

АНОТАЦІЯ

Мазніченко Є.О. Розробка та оцінка ефективності застосування персоніфікованої патогенетично обґрунтованої гіполіпідемічної терапії у хворих на сімейну гіперхолестеринемію із неалкогольним стеатогепатитом. Кваліфікаційна наукова робота на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 "Медицина". - Одеський національний медичний університет, МОЗ України, Одеса, 2020.

Дисертація присвячена вивченню особливостей перебігу гіперхолестеринемії у пацієнтів хворих на сімейну гіперхолестеринемію (СГХ) із неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ), розробки моделювання неалкогольного стеатогепатиту у щурів в експерименті, розробки персоніфікованої, патогенетично обґрунтованої гіполіпідемічної терапії та комплексної оцінки ефективності запропонованого медикаментозного лікування, розробки модифікованого опитувальника для скринінгової, суб'єктивної оцінки якості життя у пацієнтів із СГХ та НАСГ.

На першому етапі дисертаційного дослідження шляхом ретроспективного аналізу лабораторних даних і даних історій хвороб було виявлено ряд пацієнтів із ознаками СГХ та НАСГ. З 376 виявлених хворих з можливим діагнозом СГХ та НАСГ під час проведення детального збору анамнезу та фізикального огляду до дисертаційного дослідження було включено 108 хворих з клінічними ознаками СГХ із НАСГ, які відповідали критеріям включення з подальшим розподілом на групи дослідження шляхом простої рандомізації, методом "конвертів".

Для комплексної оцінки впливу розробленої терапії, зокрема оцінки гістологічної картини тканини печінки, було розроблено спосіб моделювання неалкогольного стеатогепатиту у щурів в експерименті протягом 90 діб шляхом використання атерогенного раціону із додатковим введенням пальмової олії та свинячого сала із розрахунку 50 г/кг і наступним етапом лікування протягом 45 діб, аналізом отриманих біохімічних (ЗХ, ЛПДНЩ, ЛПНЩ, ЛПВЩ, ТГ, КА, АЛТ, АСТ, ГГТп, глюкоза крові) та патоморфологічних даних (забарвлення зрізів за

гемадоксилін еозин, Ван Гізон для виявлення фіброзування, Судан III для виявлення жирової дистрофії). У результаті індукції НАСГ за розробленою схемою було сформовано НАСГ із гіперхолестеринемією (активність АЛТ та АСТ була в 4 рази вище ($p < 0,001$); рівень ЗХ був вище на 153% ($p = 0,001$), ЛПНЩ – вище в 4 рази, рівень ТГ був вище на 24% ($p = 0,001$), рівень ЛПВЩ був менше на 42% ($p = 0,023$) порівняно до інтактної групи. Гістологічно: порушення гістоархітекτονіки гепатоцитів, білкова дистрофія, осередки централобулярних фокусів фіброзування дифузна, мікро-, макровезикулярна, жирова дистрофія гепатоцитів, жировий гепатоз III-IV ступеня.

Методом збору анамнестичних даних та результатів клініко-лабораторного обстеження, відповідно до чинних протоколів надання медичної допомоги та діагностичних критеріїв Dutch Lipid Clinic Network усі хворі мали клінічні ознаки СГХ та НАСГ. Під час опитування та збору сімейного анамнезу найчастіше виявлявся факт наявності ССЗ у родичів першого порядку, що було виражено у 100 (93%) пацієнтів; відомості про наявність корнеальної дуги було виявлено у 5 (4,6%) хворих; 46 (43%) хворих мали ранній початок дебютом ССЗ і судинних захворювань (чоловіки < 55 років, жінки < 60 років), 43 (40%) мали ознаки розвитку церебрального або периферичного атеросклерозу.

Для виключення прихованого, хронічного вживання алкоголю використовували тест "Сітка LeGo" в модифікації Жарікова О.Б. З метою суб'єктивної, скринінгової оцінки якості життя використовували стандартні (MOS SF-36, HADS) та розроблений модифікований опитувальник (MQLFS).

Фізикальний метод оцінки стану пацієнтів виявив у 8 (7,4%) хворих незначні периорбітальні ксантелазми. Диспептичний синдром був виявлений у 101 (93,5%) хворого, ознаки астеновегетативного синдрому - у 102 (94,4%) пацієнтів. Огляд живота виявив його здуття у 52 (48%) хворих. Під час пальпації край печінки виступав з-під краю реберної дуги у 92 (85%) пацієнтів. Перкуторно, під час визначення розмірів печінки за Курловим, спостерігалось їх збільшення у 98 (91%) хворих. Загальноклінічні методи дослідження виконувались для оцінки загального соматичного стану пацієнта. Додатково було проведено оцінку вуглеводного обміну (глюкоза крові натщесерце, HbA1) коагуляційних властивостей (фібриноген, ПТІ). З

метою визначення концентрації ліпідної фракції було проведено біохімічне дослідження з визначенням ЗХ, ЛПДНЩ, ЛПНЩ, ЛПВЩ, ТГ, КА у результаті чого було встановлено достовірне підвищення рівнів ЗХ, ЛПНЩ та КА ($p < 0,001$); оцінка активності печінкових ферментів (АЛТ, АСТ, ГГТп, ЛФ, тимолова проба, визначення білірубину та фракцій) виявила достовірне підвищення активності печінкових ферментів в 2,5 рази ($p < 0,001$). Рівні КФК, загального білка, креатиніну та сечовини знаходились у межах референсних значень.

Методом ПЛР було проведено молекулярно-генетичне дослідження поліморфізмів гена *SLCO1B1* (rs4149056, Val174Ala, c.521 T>C) для персоналізованого підбору дози статинів та виявлення факторів ризику розвитку побічних реакцій до початку лікування.

Методом ІФА було визначено концентрацію прозапального цитокіну інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) та концентрацію фрагментів цитокератину-18 (ЦК-18) у плазмі крові додатково до стандартних лабораторних тестів для комплексної оцінки морфофункціонального стану тканини печінки. На початку лікування концентрація ІЛ-6 та ЦК-18 була достовірно вищою ($p < 0,001$) порівняно з контрольною групою. Для виключення вторинної гіперхолестеринемії ІФА методом було проведено визначення ТТГ, що був у межах базальних значень у всіх хворих.

