

METABOLIK ASSOTSIATSIYALANGAN JIGAR YOG' KASALLIGI BILAN OG'RIGAN BEMORLARNI KOMPLEKS DAVOLASHDA URSODEZOKSIXOL VA OBETIXOL KISLOTALARINI QO'LLASH SAMARADORLIGI

KARIMOV M.M.¹, SOBIROVA G.N.¹, ABDULLAYEVA U.K.², NURILLAYEVA D.F.³

¹«Respublika ixtisoslashtirilgan terapiya va tibbiy reabilitatsiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi» DM,

²Toshkent davlat tibbiyot universiteti, Toshkent,

³Buxoro viloyati ko'p tarmoqli tibbiyot markazi, Buxoro, O'zbekiston

РЕЗЮМЕ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ И ОБЕТИХОЛЕВОЙ КИСЛОТ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИ АССОЦИИРОВАННОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

Каримов М.М.¹, Собирова Г.Н.¹, Абдуллаева У.К.², Нуриллаева Д.Ф.³

¹ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации», Ташкент, ²Ташкентский государственный медицинский университет, Ташкент, ³Бухарский областной многопрофильный медицинский центр, Бухара, Узбекистан

В статье представлены результаты исследования, проведенного с целью сравнения терапевтической эффективности урсодезоксихолевой и обетихолевой кислот у пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени (МАЗБП) на стадии стеатогепатита. Пациенты первой группы получали монотерапию урсодезоксихолевой кислотой. Во второй группе при недостаточном ответе на данный препарат назначалась обетихолевая кислота. Пациенты третьей группы получали комбинированное лечение с использованием обеих кислот. Проведенный анализ показал, что при монотерапии урсодезоксихолевая кислота обеспечивала более выраженное снижение проявлений цитолиза и холестаза по сравнению с обетихолевой кислотой. При совместном применении наблюдалось взаимное усиление гепатопротективного действия обоих средств. В то же время обетихолевая кислота продемонстрировала преимущество по сравнению с урсодезоксихолевой кислотой в улучшении показателя инсулинорезистентности (HOMA-IR).

Ключевые слова: обетихолевая кислота, урсодезоксихолевая кислота, метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, инсулинорезистентность.

SUMMARY

EFFICACY OF URSODEOXYCHOLIC AND OBETICHOLIC ACIDS IN THE COMPREHENSIVE TREATMENT OF PATIENTS WITH METABOLIC DYSFUNCTION-ASSOCIATED FATTY LIVER DISEASE

Karimov M.M.¹, Sobirova G.N.¹, Abdullaeva U.K.², Nurillaeva D.F.³

¹SI «Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Therapy and Medical Rehabilitation», Tashkent, Uzbekistan, ²Tashkent State Medical University, Tashkent, Uzbekistan, ³Bukhara Regional Multidisciplinary Medical Center

The article presents the results of a study conducted to compare the therapeutic efficacy of ursodeoxycholic acid and obeticholic acid in patients with metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD) at the steatohepatitis stage. Patients in the first group received ursodeoxycholic acid monotherapy. In the second group, obeticholic acid was prescribed in cases of insufficient response to this medication. Patients in the third group received combination therapy using both acids. The analysis demonstrated that ursodeoxycholic acid monotherapy provided a more pronounced reduction in the manifestations of cytolysis and cholestasis compared to obeticholic acid. When used together, a synergistic enhancement of the hepatoprotective effects of both agents was observed. At the same time, obeticholic acid showed superiority over ursodeoxycholic acid in improving insulin resistance as measured by the HOMA-IR index.

Keywords: obeticholic acid, ursodeoxycholic acid, metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, insulin resistance.

