.
Table 1.
Frequency of steatosis, steatohepatitis and fibrosis in the study groups according to the Fibro-Max test.

Группы пациентов	Частота стеатоза		p	Частота стеатогепатита		p	Частота фиброза		p
	Абс./n	%		Абс./n	%		Абс./n	%	
А. МАЖБП у пациентов с ожирением	21/28	75		7/28	25		1/28	3,6	
Б. МАЖБП у пациентов с СД 2	11/17	64,7	>0,05	6/17	35,3	>0,05	3/17	17,6	0,001* P _{A-B} = 0,001
В. МАЖБП у пациентов с МС	11/25	44		14/25	56		12/25	48	
	Abs./n	%	p	Abs./n	%	p	Abs./n	%	p
	Frequency of steatosis			Frequency of steatohepatitis			Frequency of fibrosis		Patient groups

Таблица 2.
Динамика жалоб пациентов с МАЖБП и ожирением на фоне терапии.
Table 2.
Dynamics of complaints of patients with MAFLD and obesity during therapy.

Симптом	Подгруппа исследования (A1), n = 12		p	Подгруппа контроля (A2), n = 16		p	p _{A1-A2}	
	До лечения	После лечения		До лечения	После лечения			
Слабость	9	4		11	6			Weakness
Утомляемость	11	5		13	7			Fatigue
Нарушение сна	5	3		6	3			Sleep disturbance
Горечь во рту	4	2	>0,05	5	3	>0,05	>0,05	Bitterness in the mouth
Тошнота	2	1		3	3			Nausea
Тяжесть в правом подреберье	6	3		8	3			Heaviness in the right hypochondrium
	Before treatment	After treatment	p	Before treatment	After treatment	p	p _{A1-A2}	Symptom
	Intervention group (A1), n = 12			Control group (A2), n = 16				

МАЖБП у больных ожирением

На фоне проведенных лечебных мероприятий по результатам опроса у больных из обеих исследуемых подгрупп отмечалось купирование явлений астенического, диспептического и болевого абдоминального синдрома. Однако статистически значимых различий в динамике жалоб на фоне терапии и между подгруппами достигнуто не было (p>0,05) (табл. 2).

Результаты биохимического исследования продемонстрировали статистически значимое (p<0,05) уменьшение выраженности показателя цитолиза

(АЛТ) и улучшение показателей липидного профиля (ОХ, ТГ, ЛПНП) в подгруппе исследования (A1), чего не было достигнуто в подгруппе контроля (A2) (p>0,05). При оценке показателей антиоксидантной системы отмечалась достоверное (p<0,05) улучшение СОД, глутатионредуктазы и глутатионпероксидазы эритроцитов у пациентов подгруппы исследования (A1), в подгруппе контроля (A2) статистически значимых изменений данных показателей не наблюдалось (p>0,05). Динамика лабораторных показателей представлена в табл. 3.

Таблица 3.
Влияние гепатопротектора Метроп ГП на лабораторные показатели пациентов с МАЖБП и ожирением.
Table 3.
The effect of the hepatoprotector Metrop GP on laboratory parameters of patients with MAFLD and obesity.