Інструментальні дослідження функціонального стану ССС включали аналіз ЕКГ, ЕхоКС та дуплексне сканування брахіоцефальних судин. За результатами ЕКГ дослідження гострої патології виявлено не було, отримані дані відповідали віку та анамнезу хворих. За даними ЕхоКС 46 (43%) пацієнтів мали ознаки ІХС, 42 (39%) кальциноз аортального клапана, 21 (19%) мітрального клапана, ущільнення стінок аорти виявлено у 80 (74%) хворих, розширення лівих відділів серця у 17 (16%) хворих. За даними дуплексного сканування товщина комплексу інтими-медіа > 1 мм загальної сонної артерії була виявлена у 42 (39%) хворих, внутрішньосонної артерії у 11 (10%) хворих і в 5 (4,6%) хворих - зовнішньої сонної артерії. Наявність атеросклеротичної бляшки ідентифікували у 28 (26%) хворих.

Для оцінки стану печінки було проведено УЗД з визначенням гепаторенального індексу та еластографію правої частки печінки. УЗД печінки виявило у 65 (60%) хворих 2 ступінь жирової інфільтрації, у 17 (16%) хворих 1

ступінь жирової інфільтрації та у 26 (24%) хворих 3 ступінь відповідно. У більшості хворих 100 (93%) стеатоз мав дифузний характер, 8 (7%) хворих мали вогнищевий характер; затухання У-звука до діафрагмального краю печінки було виявлено у 94 (87%) хворих. Гепаторенальний індекс коливався у межах 1,46-1,48. Аналіз даних еластографії виявив жорсткість паренхіми в межах 1,5-5,8 кПа - у 84 (78%) - F0 за METAVIR, 20 (19%) - 5,9-7,2 кПа - F1 за METAVIR, у 3 (2,8%) і жорсткість печінки 7,3-9,5 кПа - F2 за METAVIR мали 3 (2,8%) хворих.

Усім пацієнтам були пояснені головні компоненти захворювань і надані рекомендації щодо модифікації способу життя, зокрема рекомендовано щоденні прогулянки в середньому та швидкому темпі не менше ніж 5 000 кроків, аеробні фізичні навантаження 150 хв на тиждень. Усім хворим індивідуально був розрахований щоденний калораж відповідно до статі та фізичного навантаження (Basal Metabolic Rate) за формулою Харріс-Бенедикта. Пацієнти отримали розроблені рекомендації дієтотерапії відповідно до TLC (Therapeutic Lifestyle Changes) з урахування обох патологій. Дисертація містить вивчення таких груп пацієнтів: першій групі (n=35) було призначено розувастатин (РОЗУКАРД®, ТОВ "Зентива", Чеська Республіка) у дозі 20 мг/щоденно, внутрішньо, незалежно від прийому їжі, постійно та езетиміб ("Ліпобон" ЗАТ ЕГІС, Угорщина) у дозі 10 мг щоденно, внутрішньо, незалежно від прийому їжі, постійно; другій групі (n=37) додатково до розувастатину та езетимібу було призначено комплекс омега-3 ПНЖК ("Епадол нео", Київський вітамінний завод, ПАТ, м.Київ, Україна) внутрішньо, 2 рази на добу, під час прийому їжі, курсом 90 діб; третій групі (n=36) додатково до розувастатину та езетимібу було призначено комплексний гепатопротектор ("Гепадиф", Глобал Фарм СП, ООО для "Валартин Фарма, ООО", Казахстан/Україна), внутрішньо, по 2 капсули 3 рази на день, незалежно від прийому їжі, курсом 90 діб. Оцінку загального стану та зміни лабораторно-інструментальних показників проводили до початку лікування на 45-у, 90-у добу терапії та за 6 міс. після проведеного лікування.

Наукова новизна дисертаційного дослідження полягає в тому, що вперше розроблена методика моделювання неалкогольного стеатогепатиту у щурів в експерименті і проведена оцінка ефективності застосування розувастатину,

езетимібу, омега-3 ПНЖК і комплексного гепатопротектора на морфофункціональний стан печінки. Встановлено, що терапія розувастатином та езетимібуом приводила до достовірного зниження рівня ЛПНЩ на 19% ($p=0,046$), рівень ЛПВЩ – підвищився на 41% ($p=0,04$), активність АЛТ – зменшилась на 41%, АСТ – на 61% ($p<0,05$) при порівняно з контрольною групою; за умови додаткового введення омега-3 ПНЖК рівень ЛПНЩ був менше на 27% ($p=0,01$), ТГ на 30% ($p=0,001$), рівень ЛПВЩ був вище на 37%, проте статистичної достовірності показник не набував; активність печінкових ферментів була меншою за контрольні показники, а саме: АЛТ – на 49%, АСТ – на 67% ($p=0,001$). Під час проведення гістологічного дослідження тканини печінки обох груп значущої різниці встановлено не було. Біохімічне дослідження сироватки крові щурів із додатковим введенням гепатопротектора виявило зниження рівня ЛПНЩ на 64% ($p=0,001$), рівня ТГ менше на 22% ($p>0,05$), рівень ЛПВЩ підвищився вдвічі ($p=0,001$); активність АЛТ була меншою в 2,9 рази, АСТ – в 4 рази ($p=0,001$) порівняно з показниками контрольної групи. Гістологічно тканина печінки характеризувалась одиничними ділянками білкової дистрофії, жировим гепатозом 0-I ступеня.

Було проведене молекулярно-генетичне дослідження поліморфізму гена *SLCO1B1*, вибрана персоніфікована тактика дозування розувастатину у пацієнтів хворих на СГХ та НАСГ та доповнені наукові дані щодо частоти, з якою зустрічається поліморфізм rs4149056, Val174Ala, c.521 T>C у пацієнтів Одеського регіону.

Розроблений опитувальник для суб'єктивної, скринінгової оцінки якості життя у пацієнтів з СГХ та НАСГ (Modified Questionary Quality of Life in Patients with Familial Hypercholesterolemia and Nonalcoholic Steatohepatitis) Проведений однофакторний дисперсійний, кореляційно-регресійний та ROC-аналіз виявив достовірний тісний кореляційний зв'язок MQLFS зі стандартними опитувальниками, лабораторними даними та результатами інструментального обстеження хорошу та відмінну якість показників - відповідно до експертної шкали AUC площа під кривими знаходилась у межах 0,63-1,0 ($p<0,04$).. Чутливість методу у пацієнтів, які отримували розроблену, персоніфіковану гіполіпідемічну терапію складала 89,2%, а специфічність 87,5%. Рівняння багатофакторної регресії для пацієнтів, які

отримували гіполіпідемічну терапію розувастатином, езетимібом та гепатопротектором мало такий вигляд: $YJ = -9,172 + -3,22 * \text{ЛПВЩ} + 57,387 * \text{ЛПДНЩ}$, коефіцієнт детермінації складав $R^2 = 0,92$ (значимість F-критерія Фішера $< 0,05$).