XULOSA

METABOLIK ASSOTSIATSIYALANGAN JIGAR YOG' KASALLIGI BILAN OG'RIGAN BEMORLARNI KOMPLEKS DAVOLASHDA URSODEZOKSIXOL VA OBTIXOL KISLOTALARINI QO'LLASH SAMARADORLIGI

Karimov M.M.¹, Sobirova G.N.¹, Abdullayeva U.K.², Nurillayeva D.F.³

¹«Respublika ixtisoslashtirilgan terapiya va tibbiy reabilitatsiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi» DM, ²Toshkent davlat tibbiyot universiteti, Toshkent, ³Buxoro viloyati ko'p tarmoqli tibbiyot markazi, Buxoro, O'zbekiston

Maqolada steatogepatit bosqichidagi metabolik bog'liq jigar yog' kasalligi (MAJYOK) bilan og'rigan bemorlarda ursodezoksixol va obetixol kislotalarining terapevtik samaradorligini taqqoslash maqsadida o'tkazilgan tadqiqot natijalari keltirilgan. Birinchi guruhdagi bemorlar ursodezoksixol kislotasi bilan monoterapiya olganlar. Ikkinchi guruhda, ushbu dori vositasiga yetarlicha javob bo'lmaganda, obetixol kislotasi buyurildi. Uchinchi guruh bemorlar ikkala kislotadan foydalangan holda kombinatsiyalangan davolanishni oldilar. O'tkazilgan tahlil shuni ko'rsatdiki, monoterapiyada ursodezoksixol kislotasi sitoliz va xolestaz ko'rinishlarining Obetixol kislotasiga nisbatan yaqqolroq pasayishini ta'minladi. Birgalikda qo'llanilganda ikkala vositaning gepatoprotektiv ta'sirining o'zaro kuchayishi kuzatildi. Shu bilan birga, obetixol kislotasi ursodezoksixol kislotasiga nisbatan insulinrezistentlik (HOMA-IR) ko'rsatkichini yaxshilashda ustunlik ko'rsatdi.

Kalit so'zlar: obetixoliy kislotasi, ursodezoksixoliy kislotasi, metabolik yog'li jigar kasalligi, insulinga rezistentlik.

O'tkazilgan tahlil shuni ko'rsatdiki, monoterapiyada ursodezoksixol kislotasi sitoliz va xolestaz ko'rinishlarining Obetixol kislotasiga nisbatan yaqqolroq pasayishini ta'minladi. Birgalikda qo'llanilganda ikkala vositaning gepatoprotektiv ta'sirining o'zaro kuchayishi kuzatildi. Shu bilan birga, obetixol kislotasi ursodezoksixol kislotasiga nisbatan insulinrezistentlik (HOMA-IR) ko'rsatkichini yaxshilashda ustunlik ko'rsatdi.

Tayanch iboralar: obetixoliy kislotasi, ursodezoksixoliy kislotasi, metabolik yog'li jigar kasalligi, insulinga rezistentlik.

So'nggi o'n yilliklarda jigar noalkogol yog' kasalligi (JNAYOX) tarqalishi bo'yicha semizlikning global tendensiyasi tufayli gepatobiliar tizim kasalliklari orasida an'anaviy ravishda yetakchi o'rinni egallashi qayd etilgan. 2010–2025-yillardagi tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, JNAYOXning tarqalishi ushbu bemorlar guruhining kogortasini ko'paytirish uchun aniq tendensiyaga ega [1]. Biroq JNAYOXni tashxislash va skrining qilishning aniq mezonlari yo'qligi ushbu patologiyani erta tashxislash, farmakoterapiya va oldini olishning aniq mexanizmlarini ishlab chiqishni qiyinlashtiradi. Bu, o'z navbatida, mutaxassislarni kasallikni aniqlash taktikasini qayta ko'rib chiqishga va JNAYOXni metabolik bog'liq jigar yog' kasalligi (MAJYOK) atamasiga o'zgartirishga majbur qildi [2]. MAJYOK ta'rifiga ko'ra, bu jigarda yog' to'planishining kuchayishi bilan tavsiflangan surunkali kasallik bo'lib, uning asosida moddalar almashinuvi disfunktsiyasi yotadi. Ta'rifga ko'ra, MAJYOK tashxisining asosi quyidagi mezonlardan biri bilan birgalikda jigar steatozining mavjudligi hisoblanadi: tana vazni indeksining yuqori darajasi, 2-tur qandli diabetning mavjudligi, metabolik disfunktsiya [3].