Параметр	Подгруппа исследования (A1) (n=12)			Подгруппа контроля (A2) (n=16)			
	До лечения	После лечения	p	До лечения	После лечения	p	
АЛТ, Ед/л	38,7 [32,4–41,8]	25,1 [23,5–29,6]	<0,05*	39,0 [33,1–43,8]	38,4 [34,2–41,6]	>0,05	ALT, U/L
АСТ, Ед/л	33,3 [28,5–37,1]	23,7 [19,8–26,2]	>0,05	34,4 [28,3–37,4]	30,7 [26,4–35,3]	>0,05	AST, U/L
ГГТ, Ед/л	48,0 [43,1–52,8]	35,1 [31,6–39,2]	>0,05	44,6 [38,8–49,3]	42,2 [36,5–47,1]	>0,05	GGT, U/L
Билирубин общий, мкмоль/л	12,4 [9,1–15,2]	13,0 [8,9–17,1]	>0,05	15,5 [11,2–17,4]	16,3 [12,3–19,2]	>0,05	Total bilirubin, μmol/l
Билирубин прямой, мкмоль/л	1,6 [1,1–1,9]	1,8 [0,9–2,3]	>0,05	1,9 [0,9–2,5]	2,4 [1,6–3,1]	>0,05	Direct bilirubin, μmol/l
Глюкоза, ммоль/л	4,9 [3,6–5,8]	4,6 [3,5–5,4]	>0,05	5,1 [4,1–5,5]	5,2 [4,2–5,5]	>0,05	Glucose, mmol/l
ЩФ, Ед/л	67,4 [56,3–72,1]	59,8 [48,3–67,4]	>0,05	64,5 [55,1–71,6]	61,8 [53,5–69,8]	>0,05	ALP, U/L
Мочевая кислота, мкмоль/л	321,3 [296,1–342,5]	289,4 [253,6–326,3]	>0,05	345,5 [294,3–368,2]	327,4 [293,2–345,6]	>0,05	Uric acid, μmol/l
Мочевина, мкмоль/л	4,4 [3,8–5,2]	4,9 [3,9–5,8]	>0,05	4,9 [3,6–5,7]	4,8 [3,5–5,4]	>0,05	Urea, μmol/l
Креатинин, мкмоль/л	87,7 [72,4–92,5]	84,4 [74,5–91,3]	>0,05	92,1 [84,3–96,6]	87,7 [78,1–92,4]	>0,05	Creatinine, μmol/l
ОХ, ммоль/л	6,1 [5,2–7,1]	5,0 [4,3–5,9]	<0,05*	5,7 [4,9–6,5]	5,2 [4,5–6,1]	>0,05	CT, mmol/l
ТГ, ммоль/л	5,4 [4,4–5,9]	3,9 [3,1–4,5]	<0,05*	5,7 [4,8–6,1]	5,0 [4,1–5,6]	>0,05	TG, mmol/l
ЛПНП, ммоль/л	6,7 [5,9–7,2]	5,3 [4,2–5,9]	<0,05*	5,9 [5,1–6,4]	6,2 [5,2–6,7]	>0,05	LDL Cholesterol, mmol/l
ЛПВП, ммоль/л	1,1 [0,7–1,5]	1,9 [1,1–2,4]	>0,05	1,1 [0,8–1,4]	1,4 [0,9–1,8]	>0,05	HDL Cholesterol, mmol/l
	Before treatment	After treatment	p	Before treatment	After treatment	p	Parameter
	Intervention group (A1), n = 12			Control group (A2), n = 16			

Таблица 3. продолжение
Table 3. continuation

Параметр	Подгруппа исследования (A1) (n=12)			Подгруппа контроля (A2) (n=16)			Parameter
	До лечения	После лечения	p	До лечения	После лечения	p	
Активность общего антиоксидантного статуса, ммоль/л	0,9 [0,5–1,2]	1,3 [0,9–1,8]	>0,05	1,1 [0,6–1,4]	1,1 [0,6–1,5]	>0,05	ATAS, mmol/l
СОД эритроцитов, Ед/г Hb	967 [912–986]	1355 [1101–1403]	<0,05*	1075 [963–1126]	1122 [1012–1298]	>0,05	ESR, U/g Hb
Глутатионредуктаза эритроцитов, Ед/г Hb	1,7 [1,2–2,3]	2,7 [2,2–3,1]	<0,05*	1,7 [1,3–2,2]	1,9±0,07	>0,05	Glutathione Reductase Er, U/g Hb
Глутатионпероксидаза эритроцитов, Ед/г Hb	31 [26–37]	59 [48–64]	<0,05*	37 [31–45]	44 [32–49]	>0,05	GSH-Px, U/g Hb
	Before treatment	After treatment	p	Before treatment	After treatment	p	
	Intervention group (A1), n = 12			Control group (A2), n = 16			

МАЗБП у больных СД 2

У ряда испытуемых подгруппы исследования и подгруппы контроля на фоне проводимой терапии отмечалось купирование астенического, диспептического, болевого абдоминального синдрома. При этом не наблюдалось статистически значимой разницы в динамике частоты выявленных жалоб на фоне лечения, а также не отмечалось статистически значимой разницы между исследуемыми подгруппами (p>0,05) (табл. 4).

Комплексная терапия пациентов основной подгруппы (B1) с ежедневным включением в программу лечения гепатотропного препарата Метроп ГП на протяжении 10 дней продемонстрировала статистически значимое положительное влияние на показатели лабораторного цитолитического синдрома, в частности, значение АЛТ снизилось практически вдвое, АСТ с 42,4 [35,1–53,2] Ед/л до 26,4 [18,7–32,8] Ед/л, в то время как в подгруппе сравнения (B2) АЛТ снизилось лишь с 52,7 [42,3–63,1] Ед/л до 47,7 [37,5–58,4] Ед/л, значение АСТ осталось практически без изменений. Статистически значимое снижение маркера холестаза – ГГТ наблюдалось только в основной

подгруппе (B1): с 71,2 [62,1–79,8] Ед/л до 39,2 [28,4–45,8] Ед/л (p<0,05).

Кроме того, обнаружено, что у больных подгруппы исследования (B1) в отличие от больных подгруппы контроля (B2) под влиянием проведенной терапии получен значимый гипогликемический и гиполипидемический эффект. Концентрация глюкозы и показателей холестерина обмена (ОХ, ТГ, ЛПНП) в подгруппе B1 уже к концу второй недели после лечения существенно снизились и достигли статистически значимых различий (p<0,05) в отличие от подгруппы контроля (p>0,05).