Крім того було проведено оцінку клінічної ефективності розробленої патогенетично обґрунтованої гіполіпідемічної терапії. Так, додаткове призначення омега-3 ПНЖК протягом 90 діб хворим на СГХ із НАСГ, приводило до зниження рівня ЛПНЩ на 41% ($p < 0,001$), ТГ на 45% ($p = 0,01$), рівень ЛПВЩ підвищився на 62% ($p = 0,02$) порівняно з вихідними даними. Активність печінкових ферментів була меншою порівняно з вихідними даними: АЛТ на 21% ($p = 0,02$), АСТ 27% ($p = 0,045$). Концентрація ІЛ-6 була меншою на 50% ($p = 0,003$), концентрація фрагментів ЦК-18 у плазмі крові наприкінці лікування зменшилась на 22% ($p = 0,004$) порівняно з вихідними даними. За результатами УЗД печінки було виявлено зменшення ступеня стеатозу 2 та 3 ступеня у 4 (10,8%) пацієнтів, стеатоз 1 ступеня мали 12 (29,5%) хворих, у 3 (8%) пацієнтів не було виявлено затухання У-звуку до діфрагмального краю, гепаторенальний індекс зменшився на 0,03 і складав $1,38 \pm 0,22$ наприкінці лікування; результати проведення еластографії правої частки печінки виявили зменшення еластичності тканини печінки від 5,9 кПа у 1 (2,7%) пацієнта.

Встановлено, що додаткове до розувастатину та езетимібу призначення комплексного гепатопротектора протягом 90 діб хворим на СГХ із НАСГ, приводило до достовірної регресії рівня ЛПНЩ на 52% ($p = 0,001$) та підвищення рівня ЛПВЩ на 78% ($p = 0,001$) порівняно з вихідними даними. Активність печінкових ферментів була меншою порівняно з вихідними даними: АЛТ на 55% ($p = 0,001$), АСТ на 66% ($p = 0,001$), концентрація ІЛ-6 знизилась на 41% ($p = 0,001$), концентрація фрагментів ЦК-18 була менша на 53% ($p = 0,001$). УЗД печінки виявило, що 23 (64%) хворих мали 1 ступінь стеатозу, що на 19 (52,8%) пацієнтів більше порівняно з початком лікування, затухання У-звуку виявлено у 24 (66,7%) пацієнтів наприкінці лікування поряд з 32 (89%) на початку лікування, гепаторенальний індекс зменшився на 0,16 і становив $1,3 \pm 0,12$; еластографія виявила щільність печінки

1,5-5,8 кПа у 31 (86,1%) пацієнтів наприкінці терапії, що на 4 (11,2%) пацієнти більше порівняно із початком лікування.

Вперше було проведено аналіз концентрації ІЛ-6 та ЦК-18 у плазмі крові додатково до стандартних лабораторних тестів у пацієнтів з СГХ та НАСГ для комплексної оцінки морфо-функціонального стану печінки і визначення персоналізованої тактики ведення. У пацієнтів, які отримували гіполіпідемічну терапію розувастатином, езетимібом та комплексним гепатопротектором було виявлено статистично достовірний, прямий, тісний кореляційний зв'язок із даними активності печінкових трансаміназ (з АЛТ $r=0,76$, $p=0,01$; АСТ $r=0,77$, $p=0,01$), рівнем ЛПНЩ ($r=0,81$, $p=0,01$), результатами УЗД печінки ($r=0,59$, $p=0,01$). Кореляційний аналіз концентрації ІЛ-6 виявив достовірний, позитивний, тісний кореляційний зв'язок з печінковими ферментами (з АЛТ $r=0,95$, $p=0,01$; АСТ $r=0,97$, $p=0,01$), рівнем ЛПНЩ ($r=0,96$, $p=0,01$).

Було проведено прогноз застосування розробленої, патогенетично обґрунтованої гіполіпідемічної терапії у хворих на СГХ із НАСГ, шляхом побудови S-кривої Гомпертца, яка продемонструвала, що запропонована комплексна гіполіпідемічна терапія дозволяє за 3 міс від початку лікування досягти рівня ЛПНЩ 2,5 ммоль/л, на 8 міс. 1,87 ммоль/л, а концентрація фрагментів ЦК-18 за 6 міс після початку лікування складатиме 98,02 Од/л.

Результати дисертаційного дослідження впроваджено в науково-дослідну роботу кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб та терапії, загальної та клінічної патологічної фізіології, внутрішньої медицини №3, клінічної імунології та медичної біології, кафедри нормальної та патологічної клінічної анатомії ОНМедУ, кафедри патологічної фізіології ВНМУ ім. Пирогова, КНП "МКЛ №5" ОМР, МЦ ТОВ "Німецький діагностичний центр Святого Павла", відділення кардіології, кардіохірургії, ревматології БПМЦ ОНМедУ, КНП "Овідіопільська ЦРЛ", КНП КДЦ №20 ОМР, КНП КДЦ №29 ОМР, КНП КДЦ №6 ОМР.

Ключові слова: сімейна гіперхолестеринемія, неалкогольний стеатогепатит, поліморфізм гена SLC01B1, розувастатин, еластографія, інтерлейкін - 6, цитокератин - 18, гепатопротектор, омега-3 поліненасичені жирні кислоти

ANNOTATION

Maznichenko Ie.O. Development and evaluation of the effectiveness of the use of personalized pathogenetically based hypolipidemic therapy in patients with familial hypercholesterolemia and non-alcoholic steatohepatitis. Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

A dissertation for a degree of a candidate of medical sciences (doctor of philosophy) in specialty 222 "Medicine". - Odessa National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Odessa, 2020.

The dissertation presents a new solution to the scientific and practical problem of internal diseases; substantiates the increase of the effectiveness of the treatment of patients with FHC and NASH at the outpatient and inpatient stages by the development of modeling of non-alcoholic steatohepatitis in rats in the experiment, the development of personified, pathogenetically substantiated hypolipidemic therapy and comprehensive evaluation of the effectiveness of the proposed drug treatment, development of a modified questionnaire for screening, subjective assessment of quality of life in patients with FHC and NASH .