Shunga ko'ra, MAJYOKni davolashda birinchi navbatda gepatotsitlarning funksional holatini yaxshilashga, shuningdek, insulinrezistentlik va tana vaznini korreksiyalashga ta'sir ko'rsatish lozim. Jigar, qandli diabet va semizlikni o'rganish bo'yicha Yevropa assotsiatsiyalari (EASL, EASD, EASO) tavsiyalariga ko'ra, MAJYOK bilan og'rigan bemorlarda oddiy jigar steatozi bosqichida, farmakologik vositalar qo'llanilmasa ham, ratsional ovqatlanish va yetarli jismoniy mashqlar (asosan aerob va kuchli) davolashning asosiy tarkibiy qismlari hisoblanadi [4]. Farmakologik preparatlarni tayinlash adekvat bo'lishi va gepatotsitlar funksiyasini korreksiyalashga, insulinrezistentlikni kamaytirishga va yondosh komorbid holatlarni davolashga qaratilgan bo'lishi kerak. Biroq, jigar yog' kasalligi ta'rifining qayta ko'rib chiqilishiga qaramay, ushbu patologiyada terapevtik arsenal asosan an'anaviy bo'lib qolmoqda, jumladan insulin sensitayzerlari, statinlar (giperlipidemiya mavjud bo'lganda), ursodezoksixol kislotasi (UDXK) va E vitamini.

MAJYOK farmakoterapiyasining eng istiqbolli yo'nalishlari qatoriga savdoda REGENERATE nomi bilan tanilgan farnezoid X-retseptor (FXR) agonisti – obetixol kislotasini qo'llash kiradi. FXRning boshqa agonistlari bilan bir qatorda, Obetixol kislotasi (OX) MAJYOKni patogenetik davolashning potensial vositasi sifatida qaraladi [5]. Bir qator randomizatsiyalangan klinik tadqiqotlar natijalari OXning gepatotsitlardagi yallig'lanish o'zgarishlarining og'irligini va jigar fibrozi darajasini pasaytirish qobiliyatidan dalolat beradi. FXR ning selektiv agonisti sifatida OX ning ta'sir mexanizmi alohida qiziqish uyg'otadi, u yaqqol gepatoprotektiv xususiyatlarga ega [6]. Farnezoid X-retseptor o't kislotalarining sintezi va tashilishi, lipid almashinuvi va

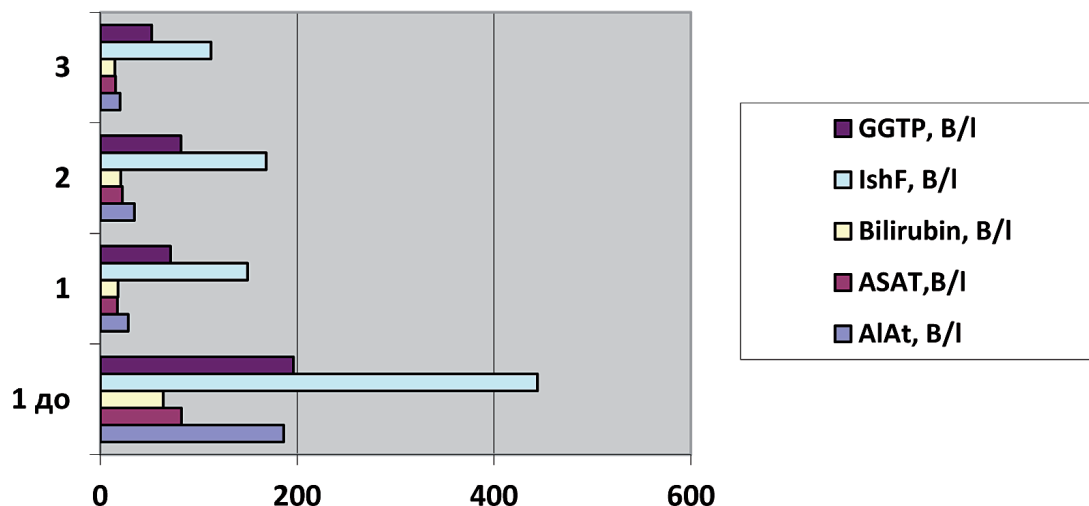
glyukoza gomeostazini saqlashda ishtirok etadigan ko'plab genlarning ifodalanishini tartibga soladi [7]. Bundan tashqari FXR glyukoza metabolizmini boshqarishda, glikogenolizda va periferik to'qimalarning insulinga sezgiriligini oshirishda ishtirok etadi.