На фоне лечения больных подгруппы исследования с использованием гепатотропного препарата Метроп ГП отмечалось повышение всех параметров состояния антиоксидантной защиты, таким образом, их количественные показатели не только статистически достоверно превысили аналогичные биохимические компоненты антиоксидантной защиты у больных группы контроля B2, но и приблизились к показателям референтных значений (табл. 5).

Таблица 4. Динамика жалоб пациентов с МАЗБП и СД 2 на фоне терапии.
Table 4. Dynamics of complaints from patients with MAFLD and DM 2 during therapy.

Симптом	Подгруппа исследования (B1), n = 9		p	Подгруппа контроля (B2), n = 8		p	p _{B1-B2}	Symptom
	До лечения	После лечения		До лечения	После лечения			
Слабость	6	3	>0,05	6	4	>0,05	>0,05	Weakness
Утомляемость	7	4		7	5			Fatigue
Нарушение сна	2	2		3	3			Sleep disturbance
Горечь во рту	3	2		4	3			Bitterness in the mouth
Тошнота	4	2		3	2			Nausea
Тяжесть в правом подреберье	6	4		3	2			Heaviness in the right hypochondrium
	Before treatment	After treatment	p	Before treatment	After treatment	p	p _{B1-B2}	
	Intervention group (B1), n = 9			Control group (B2), n = 8				

Таблица 5.
Влияние гепатопротектора Метроп ГП на лабораторные показатели пациентов с МАЖБП и СД 2.

Table 5.
The effect of the hepatoprotector Metrop GP on laboratory parameters of patients with MAFLD and DM 2.

Параметр	Подгруппа исследования (B1) (n=9)			Подгруппа контроля (B2) (n=8)			Parameter
	До лечения	После лечения	p	До лечения	После лечения	p	
АЛТ, Ед/л	64,2 [52,5–72,2]	32,4 [27,4–36,2]	<0,05*	52,7 [42,3–63,1]	47,7 [37,5–58,4]	>0,05	ALT, U/L
АСТ, Ед/л	42,4 [35,1–53,2]	26,4 [18,7–32,8]	>0,05	30,0 [23,1–39,4]	30,8 [20,5–39,4]	>0,05	AST, U/L
ГГТ, Ед/л	71,2 [62,1–79,8]	39,2 [28,4–45,8]	<0,05*	58,8 [48,4–67,2]	47,9 [38,7–56,8]	>0,05	GGT, U/L
Билирубин общий, мкмоль/л	15,4 [12,2–17,9]	14,2 [10,9–17,1]	>0,05	15,5 [12,6–18,1]	15,1 [12,4–17,5]	>0,05	Total bilirubin, μmol/l
Билирубин прямой, мкмоль/л	2,0 [1,2–2,8]	2,2 [1,6–2,9]	>0,05	1,8 [1,1–2,4]	1,9 [1,2–2,4]	>0,05	Direct bilirubin, μmol/l
Глюкоза, ммоль/л	8,4 [7,1–9,4]	6,8 [5,9–7,2]	<0,05*	7,9 [6,2–8,6]	7,1 [5,9–7,8]	>0,05	Glucose, mmol/l
ЩФ, Ед/л	66,1 [57,4–72,5]	57,5 [48,4–67,2]	>0,05	62,5 [51,5–71,6]	58,4 [49,6–65,2]	>0,05	ALP, U/L
Мочевая кислота, мкмоль/л	318,5 [293,5–332,1]	281,2 [262,1–301,2]	>0,05	343,8 [297,7–361,3]	322,2 [274,3–343,4]	>0,05	Uric acid, μmol/l
Мочевина, мкмоль/л	4,9 [3,8–5,7]	4,3 [3,6–5,2]	>0,05	4,3 [3,4–5,1]	4,9 [3,6–5,7]	>0,05	Urea, μmol/l
Креатинин, мкмоль/л	82,7 [68,7–87,2]	85,2 [71,3–89,3]	>0,05	98,3 [82,1–112,4]	89,1 [78,8–104,4]	>0,05	Creatinine, μmol/l
ОХ, ммоль/л	7,7 [6,8–8,1]	6,2 [5,6–7,0]	<0,05*	7,2 [6,4–7,7]	6,8 [6,1–7,5]	>0,05	CT, mmol/l
ТГ, ммоль/л	5,7 [5,1–6,4]	4,1 [3,6–4,8]	<0,05*	5,9 [5,0–6,8]	5,5 [4,9–6,2]	>0,05	TG, mmol/l
ЛПНП, ммоль/л	7,2 [6,3–7,7]	5,8 [5,1–6,3]	<0,05*	6,9 [6,2–7,4]	6,0 [5,6–6,4]	>0,05	LDL Cholesterol, mmol/l
ЛПВП, ммоль/л	0,6 [0,3–0,9]	1,5 [0,9–1,9]	>0,05	0,7 [0,4–1,0]	1,1 [0,7–1,4]	>0,05	HDL Cholesterol, mmol/l
Активность общего антиоксидантного статуса, ммоль/л	0,6 [0,3–0,9]	1,2 [0,9–1,4]	<0,05*	0,7 [0,3–0,9]	0,8 [0,4–1,1]	>0,05	ATAS, mmol/l
СОД эритроцитов, Ед/г Hb	673 [592–721]	977 [952–1001]	<0,05*	702 [653–796]	814 [724–902]	>0,05	ESR, U/g Hb
Глутатионредуктаза эритроцитов, Ед/г Hb	0,9 [0,5–1,2]	2,2 [1,2–2,6]	<0,05*	0,9 [0,4–1,7]	1,4 [0,7–1,9]	>0,05	Glutathione Reductase Er, U/g Hb
Глутатионпероксидаза эритроцитов, Ед/г Hb	26 [17–32]	48 [34–56]	<0,05*	27 [21–32]	30 [23–37]	>0,05	GSH-Px, U/g Hb
	Before treatment	After treatment	p	Before treatment	After treatment	p	
	Intervention group (B1), n = 9			Control group (B2), n = 8			