At the first stage of the dissertation, a number of patients with signs of FHC and NASH were identified by retrospective analysis of the laboratory and medical history data. Of 376 identified patients with a possible diagnosis of FHC and NASH 108 patients with clinical signs of FHC with NASH were included while conducting a detailed anamnesis taking and physical examination for the dissertation study who met the inclusion criteria with subsequent division into study groups by simple randomization, by the method of "envelopes".

For a comprehensive assessment of the effects of the developed therapy, in particular the evaluation of the histological picture of the liver tissue, a method of simulating non-alcoholic steatohepatitis in rats was developed in an experiment for 90 days by using an atherogenic diet with additional administration of the palm oil and lard at

a rate of 50 g / kg per 45 days, analysis of biochemical (LC, LDL, HDL, TG, KA, ALT, AST, GGTP, blood glucose) and pathomorphological data (staining of the sections with hematoxylin eosin, Van Gison to identify fibrosis, Sudan III –for detection of fatty dystrophy). As a result of induction of NASH according to the developed scheme, NASH with hypercholesterolemia was formed (ALT and AST activity was 4 times higher ($p<0.001$); LC level was higher by 153% ($p=0.001$), LDL - higher by 4 times, TG level was higher by 24% ($p=0.001$), HDL level was lower by 42% ($p=0.023$) compared to the intact group. Histologically there were revealed hepatocyte histoarchitectonics disorders, protein dystrophy, centers of centrolobular foci of fibrosis, fibrosis diffusion, micro-, macrovesicular fatty dystrophy of hepatocytes, fatty hepatosis of III-IV degree.

By the method of taking anamnestic data and the results of clinical and laboratory examination, in accordance with the current protocols of rendering medical aid and diagnostic criteria of the Dutch Lipid Clinic Network, all patients had clinical signs of FHC and NASH. During the interview and taking of family history, the fact of first-degree relatives of coronary or vascular disease was most frequently detected, which occurred in 100 (93%) patients; information about the presence of senile cornea was detected in 5 (4.6%) patients; 46 (43%) patients had early onset of the coronary heart disease, 43 (40%) had signs of cerebral or peripheral atherosclerosis.

To exclude latent, chronic alcohol use, the LeGo Grid test was used in the modification of O.B. Zharikov. Standard (MOS SF-36, HADS) and modified questionnaires (MQLFS) were used for subjective, screening assessment of life quality.

A physical method of assessment of patients' condition revealed 8 (7.4%) patients with minor periorbital xanthelasmas. The dyspeptic syndrome was found in 101 (93.5%) patients, signs of the asthenovegetative syndrome - in 102 (94.4%) patients. Examination of the abdomen revealed its distension in 52 (48%) patients. On palpation, the edge of the liver protruded from the edge of the costal arch in 92 (85%) patients. On percussion, determining the liver size by Kurlov, enlargement of the liver was found in 98 (91%) patients.

General clinical investigation methods were performed to evaluate the patient's general somatic condition. Additionally, carbohydrate metabolism (blood glucose fasting test, HbA1) of the coagulation properties (fibrinogen, PTI) was evaluated. In order to

determine the concentration of the lipid fraction, a biochemical study was conducted with the determination of LC, LDL, HDL, TG, CA, resulting in a significant increase in the levels of LC, LDL and CA ($p < 0.001$); assessment of the liver enzyme activity (ALT, AST, GGTP, LF, thymol sample, determination of bilirubin and fractions) revealed a significant increase in the liver enzyme activity - 2.5fold ($p < 0.001$). The levels of CPC, total protein, creatinine and urea were within the reference values.

PCR was a molecular genetic study of SLCO1B1 gene polymorphisms (rs4149056, Val174Ala, c.521 T > C) to personalize the statin dose and identify risk factors for adverse reactions prior to treatment. According to the results of the study, wild type carriers (Val/Val, c.521TT) were detected in most patients - 42 (57.5%), heterozygous carriers (Val/Ala, c.521TC,) were detected in 26 (36%) patients and 7 (6.5%), respectively, were homozygous carriers (Ala/Ala, c.521CC). According to the data obtained and the design of the dissertation, all patients were administered an MMC-CoA reductase inhibitor - rosuvastatin, internally, at a dose of 20 mg/day.

ELISA determined the concentration of the proinflammatory cytokine IL-6 and the concentration of CK-18 fragments in the blood plasma in addition to standard laboratory tests for comprehensive assessment of the morphofunctional state of the liver tissue. At the beginning of treatment, the IL-6 and CK-18 concentrations were significantly higher ($p < 0.001$) compared to the control group. To exclude secondary hypercholesterolemia the ELISA method was used to determine TSH, which was within the basal values in all patients.

Instrumental studies of the functional status of CVS included ECG, ECHOCG, and duplex scan of the brachiocephalic vessels. According to the results of the ECG study acute pathology was not found, the data obtained corresponded to the age and history of patients. According to the ECHOCG data, 46 (43%) patients had signs of the coronary heart disease, 42 (39%) - aortic valve calcification, 21 (19%) - mitral valve, aortic wall induration was detected in 80 (74%) patients, enlargement of the left heart sections - in 17 (16%) patients. According to the duplex scan, the thickness of the intima-media complex >1 mm of the total carotid artery was detected in 42 (39%) patients, the intraosseous artery - in 11 (10%) patients, and in 5 (4.6%) patients - in the external carotid artery. The presence of the atherosclerotic plaque was identified in 28 (26%) patients.

Ultrasonography was performed with determination of the hepatorenal index and elastography of the right lobe of the liver to evaluate the condition of the liver. Ultrasonography of the liver revealed 65 (60%) patients with 2 degree of fatty infiltration, 17 (16%) patients with 1 degree of fatty infiltration and 26 (24%) patients with 3 degree, respectively. In most patients, 100 (93%) steatosis was of diffuse character, in 8 (7%) of patients it was of focal character; attenuation of B-sound to the diaphragmatic edge of the liver was detected in 94 (87%) patients. The hepatorenal index was within the range of 1.46-1.48. The analysis of elastography data revealed parenchyma stiffness within 1.5-5.8 kPa - in 84 (78%) - F0 by METAVIR, 20 (19%) had 5.9-7.2 kPa - F1 by METAVIR, and liver stiffness of 7.3 – 9.5 kPa - F2 by METAVIR was in 3 (2.8%) patients.