Endokrinologik tadqiqotlar ma'lumotlariga ko'ra, OX 2-tur qandli diabet va MAJYOK bilan og'riqan bemorlarda insulinga chidamlilikni pasaytirishga va jigar yallig'lanishi ko'rsatkichlarini normallashtirishga yordam beradi [8]. Biroq adabiyotlarda kasallikning turli bosqichlarida OKni qo'llashga ko'rsatmalarni baholashda farqlar mavjud; tavsiya etilgan dozalar kuniga 5 dan 25 mg gacha o'zgarib turadi, bu esa terapevtik yondashuvlarni standartlashtirishni va preparatning farmakodinamik salohiyatini to'liq ochib berishni qiyinlashtiradi [8].

Maqsad: MAJYOK bilan og'riqan bemorlarda, shu jumladan UDXKga rezistentlik bo'lgan bemorlarda OX preparatining UDXKga nisbatan sitoprotektiv faolligini o'rganish.

Material va usullar: Tadqiqotga MAJYOK tasdiqlangan tashxisi bo'lgan 112 nafar bemor kiritilgan, ulardan 58 nafari 26 yoshdan 64 yoshgacha bo'lgan erkaklar va 54 nafari ayollar. Barcha bemorlar steatogepatit bosqichida bo'lgan. Tekshirilgan shaxslar 4 ta reprezentativ guruhga bo'lingan: 1-guruh bemorlar uch oy davomida 12–15 mg/kg dozada UDXK qabul qilishgan. Bemorlarning 2-guruhini UDXKga rezistentlik ($n=18$) yoki ko'tara olmaslik ($n=20$) bo'lgan bemorlar tashkil etdi. Shuningdek, ushbu guruhga o't pufagida intakt tosh aniqlangan o't-tosh kasalligi bilan og'riqan 4 nafar bemorni kiritdik. Bemorlarga 5 mg dozada OX buyurildi. 3-guruh bemorlari esa 12–15 mg/kg dozada UDXK va 5 mg dozada OX kombinatsiyasini qabul qilishdi. Bemorlar davolanishdan oldin va 3 oydan keyin aminotransferazalar (AIAT, AsAT), bilirubin, ishqoriy fosfataza (IF), gamma glutamil transpeptidaza (GGTP) darajasini o'rganishni o'z ichiga olgan klinik va biokimyoviy monitoringdan o'tkazildi. Shuningdek, bemorlarda HOMA indeksi bo'yicha insulinrezistentlik darajasi baholandi. Natijalar statistik dasturlar paketi yordamida qayta ishlandi: juft Student mezon T test va ko'rsatkichlarni guruhlararo taqqoslash juft bo'lmagan Student mezon yordamida amalga oshirildi.

Olingan natijalar: Tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, bemorlarning 1-guruhida uch oy davomida 12–15 mg/kg dozada UDXK bilan terapiya kursini o'tkazish sitoliz markerlari – AIATning 84,5 % ($r<0,05$) va AsATning 79,1 % ($r<0,05$) ga sezilarli darajada pasayishiga yordam berdi (1-rasm). Ushbu bemorlarda xolestaz markerlari ko'rsatkichlari ham sezilarli darajada pasaygan. Shunday qilib, bilirubin darajasi 71,8 % ($r<0,05$), IF 66,3 % ($r<0,05$) va GGTP 73,7 % ($r<0,05$) ga kamaydi. OXni 5 mg dozada qabul qilgan JO'TS bilan og'riqan bemorlarning 2-guruhida uch oy davomida biz sitolitik va xolestatik ko'rsatkichlarning pasayishini ham aniqladik. Shunday qilib, bemorlarning ushbu guruhida AIAT va AsAT ko'rsatkichlari mos ravishda 81,5 % ($r<0,05$) va 82,7 % ($r<0,05$) ga kamaydi.