МАЖБП у больных с МС

При оценке динамики жалоб пациентов до и через 2 недели после окончания лечения отмечалось положительное изменение в виде уменьшения частоты слабости, утомляемости, нарушений сна, горечи во рту, тошноты и тяжести в правом подреберье в исследуемых подгруппах. Однако без статически значимых различий в динамике жалоб и между ними ($p > 0,05$) (табл. 6).

За период проведения исследования в основной подгруппе B1 достоверно ($p < 0,05$) улучшились показатели лабораторного цитолитического синдрома (АЛТ, АСТ), ГГТ, уровень глюкозы, а также липидный профиль у данных пациентов (ОХ, ТГ,

ЛПНП). В подгруппе сравнения изменения аналогичных показателей не достигли статистически значимых различий ($p > 0,05$).

Проведенный курс терапии у пациентов группы исследования (B1) привел к достоверному улучшению антиоксидантного статуса организма. Так, наблюдалось статистически значимое ($p < 0,05$) повышение общего антиоксидантного статуса, СОД, глутатионредуктазы и глутатионпероксидазы эритроцитов. В подгруппе контроля также наблюдалась тенденция к улучшению вышеперечисленных показателей, но статистически значимых изменений не достигнуто ($p > 0,05$) (табл. 7).

Таблица 6.
Динамика жалоб пациентов с МАЖБП и МС на фоне терапии.

Table 5.
Dynamics of complaints from patients with MAFLD and MS during therapy.

Симптом	Подгруппа исследования (B1), n = 19			Подгруппа контроля (B2), n = 6			p _{B1-B2}	
	До лечения	После лечения	p	До лечения	После лечения	p		
Слабость	10	6	>0,05	11	7	>0,05	>0,05	Weakness
Утомляемость	9	5		9	5			Fatigue
Нарушение сна	3	2		4	3			Sleep disturbance
Горечь во рту	4	2		6	4			Bitterness in the mouth
Тошнота	3	2		4	1			Nausea
Тяжесть в правом подреберье	5	2		5	3			Heaviness in the right hypochondrium

Симптом	Intervention group (C1), n = 19		p	Control group (C2), n = 6		p	p _{B1-B2}
	Before treatment	After treatment		Before treatment	After treatment		

Таблица 7.
Влияние гепатопротектора Метроп ГП на лабораторные показатели пациентов с МАЖБП и МС.

Table 7.
Effect of hepatoprotector Metrop GP on laboratory parameters of patients with MAFLD and MS.