The main components of the disease were explained to all patients and recommendations were given for lifestyle modification, including daily walks at an average and fast pace of at least 5.000 steps, aerobic exercise for 150 minutes for a week. All patients were individually calculated daily calorage according to the gender and exercises (Basal Metabolic Rate) according to the Harris-Benedict formula. The patients received developed TLC (Therapeutic Lifestyle Changes) dietary guidelines taking into account both pathologies. The dissertation study included the following patient groups: the first group (n=35) was administered rosuvastatin (ROKUKARD®, Zentiva LLC, Czech Republic) at a dose of 20 mg/daily, internally, regardless of food intake and ezetimibe (Lipobon CJSC EGIS, Hungary) at a dose of 10 mg daily, orally, regardless of food intake, constantly; the second group (n=37) in addition to rosuvastatin and ezetimibe was administered omega-3 PUFA complex ("Epadol neo", Kiev Vitamin Plant, PJSC, Kyiv, Ukraine) internally, twice a day, during meals, for 90 days; the third group (n=36) in addition to rosuvastatin and ezetimibe was administered a hepatoprotector complex ("Gepadiff", Global Farm SP, LLC for "Valartin Pharma, LLC", Kazakhstan/Ukraine), internally, 2 capsules 3 times a day, regardless of meal, for 90 days. Assessment of the general condition and changes in the laboratory-instrumental indices were performed before the start of treatment, on the 45th, 90th day of therapy and in 6 months after treatment.

The scientific novelty of the dissertation study is as follows: for the first time the method of simulation of non-alcoholic steatohepatitis in rats in the experiment was

developed and the efficacy of rosuvastatin, ezetimibe, omega-3 PUFA and hepatoprotector complex on the morpho-functional state of the liver was evaluated. It was found that rosuvastatin and ezetimibe led to a significant decrease in LDL level by 19% ($p=0.046$), HDL level - higher by 41% ($p=0.04$), ALT activity - by 41%, AST - by 61% ($p<0,05$) when compared with the control group; when omega-3 PUFAs were additionally introduced, the level of LDL was 27% ($p=0.01$), TG - by 30% ($p=0.001$), the level of HDL was higher by 37%, however, the index did not acquire statistical reliability; the activity of the liver enzymes was lower than the control indices, namely: ALT - 49%, AST - 67% ($p=0.001$). Histological examination of the liver tissue of both groups showed no significant difference. A biochemical study of rat serum with additional hepatoprotector administration revealed a 64% ($p=0.001$) reduction in LDL, a TG level of 22% ($p>0.05$), and an HDL level more than doubled ($p=0.001$); ALT activity was 2.9fold less, AST-4fold ($p=0.001$) compared to controls. Histologically, the liver tissue was characterized by single areas of protein dystrophy, fatty hepatitis of 0-I degree.

For the first time, by conducting a molecular genetic study of the SLCO1B1 gene polymorphism, a personalized dosage tactic of rosuvastatin dosing was selected in patients with FHC and NASH and supplemented with scientific data on the incidence of rs4149056, Val174Ala, p.521 T>C in the patients of Odessa region. Thus, according to the results of the molecular genetic study most patients - 42 (57.5%) were found to be wild-type carriers (Val/Val, c.521TT), heterozygous carriage (Val/Ala, c.521TC) was found in 26 (36%) patients and 7 (6.5%) were homozygous carriers, respectively (Ala/Ala, c.521CC).

For the first time, a questionnaire for subjective, screening assessment of quality of life in patients with FHC and NASH (Modified Questionary Quality of Life in Patients with Familial Hypercholesterolemia and Nonalcoholic Steatohepatitis) was devised. The one-way ANOVA, correlation-regression and ROC analysis revealed significant close correlation of MQLFS with standard questionnaires, laboratory data and instrumental examination results, good and excellent quality of indices - according to the AUC expert scale, the area under the curves was within 0.63-1.0 ($p<0.04$). The sensitivity of the method in the patients receiving devised, personalized hypolipidemic therapy was 89.2% and specificity - 87.5%. The multivariate regression equation for the patients

receiving hypolipidemic therapy with rosuvastatin, ezetimibe and hepatoprotectant Hepadiff had the form - $QL = -9.172 + -3.22 * HDL + 57.387 * LDL$, the coefficient of determination was $R^2 = 0.92$, (significance of Fisher's F test <0.05).

The clinical efficacy of the developed pathogenetically sound hypolipidemic therapy was evaluated for the first time. Thus, the additional administration of omega-3 PUFAs for 90 days to the patients with FHC with NASH, led to a decrease in the level of LDL by 41% ($p <0.001$), TG - by 45% ($p=0.01$), the level of HDL was more than 62% ($p=0.02$) compared to the baseline data. The activity of the liver enzymes was lower compared to the baseline: ALT by 21% ($p=0.02$), AST 27% ($p=0.045$). IL-6 concentration was lower by 50% ($p=0.003$). The concentration of CK-18 fragments in the blood plasma at the end of treatment was lower by 22% ($p=0.004$) compared to the baseline data. According to the results of liver ultrasonography a decrease in the degree of steatosis of 2 and 3 degrees was revealed in 4 (10.8%) patients, steatosis of 1 degree had 12 (29.5%) patients, 3 (8%) patients were not detected attenuation of the B-sound to the diaphragmatic margin, the hepatorenal index was less by 0.03 and was 1.38 ± 0.22 at the end of treatment; results of elastography of the right lobe of the liver revealed a decrease in the elasticity of the liver tissue less than 5.9 kPa in 1 (2.7%) patient.

For the first time, it was established that supplementation of rosuvastatin, ezetimibe with a hepatoprotector complex for 90 days in the patients with FHC and HASH resulted in a significant regression of LDL by 52% ($p = 0.001$) and an increase in HDL by 78% ($p=0.001$) compared with the baseline data. The activity of the liver enzymes was lower compared to the baseline: ALT - by 55% ($p=0.001$), AST- by 66% ($p=0.001$), the concentration of IL-6 was lower by 41% ($p=0.001$), the concentration of CK fragments- 18 was less by 53% ($p=0.001$). Liver ultrasonography revealed that 23 (64%) patients had 1 degree of steatosis, which is by 19 (52.8%) patients more than at the beginning of treatment, B-sound attenuation was detected in 24 (66.7%) patients at the end of treatment compared to 32 (89%) patients at the beginning of treatment, the hepatorenal index was less by 0.16 and was 1.3 ± 0.12 ; elastography revealed the liver density of 1.5-5.8 kPa in 31 (86.1%) patients at the end of therapy, which is by 4 (11.2%) more patients than at the start of treatment.

For the first time, the analysis of the concentration of IL-6 and CK-18 in the blood plasma was performed in addition to standard laboratory tests in the patients with FHC and NASH for comprehensive evaluation of the morpho-functional status of the liver and determination of personalized management tactics. In the patients receiving hypolipidemic therapy with rosuvastatin, ezetimibe and hepatoprotector "Hepadiff", a statistically reliable, direct, close correlation was found with hepatic transaminase activity data (with ALT $r = 0.76$, $p = 0.01$; AST $r = 0.77$, $p = 0.01$), LDL ($r = 0.81$, $p = 0.01$), liver ultrasonography results ($r = 0.59$, $p = 0.01$). Correlation analysis of the IL-6 concentration showed reliable, positive, close correlation with the liver enzymes (with ALT $r = 0.95$, $p = 0.01$; AST $r = 0.97$, $p = 0.01$), LDL level ($r = 0.96$, $p = 0.01$).

For the first time, the prognosis of the use of the devised, pathogenetically substantiated hypolipidemic therapy in the patients with FHC and NASH was made by constructing the S-curve of Gompertz, which showed that the proposed complex hypolipidemic therapy allows to achieve a level of LDL of 2.5 mmol / l for 8 months on the 3rd month from the beginning of treatment. 1.87 mmol / l, and the concentration of CK-18 fragments on the 6th month after the start of treatment was 98.02 U / l.

The results of the dissertation study are introduced into the research work of the Department of Propedeutics of Internal Diseases and Therapy, Internal Medicine №3, Clinical Immunology and Medical Biology, Normal and Pathological, Clinical Anatomy, General and Clinical Pathological Physiology of ONMedU, MCL "Center of St. Paul", Department of Cardiology, Cardiac Surgery, Rheumatology, BPMC of ONmedU, KNP "Ovidiopol CRH", KNP KDC №20 OMR, KNP KDC №29 OMR, KNP KDC №6 OMR. A developed treatment method and a devised MQLFS questionnaire is included in inpatient treatment regimens.

Keywords: familial hypercholesterolemia, non-alcoholic steatohepatitis, SLCO1B1 gene polymorphism, rosuvastatin, elastography, interleukin - 6, cytokeratin - 18, hepatoprotector, omega-3 polyunsaturated fatty acids

Список публікацій здобувача за темою дисертації

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Мазніченко Є.О., Якименко О.О. Досвід визначення поліморфізму гена SLCO1B1 у пацієнтів із гіперліпідемією. *Експериментальна і клінічна медицина*. 2018. Т. 1(78). С. 41-45 (Особистий внесок - брав участь у плануванні дослідження; огляді літератури; проводив збір, узагальнення та обробку статистичних даних).

2. Якименко О.О., Мазніченко Є.О. Виявлення та лікування пацієнтів із сімейною гіперхолестеринемією. *Вісник наукових досліджень*. 2018. №3. С. 146-151 (Особистий внесок - огляд літератури; узагальнення та підготовка статті).

3. Yakimenko O, Kholodkova O, Maznichenko Ie. Analysis of the efficacy of a comprehensive use of a hepatoprotector and statin in the treatment of experimental hypercholesterolemia with nonalcoholic fatty liver disease in rats (experimental study). *German Science Herald*. 2018. №4. С. 40-44 (Особистий внесок - брав участь в плануванні експерименту; брав участь у розробці моделювання патології; проводив огляд літератури; проводив забір біологічного матеріалу; проводив гістологічне дослідження; проводив збір, узагальнення та обробку статистичних даних; узагальнення результатів та підготовка статті).

4. Yakimenko O, Maznichenko I. Evaluation of treatment efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis and heterozygotic familial hypercholesterolemia. *Georgian Medical News*. 2019. №1(286). С.67-72 (Особистий внесок - проведений

літературний огляд; формування клінічних груп; збір, узагальнення та обробка статистичних даних; формування результатів, написання висновків, підготовка статті).

5. Якименко О.О., Мазніченко Є.О. Комплексна гіполіпідемічна терапія пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом із сімейною гіперхолестеринемією. *Вісник проблем біології і медицини*. 2019. Вип.1. Т. 2 (149). С. 207-211 (Особистий внесок - проведений літературний огляд; формування клінічних груп; збір, узагальнення та обробка статистичних даних; формування результатів, написання висновків, підготовка статті).

6. Якименко О.О., Аппельханс О.Л., Мазніченко Є.О. Корекція морфофункціонального стану печінки при експериментальному неалкогольному стеатогепатиті з гіперхолестеринемією. *Світ медицини та біології*. 2019. №3 (69). С. 239-244 (Особистий внесок - проведений літературний огляд; формування клінічних груп; збір, узагальнення та обробка статистичних даних; формування результатів, написання висновків, підготовка статті).

7. Maznichenko Ie. Dynamics of IL-6 and CK-18 concentration in blood plasma in patients with familial hypercholesterolemia with non-alcoholic steatohepatitis against the background of statin therapy and hepatoprotector. *East European Science Journal*. 2019. №8 (48). Part 3. С. 48-53 (Особистий внесок - проведений літературний огляд; формування клінічних груп; збір, узагальнення та обробка статистичних даних; формування результатів, написання висновків, підготовка статті).

8. Якименко О.О., Мазніченко Є.О. Застосування модифікованого опитувальника MQLFS для скринінгової оцінки якості життя у пацієнтів із сімейною гіперхолестеринемією та неалкогольним стеатогепатитом на тлі статинотерапії. *Colloquium Journal*. 2019. №19 (43). С. 66-72 (Особистий внесок - проведений літературний огляд; збір, узагальнення та обробка статистичних даних; формування результатів, написання висновків).

9. Динаміка концентрації інтерлейкіну-6 і цитокератину-18 у плазмі крові хворих на сімейну гіперхолестеринемію із неалкогольним стеатогепатитом на тлі персоналізованої гіполіпідемічної терапії. *Інтегративна антропологія*. №1 (33).

2019. С. 23-8 (Особистий внесок - проведений літературний огляд; формування клінічних груп; збір, узагальнення та обробка статистичних даних; формування результатів, написання висновків, підготовка статті).

10. Якименко О.О., Мазніченко Є.О. Спосіб лікування хворих на неалкогольний стеатогепатит із сімейною гіперхолестеринемією: пат. №120172 Україна. у 2017 03984; заявл. 24.04.2017; опубл. 25.10.2017, Бюл. № 20. 3с. (Особистий внесок – брав участь в патентному пошуку, проведені клінічних досліджень, оформленні патенту).