Параметр	Подгруппа исследования (B1) (n=19)			Подгруппа контроля (B2) (n=6)			
	До лечения	После лечения	p	До лечения	После лечения	p	
АЛТ, Ед/л	67,3 [58,1-79,2]	38,1 [31,3-47,4]	<0,05*	65,0 [57,4-78,4]	54,8 [44,5-62,1]	>0,05	ALT, U/L
АСТ, Ед/л	54,6 [47,6-61,2]	34,5 [29,1-40,3]	<0,05*	51,4 [45,1-58,6]	47,7 [42,1-52,4]	>0,05	AST, U/L
ГГТ, Ед/л	56,6 [47,3-62,5]	38,4 [26,7-43,8]	<0,05*	52,3 [42,3-59,4]	47,5 [38,3-51,4]	>0,05	GGT, U/L
Билирубин общий, мкмоль/л	12,5 [9,1-14,7]	13,7 [10,9-15,8]	>0,05	14,2 [12,2-16,4]	14,9 [12,1-17,2]	>0,05	Total bilirubin, μmol/l
Билирубин прямой, мкмоль/л	2,6 [1,8-3,2]	2,7 [1,8-3,3]	>0,05	2,7 [1,8-3,4]	2,4 [1,7-2,9]	>0,05	Direct bilirubin, μmol/l
Глюкоза, ммоль/л	5,4 [4,5-5,7]	5,1 [4,1-5,5]	>0,05	5,3 [4,2-5,8]	5,1 [4,1-5,7]	>0,05	Glucose, mmol/l
ЩФ, Ед/л	64,3 [48,4-71,4]	55,4 [43,6-61,2]	>0,05	68,5 [53,4-76,4]	62,2 [53,2-72,1]	>0,05	ALP, U/L
Мочевая кислота, мкмоль/л	333,3 [298,4-356,3]	289,2 [254,6-321,2]	>0,05	349,5 [297,6-376,4]	329,2 [275,4-357,3]	>0,05	Uric acid, μmol/l
Мочевина, мкмоль/л	4,2 [3,2-4,9]	4,8 [3,4-5,4]	>0,05	4,6 [3,8-5,4]	4,9 [4,1-5,6]	>0,05	Urea, μmol/l
Креатинин, мкмоль/л	83,8 [71,2-91,5]	86,4 [72,4-94,5]	>0,05	95,1 [83,4-104,2]	88,7 [77,6-93,4]	>0,05	Creatinine, μmol/l
ОХ, ммоль/л	8,6 [7,7-8,9]	6,7 [5,8-7,2]	<0,05*	8,4 [7,2-8,1]	7,4 [7,0-7,7]	>0,05	CT, mmol/l
ТГ, ммоль/л	7,4 [6,9-7,9]	5,2 [4,9-5,9]	<0,05*	7,8 [7,3-8,1]	6,6 [6,1-7,0]	>0,05	TG, mmol/l
ЛПНП, ммоль/л	8,4 [7,9-9,2]	6,2 [5,7-6,8]	<0,05*	7,4 [6,9-7,7]	7,7 [7,1-8,0]	>0,05	LDL Cholesterol, mmol/l
ЛПВП, ммоль/л	0,5 [0,2-0,7]	1,2 [0,8-1,5]	>0,05	0,6 [0,3-1,1]	1,3 [0,8-1,5]	>0,05	HDL Cholesterol, mmol/l
Активность общего антиоксидантного статуса, ммоль/л	0,7 [0,3-1,1]	1,6 [1,1-2,2]	>0,05	0,8 [0,4-1,1]	0,7 [0,3-1,1]	>0,05	ATAS, mmol/l
СОД эритроцитов, Ед/г Hb	587 [496-643]	1021 [912-1124]	<0,05*	632 [563-684]	789 [652-834]	>0,05	ESR, U/g Hb
Глутатионредуктаза эритроцитов, Ед/г Hb	0,7 [0,3-1,1]	2,0 [1,4-2,7]	<0,05*	0,8 [0,3-1,2]	1,0 [0,4-1,3]	>0,05	Glutathione Reductase Er, U/g Hb
Глутатионпероксидаза эритроцитов, Ед/г Hb	22 [17-26]	44 [37-49]	<0,05*	25 [19-32]	29 [19-36]	>0,05	GSH-Px, U/g Hb

Parameter	Intervention group (C1), n = 19		p	Control group (C2), n = 6		p
	Before treatment	After treatment		Before treatment	After treatment	