11. Якименко О.О., Мазніченко Є.О. Спосіб лікування хворих на неалкогольний стеатогепатит із сімейною гіперхолестеринемією: пат. на винахід № 117069 Україна. № а 2017 03989; заявл. 24.04.2017; опубл. 11.06.2018, Бюл. № 11. 3с. (Особистий внесок – брав участь у патентному пошуку, проведенні клінічних досліджень, оформленні патенту).

12. Холодкова О.Л., Мазніченко Є.О. Спосіб моделювання неалкогольного стеатогепатиту в щурів: пат. 132515 Україна. № у 2018 10224; заявл. 29.10.2018; опубл. 25.02.2019, Бюл. № 4. 5с. (Особистий внесок – брав участь у патентному пошуку, проведенні клінічних досліджень, оформленні патенту).

13. Холодкова О.Л., Мазніченко Є.О. Спосіб моделювання неалкогольного стеатогепатиту в щурів: пат. на винахід 120898 Україна. № а 2018 10223; заявл. 29.10.2018; опубл. 25.02.2020, Бюл. № 4. 5с. (Особистий внесок – брав участь в патентному пошуку, проведені клінічних досліджень, оформленні патенту).

14. Якименко О.О., Мазніченко Є.О. Спосіб оцінки ефективності лікування неалкогольного стеатогепатиту із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією: пат. на винахід № 132516 Україна. № а 2018 10225; заявл. 29.10.2018; опубл. 25.09.2020, Бюл. № 18. 4с. (Особистий внесок – брав участь в патентному пошуку, проведені клінічних досліджень, оформленні патенту).

15. Якименко О.О., Мазніченко Є.О. Спосіб оцінки ефективності лікування неалкогольного стеатогепатиту із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією: пат. 122173 Україна. № у 2018 10226; заявл. 29.10.2018; опубл. 25.02.2019, Бюл. № 4. 3с. (Особистий внесок – брав участь у патентному пошуку, проведені клінічних досліджень, оформленні патенту).

16. Якименко О.О., Мазніченко Є.О. Evaluation of treatment efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis and heterozygotic familial hypercholesterolemia: свід. про реєстрацію авторського права на твір. № 87465; заявл. 14.03.2019 №88448; зареєстров. 05.04.2019 (Особистий внесок – брав участь у підготовці наукового твору, публікації та оформленні заявки на авторське право на твір).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

17. Мазніченко Є.О. Скринінг і лікування пацієнтів із сімейною гіперхолестеринемією. *Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини*: мат. Науково-практичної конференції з міжнародною участю, Одеса, 27–28 квітня 2017р. Одеса, ОНМедУ, 2017. С. 76-77.

18. Мазніченко Є.О. Персоніфікація терапії хворих на гіперхолестеринемію з метою профілактики ускладнень статинотерапії. *Актуальні питання відновлювального лікування за умов трансформації системи охорони здоров'я*: мат. Науково-практичної конференції, Одеса, 26–27 травня 2017р. Одеса, ЛОК "Біла Акація", 2017.

19. Maznichenko I.O., Kasatkin O.I., Hussain Abdulla, Yakovlev K.O. Experience of induction of nonalcoholic steatohepatitis usage palmitic acid in experiment in rats. *Relevant issues of modern medicine: the experience of Poland and Ukraine*: abstr. of International and practice conference, Lublin, 20-21 October 2017. С. 108-109.

20. Мазніченко Є.О., Якименко О.О. Профілактика ускладнень статинотерапії шляхом застосування фармакогенетичного тестування у хворих на гіперхолестеринемію. *Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія*: № 1-2, 2017р. С. 67.

21. Мазніченко Є.О. Визначення поліморфізму гена SLCO1B1 у пацієнтів з гіперхолестеринемією для запобігання статиніндукованої міопатії. *Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини*: мат. Науково-практичної конференції з міжнародною участю, Одеса, 19–20 квітня 2018р. Одеса, ОНМедУ, 2018. С. 78.

22. Мазніченко Є.О., Касаткін О.І., Хуссейн А., Яковлев К.О. Формування неалкогольного стеатогепатиту внаслідок тривалого надходження пальмової олії в раціон шурів. *Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини*:

мат. Науково-практичної конференції з міжнародною участю, Одеса, 19–20 квітня 2018р. Одеса, ОНМедУ, 2018. С. 24.

23. Мазніченко Є.О. Підхід до лікування гетерозиготної сімейної гіперхолестеринемії з неалкогольним стеатогепатитом. *Профілактична медицина сьогодні: внесок молодих спеціалістів*: мат. Науково-практичної конференції з міжнародною участю, Харків, 24 травня 2018р. С.35.

24. Мазниченко Е.А. Эффективность гепатопротектора в комплексной терапии гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии. *Метаболический синдром и другие категории дисметаболизма*: мат. Науково-практичної конференції з міжнародною участю, Ташкент, 13 квітня, 2018р. С. 68-69.

25. Мазніченко Є.О. Ефективність використання гепатопротектору у лікуванні гетерозиготної сімейної гіперхолестеринемії з неалкогольним стеатогепатитом. *The development of medical science: problems and solutions*: мат. Науково-практичної конференції з міжнародною участю, Вроц, 27-28 квітня, 2018р. С. 6-8.

26. Мазніченко Є.О., Касаткін О.І., Хуссейн А., Бірюк М.В. Ефективність застосування статинів при неалкогольному стеатогепатиті (експериментальне дослідження). *Актуальні питання сучасної медицини*: мат. XV Науково-практичної конференції з міжнародною участю, Харків, 25-26 квітня, 2018р. С. 131-132.

27. Мазніченко Є.О., Якименко О.О. Клінічний випадок гетерозиготної сімейної гіперхолестеринемії з неалкогольним стеатогепатитом. *International Trends in Science and Technology*: мат. VI Науково-практичної конференції з міжнародною участю, Варшава, 30 квересня, 2018р. С. 15-18.

28. Якименко О.О., Мазніченко Є.О. Порівняльна характеристика застосування комплексного гепатопротектору та омега-3 поліненасичених жирних кислот у лікуванні гетерозиготної сімейної гіперхолестеринемії із неалкогольним стеатогепатитом. *Сучасні тенденції у медичних та фармацевтичних науках*: мат. Науково-практичної конференції, Київ, 30 листопада - 1 грудня, 2018р. С. 54-56.