Обсуждение

Важно отметить различную тяжесть поражения печени при сочетании МАЖБП с вышеперечисленными патологиями. Так, самые тяжелые структурные изменения печени в нашем исследовании наблюдались при сочетании МАЖБП с МС, менее выраженные изменения печени отмечались в группе пациентов с СД 2, у пациентов с ожирением преобладали изменения печени по типу стеатоза. Несмотря на длительный период изучения, колоссальный объем проведенных исследований, в настоящее время иммунопатогенетические механизмы развития МАЖБП до конца не ясны. Остается также открытым вопрос о взаимосвязях между МАЖБП, СД 2, ожирением и МС. На данный момент считается, что инсулинорезистентность является основным механизмом формирования данных патологий, она приводит к нарушению углеводного (гиперинсулинемия и/или гипергликемия) и липидного обмена. Возникает усиленный липолиз жировой ткани с образованием избыточного количества свободных жирных кислот, в то время как в печени снижается скорость их окисления. Эти процессы и лежат в основе механизмов развития стеатоза. В свою очередь, избыток жиров в печени приводит к накоплению активных форм кислорода, дефициту энергетических ресурсов клеток, активации перекисного окисления липидов и окислительному стрессу – развивается стеатогепатит [10]. В механизме развития фиброза печени при МАЖБП особый интерес представляет ингибитор активатора плазминогена 1 (РАI-1), который действует как ключевой медиатор в фибринолитической системе. Исследования показывают, что фиброзированные ткани содержат высокую концентрацию РАI-1, что приводит к ингибированию тканевой протеолитической активности, снижению скорости деградации коллагена и усилению тканевого фиброгенеза [11]. Повышенные уровни РАI-1 ассоциированы с ожирением, инсулинорезистентностью, сахарным диабетом 2 типа и дислипидемией [12, 13]. Во многих перекрестных исследованиях продемонстрировано, что МС и его компоненты связаны с повышенным риском развития ожирения печени в различных популяциях. Однако учитывая перекрестный характер этих исследований, реальных доказательств причинно-следственной связи они не предоставляют [14–17]. Более интересно недавнее лонгитюдное проспективное когортное исследование с участием 15791 человек китайской популяции, за которыми наблюдали в течение 6 лет. Исследователями отмечено, что риск развития жировой болезни печени был заметно выше у лиц с МС. После корректировки на возможные сопутствующие факторы, такие как возраст, диета, пол, статус курильщика и уровень физической активности, коэффициент риска развития НАЖБП составил 1,94 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,78–2,13). Авторы также заметили, что коэффициенты риска развития НАЖБП увеличивались по мере того, как добавлялись составляющие МС, достигнув 3,51 (95% ДИ 3,15–3,91) при наличии трех компонентов по сравнению с лицами, у которых отсутствовали таковые [18].

Во многих исследованиях подтверждается, что СД 2 ускоряет прогрессирование стеатогепатита и развитие фиброза [3, 19, 20]. Так, метаанализ 2023 года, в котором оценивалась распространенность НАЖБП (в том числе клинически значимого и прогрессирующего фиброза печени) при СД 2 у 1 832 125 пациентов – данные 156 исследований, продемонстрировал высокую распространенность повреждения печени. Показатели распространенности НАЖБП и НАСГ при СД 2 типа составили 65,04% (95% ДИ от 61,79% до 68,15%, $I^2=99,90\%$) и 31,55% (95% ДИ от 17,12% до 50,70%, $I^2=97,70\%$) соответственно; у 35,54% (95% ДИ от 19,56% до 55,56%, $I^2=100,00\%$) пациентов с СД 2 с НАЖБП наблюдались клинически значимый фиброз, в то время как у 14,95% (95% ДИ от 11,03% до 19,95%, $I^2=99,00\%$) выявлен прогрессирующий фиброз [21].

Ожирение является еще одним фактором развития и прогрессирующего течения жировой болезни печени. По данным метаанализа 2022 года, включавшего 101 028 человек (151 исследование), распространенность НАЖБП среди населения с избыточной массой тела составила 42,49% (95% ДИ от 32,55% до 53,08%, $I^2=96,40\%$), а распространенность неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) составила 33,50% (95% ДИ от 28,38% до 39,04%, $I^2=95,60\%$). Аналогичные оценки распространенности были получены среди населения с ожирением и НАЖБП – 43,05% (95% ДИ от 32,78% до 53,97%, $I^2=96,30\%$) и НАСГ – 33,67% (95% ДИ от 28,45% до 39,31%, $I^2=95,60\%$). Клинически значимый фиброз присутствовал у 20–27% (95% ДИ от 11,32% до 33,62%, $I^2=93,00\%$) лиц с НАЖБП и избыточной массой тела и у 21,60% (95% ДИ от 11,47% до 36,92%, $I^2=95,00\%$) пациентов с НАЖБП и ожирением; прогрессирующий фиброз отмечался у 6,65% (95% ДИ от 4,35% до 10,01%, $I^2=58,00\%$) лиц с избыточной массой тела, и у 6,85% (95% ДИ от 3,85% до 11,90%, $I^2=90,00\%$) лиц с ожирением [22].

Таким образом, вышеперечисленные сведения еще раз подчеркивают необходимость применения более активных усилий по профилактике СД 2, принятия дополнительных мер для борьбы с глобальной эпидемией ожирения и МС.