29. Мазніченко Є.О. Комплексна гіполіпідемічна терапія хворих на неалкогольний стеатогепатит із сімейною гіперхолестеринемією. *Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини*: мат. Науково-практичної конференції з міжнародною участю, Одеса, 18–19 квітня 2019р. Одеса, ОНМедУ, 2019. С. 54-55.

30. Аппельханс О.Л., Мазніченко Є.О., Касаткін О.І., Хуссейн А., Бірюк М.В. Експериментальна перевірка ефективності комплексної гіполіпідемічної терапії неалкогольного стеатогепатиту із гіперхолестеринемією. *Актуальні питання внутрішньої медицини*: мат. III Науково-практичної кардіоревматологічної конференції, Одеса, 7-8 травня 2019р. С. 10-11.

31. Якименко О.О., Мазніченко Є.О. Концентрація цитокератину-18 у хворих на неалкогольний стеатогепатит із сімейною гіперхолестеринемією на тлі гіполіпідемічної терапії. *Актуальні питання внутрішньої медицини*: мат. III Науково-практичної кардіоревматологічної конференції, Одеса, 7-8 травня 2019р. С. 75.

32. Мазніченко Є.О. Динаміка концентрації інтерлейкінів-6 на тлі гіполіпідемічної терапії у пацієнтів із гетерозиготною гіперхолестеринемією із неалкогольним стеатогепатитом. *Досягнення профілактичної медицини як основа збереження здоров'я і благополуччя*: мат. Науково-практичної конференції з міжнародною участю, Харків, 23 травня 2019р. С.28.

33. Мазніченко Є.О. Персоніфікований підхід до статинотерапії за даними фармакогенетичного тестування гена SLCO1B1 у хворих на неалкогольний стеатогепатит із сімейною гіперхолестеринемією. *XX Національний конгрес кардіологів України*: Український кардіологічний журнал, Київ, 25-27 вересня, 2019р. С. 76.

34. Мазніченко Є.О. Скринінгова оцінка якості життя у пацієнтів на сімейну гіперхолестеринемію із неалкогольним стеатогепатитом шляхом застосування модифікованого опитувальника MQLFS. *Новітні тенденції в діагностиці та лікуванні внутрішніх хвороб*: мат. Науково-практичної конференції з міжнародною участю, Харків, 15-16 жовтня, 2019р. С. 123-124.

35. Мазніченко Є.О. Оптимізація лікування хворих на сімейну гіперхолестеринемію з неалкогольним стеатогепатитом. *Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини*: мат. Науково-практичної конференції з міжнародною участю, Одеса, 9–10 квітня 2020р. Одеса, ОНМедУ, 2020. С. 60-61.

36. Мазніченко Є.О. Аналіз концентрації цитокератину-18 в плазмі крові у пацієнтів із гіперхолестеринемією та неалкогольним стеатогепатитом. *Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини*: мат. Науково-практичної конференції з міжнародною участю, Одеса, 22–23 квітня 2021р. Одеса, ОНМедУ, 2021. С.83.

37. Мазніченко Є.О., Касаткін О.І., Хуссейн А., Бірюк М.В. Оцінка ефективності застосування атерогенного раціону в моделюванні неалкогольного стеатогепатиту (експериментальне дослідження). *Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини*: мат. Науково-практичної конференції з міжнародною участю, Одеса, 22–23 квітня 2021р. Одеса, ОНМедУ, 2021. С.39.

Список додаткових публікацій здобувача:

1. Appelhans O, Maznichenko I, Abdulla H et al. Influence of platelet-enriched plasma on the morpho-functional state of liver in rats with induced non-alcoholic steatohepatitis and dyslipidemia. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020;10(6):455-464р. (Особистий внесок - проведений літературний огляд; формування груп дослідження; збір, узагальнення та обробка статистичних даних; формування результатів, написання висновків, підготовка статті).

2. Bondar V., Chernyshova K., Kobeleva H., Tbileli V., Maznichenko I. Genetic Stratification of Cardiovascular Risk in Patients with Arterial Hypertension. *AHA Council of Hypertension*: мат. Науково-практичної конференції з міжнародною участю, 14-17 вересня 2017р. Sun-Francisco, USA.

3. Мазніченко Е.А., Касаткин А.И., Хуссейн А. Клеточная терапия гиперхолестеринемии с неалкогольным стеатогепатитом. *Метаболический синдром и другие категории дисметаболизма*: мат. Науково-практичної конференції з міжнародною участю, Ташкент, 13 квітня, 2018р. С. 69-70.

4. Bondar V. Chernyshova K. Kobeleva H., Maznichenko I. Association of eNOS gene polymorphisms with features of dyslipidemia in patients with arterial hypertension and metabolic syndrome. Міжнародний конгрес "ESC Congress", *European Heart Journal* Vol.5 suppl., 25-29 серпня 2018р. Munich, Germany, С.1403-1404.

5. Аппельханс О.Л., Мазніченко Є.О., Касаткін О.І., Хуссейн А., Бірюк М.В. Збагачена тромбоцитами плазма нормалізує морфо-функціональний стан печінки щурів за умов неалкогольного стеатогепатиту. Науково-практична конференція з міжнародною участю "Досягнення профілактичної медицини як основа збереження здоров'я і благополуччя", Харків, 23 травня 2019р. С. 4.

6. Аппельханс О.Л., Мазніченко Є.О., Бірюк М.В., Касаткін О.І. Ефективність застосування мезенхимальних стовбурових клітин в корекції дисліпідемії при неалкогольному стеатогепатиті у щурів в експерименті. *VII Конгрес наукового товариства анатомів, гістологів, ембріологів, топографоанатомів України*: мат. VII Конгрес наукового товариства АГЕТ, Одеса, 2-4 жовтня, 2019р. Видавець Бондаренко М.О. Одеса. 2019р. С. 203-204.

7. Appelhans O, Maznichenko Y. Efficiency of mononuclear stem cells and statinotherapy in rats with non-alcoholic steatohepatitis. *European Society for Artificial Organs Winter School 2020*: мат. Науково-практичної конференції з міжнародною участю, Lutherstadt Wittenberg, 26-29 лютого, 2020р. С. 41.

8. Мазніченко Є.О., Касаткін О.І., Бірюк М.В. Корекція морфо-функціонального стану тканини печінки за допомогою експериментальної клітинної терапії при неалкогольному стеатогепатиті. *Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини*: мат. Науково-практичної конференції з міжнародною участю, Одеса, 22–23 квітня 2021р. Одеса, ОНМедУ, 2021. С.38-39.