В развитии современной системы этиопатогенетического лечения больных МАЖБП большое значение придается гепатотропным препаратам. Изучаемый гепатотропный препарат Метроп ГП в своей биохимической основе содержит пчелиный мед (раствор для подкожного введения меда натурального). Мед богат биологически активными соединениями пищевого и непищевого происхождения, а также природными антиоксидантами, и его потенциальная полезная функция для здоровья человека становится все более очевидной. Опубликованные результаты работ подтверждают, что мед является средством, способным модулировать окислительный стресс и обладает антипролиферативными, проапоптотическими, противовоспалительными, иммуномодулирующими свойствами [23, 24, 24]. Положительное влияние меда на кардиометаболические факторы риска было продемонстрировано в метаанализе 2023 года,

который включал 18 контролируемых исследований – 1105 участников. Мед снижал уровень глюкозы натощак (Mean Difference (MD) = –0,20 ммоль/л, 95% ДИ, от –0,37 до –0,04 ммоль/л; низкая достоверность), общего холестерина (MD = –0,18 ммоль/л, 95% ДИ, от –0,33 до –0,04 ммоль/л; низкая достоверность), холестерина липопротеидов низкой плотности (MD = –0,16 ммоль/л, 95% ДИ, от –0,30 до –0,02 ммоль/л; низкая достоверность), триглицеридов (MD = –0,13 ммоль/л, 95% ДИ, от –0,20 до –0,07 ммоль/л; низкая достоверность) и АЛТ (MD = –9,75 Ед/л, 95% ДИ, от –18,29 до –1,21 Ед/л; низкая достоверность) и повышал уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (MD = 0,07 ммоль/л, 95% ДИ, 0,04–0,10 ммоль/л; высокая достоверность) [26]. Гипогликемический эффект меда, наблюдавшийся в нашем исследовании у пациентов с СД2, в настоящее время остается не до конца изученным. Механизмы снижения уровня глюкозы при СД2 на фоне приема меда связывают

с высоким содержанием в нем различных полифенолов (кемпферол, катехин, кверцетин, лютеолин, рутин и апигенин), которые способствуют ингибированию α -глюкозидазы и α -амилазы, протекции β -клеток поджелудочной железы за счет снижения окислительного стресса, а также увеличения секреции и повышения активности инсулина; ингибированию глюконеогенных ферментов и ингибированию фермента альдозоредуктазы [27].

Таким образом, результаты приведенных исследований позволяют ожидать положительное воздействие гепатотропного препарата Метроп ГП и при МАЖБП. В нашем исследовании 10-дневный курс терапии изучаемого препарата оказал достоверно значимое влияние на лабораторные маркеры цитолитического и холестатического синдрома, показатели липидного и углеводного обмена, а также антиоксидантную систему, что делает его перспективным препаратом в комплексной терапии МАЖБП.

Выводы

Проведенное исследование продемонстрировало, что гепатотропный препарат Метроп ГП приводит к достоверному улучшению показателей липидного, углеводного обмена, нормализации показателей

цитолитического синдрома и антиоксидантной системы организма. Требуется дальнейшие рандомизированные контролируемые исследования для подтверждения полученных результатов.

Литература | References

1. Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D. et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64:73–84. doi: 10.1002/hep.28431.
2. Rong L., Zou J., Ran W., Qi X., Chen Y., Cui H., Guo J. Advancements in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023; 01 (16):13. doi: 10.3389/fendo.2022.1087260.
3. Polyzos S.A., Kountouras J., Mantzoros C.S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: From pathophysiology to therapeutics. *Metabolism*. 2019; 92:82–97. doi: 10.1016/j.metabol.2018.11.014.
4. Tanase D.M., Gosav E.M., Costea C.F., Ciocoiu M., Lacatusu C.M., Maranduca M.A., et al. The Intricate Relationship between Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM), Insulin Resistance (IR), and Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *J Diabetes Res*. 2020; 07(31). doi: 10.1155/2020/3920196.
5. Muzurović E., Mikhailidis D.P., Mantzoros C. Non-alcoholic fatty liver disease, insulin resistance, metabolic syndrome and their association with vascular risk. *Metabolism*. 2021; 01(119). doi: 10.1016/j.metabol.2021.154770.
6. Buzzetti E., Pinzani M., Tsochatzis E.A. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism*. 2016; 65(8):1038–1048. doi: 10.1016/j.metabol.2015.12.012.
7. Rinella M.E., Lazarus J.V., Ratziu V., Francque S.M., Sanyal A.J., Kanwal F. et al. NAFLD Nomenclature consensus group. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology*. 2023;1;78(6):1966–1986. doi: 10.1097/HEP.0000000000000520.
8. Demidova T.Y., Ushanova F.O. Non-alcoholic fatty liver disease: aspects of management of a comorbid patient. A review. *Ter Arkh*. 2023;23;95(10):888–895. (in Russ.) doi: 10.26442/00403660.2023.10.202435.
9. Abduloeva N. Kh., Kolbasov S. Ye., Stukov A.N., Moiseenko V.M. Preclinical evaluation of the effect of metrop gp on acute toxicity and hepatotoxicity of chemotherapy. *Prob in oncol*. 2011; 57(1):71–74. (In Russ.) Абдулоева, Н. Х., Колбасов, С. Е., Стуков, А. Н., Моисеенко, В.М. Предклиническая оценка влияния препарата Метроп ГП на острую токсичность и гепатотоксичность химиотерапии. *Вопр онкол*. 2011; 57(1):71–74.
10. El H.H., Di V.A., Vettor R., Rossato M. Cardio-Metabolic Disorders in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci*. 2019; 6;20(9):2215. doi: 10.3390/ijms20092215.
11. Ghosh A.K., Vaughan D.E. PAI-1 in tissue fibrosis. *J Cell Physiol*. 2012;227(2):493–507. doi: 10.1002/jcp.22783.
12. Cesari M., Pahor M., Incalzi R.A. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1): a key factor linking fibrinolysis and age-related subclinical and clinical conditions. *Cardiovasc Ther*. 2010;28(5):72–91. doi: 10.1111/j.1755–5922.2010.00171.
13. Oishi K. Plasminogen activator inhibitor-1 and the circadian clock in metabolic disorders. *Clin Exp Hypertens*. 2009;31(3):208–19. doi: 10.1080/10641960902822468.
14. Hamaguchi M., Takeda N., Kojima T., Ohbora A., Kato T., Sarui H. et al. Identification of individuals with non-alcoholic fatty liver disease by the diagnostic criteria for the metabolic syndrome. *World J Gastroenterol*. 2012;18(13):1508–16. doi: 10.3748/wjg.v18.i13.1508.
15. Graham R.C., Burke A., Stettler N. Ethnic and sex differences in the association between metabolic syndrome and suspected nonalcoholic fatty liver disease in a na-

- tionally representative sample of US adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;49(4):442–449. doi: 10.1097/MPG.0b013e31819f73b4.
16. Castro-Martínez M.G., Banderas-Lares D.Z., Ramírez-Martínez J.C., Escobedo-de la Peña J. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in subjects with metabolic syndrome. *Cir Cir.* 2012;80(2):128–133.
 17. Tsai C.H., Li T.C., Lin C.C. Metabolic syndrome as a risk factor for nonalcoholic fatty liver disease. *South Med J.* 2008;101(9):900–905. doi: 10.1097/SMJ.0b013e31817e8af9.
 18. Zhang T., Zhang C., Zhang Y., Tang F., Li H., Zhang Q. et al. Metabolic syndrome and its components as predictors of nonalcoholic fatty liver disease in a northern urban Han Chinese population: a prospective cohort study. *Atherosclerosis.* 2015;240(1):144–148. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.02.049.
 19. Tilg H., Moschen A.R., Roden M. NAFLD and diabetes mellitus. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14(1):32–42. doi: 10.1038/nrgastro.2016.147.
 20. Rhee E.J. Nonalcoholic fatty liver disease and diabetes: An epidemiological perspective. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2019;34:226–233. doi: 10.3803/EnM.2019.34.3.226.
 21. En Li Cho E, Ang C.Z., Quek J., Fu C.E., Lim L.K., Heng Z.E. Global prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes mellitus: an updated systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2023;72(11):2138–2148. doi: 10.1136/gutjnl-2023-330110.
 22. Quek J., Chan K.E., Wong Z.Y., Tan C., Tan B., Lim W.H., et al. Global prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in the overweight and obese population: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2023;8(1):20–30. doi: 10.1016/S2468–1253(22)00317-X.
 23. Afrin S., Gasparrini M., Forbes-Hernández T.Y. Protective effects of manuka honey on LPS-treated RAW 264.7 macrophages. Part 1: Enhancement of cellular viability, regulation of cellular apoptosis and improvement of mitochondrial functionality. *Food Chem Toxicol.* 2018;121:203–213.
 24. Gasparrini M., Afrin S., Forbes-Hernández T.Y. Protective effects of manuka honey on LPS-treated RAW 264.7 macrophages. Part 2: Control of oxidative stress induced damage, increase of antioxidant enzyme activities and attenuation of inflammation. *Food Chem Toxicol.* 2018;120:578–587.
 25. Alvarez-Suarez J.M., Giampieri F., Battino M. Honey as a source of dietary antioxidants: structures, bioavailability and evidence of protective effects against human chronic diseases. *Curr Med Chem.* 2013;20:621–638.
 26. Ahmed A., Tul-Noor Z., Lee D., Bajwah S., Ahmed Z., Zafar S., et al. Effect of honey on cardiometabolic risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev.* 2023;81(7):758–774. doi: 10.1093/nutrit/nuac086.
 27. Pasupuleti V.R., Arigela C.S., Gan S.H., Salam S.K.N., Krishnan K.T., Rahman N.A., et al. A Review on Oxidative Stress, Diabetic Complications, and the Roles of Honey Polyphenols. *Oxid Med Cell Longev.* 2020;11:1–16. doi: 10.1155/2020/8878172.