1-rasm. MAJYOK bilan og'riqan bemorlarning qon zardobida davolashdan oldin va keyin jigar transminazalari va bilirubin dinamikasi

Shu bilan birga, UDXK va OX kombinatsiyasini qabul qilgan bemorlarning 3-guruhida biz AIAT va AsAT ko'rsatkichlarining mos ravishda 80,2 % ($r<0,05$) va 81,2 % ($r<0,05$) ga pasayishini aniqladik. Xolestaz ko'rsatkichlarini o'rganish bilirubin 76,9 % ($r<0,05$), ishqoriy fosfataza 84,7 % ($r<0,05$) va GGTP 73,5 % ($r<0,05$) ga pasayishini aniqladi. Insulinrezistentlik ko'rsatkichi – HOMA IR bemorlarning ushbu guruhida davolanishdan oldingi ko'rsatkichlarga nisbatan 22,5 % ga kamaydi (1-jadval).

MAJBP bilan og'riqan bemorlarning HOMA indeksi

	Davolanishdan oldin JNYOX bilan og'riqan bemorlar (n=112)	1-guruh (n=42)	2-guruh (n=40)	3-guruh (n=30)
HOMA indeksi	4,9±0,14	3,8±0,10*	^a 3,1±0,12*	^a 3,0±0,12*

Izoh: * – farq ishonchli ($r < 0,05$), a – farq guruhlar o'rtasida ishonchli.

UXni qabul qilgan bemorlar guruhida HOMA IR ko'rsatkichining pasayish dinamikasi yaqqolroq bo'ldi va 36,8 % ni tashkil etdi, bu UDXK qabul qilgan bemorlar guruhiga nisbatan past edi ($r < 0,05$). UDXK va OX kombinatsiyasini qabul qilgan bemorlar guruhida davolashdan oldin HOMA IR ko'rsatkichidagi farq 38,2 % ni tashkil etdi ($r < 0,05$).

Olingan tadqiqot natijalarining tahlili taqqoslanayotgan preparatlarda ma'lum bir qonuniyatlarni aniqladi. Shunday qilib, steatogepatit bosqichida bo'lgan JO'TS bilan og'riqan bemorlarda UDXK preparatining aminotransferazalar darajasiga sezilarli ta'siri aniqlandi. Xuddi shunday tendensiyaning xolestatik markerlariga nisbatan ham aniqladik. Shu bilan birga, UDXK qabul qilgan guruhda bilirubin, IF va GGTP ko'rsatkichlarining pasayishiga qaramay, u statistik jihatdan ishonchsiz edi.

Insulinrezistentlikning obyektiv ko'rsatkichi bo'lgan HOMA IR indeksi dinamikasi ikkala taqqoslangan guruhda ham sezilarli darajada ijobiy bo'lgan. Farmakoterapiyani tayinlashda bemorlarning hayot sifatiga sezilarli ta'sir ko'rsatishi mumkin bo'lgan nojo'ya ta'sirlar mavjudligiga e'tibor qaratish muhimdir. Ko'rsatmalarga ko'ra, OX qo'llanilganda teri qichishi va xolagenli diareya paydo bo'lishi mumkin. Bemorlarimiz o'rtasida so'rov o'tkazilganda bunday holatlar aniqlanmadi.

Mavjud protokollar va tavsiyalarga ko'ra, O'zbekiston Respublikasida MAJYOK ni davolashda sito- yoki gepatoprotektorlarni buyurish zarur [9]. Shunday preparatlardan biri UDXK hisoblanadi. Gepatotsitlarda yallig'lanish sitolitik va xolestatik jarayonlarning kamayishi uning tayinlanishiga asos bo'ladi. Bu preparatning sitoprotektiv, antifibrotik va antiapoptotik xususiyatlari hisobiga amalga oshadi. Farnezeoid X-retseptorining agonisti bo'lgan OX preparati UDXK monoterapiyasiga adekvat javob olinmagan katta yoshdagi bemorlarda birlamchi biliar xolangitni UDXK bilan birgalikda davolash uchun tavsiya etilgan. Preparat AQSHda ro'yxatdan o'tkazilgan va Yevropa tibbiyot agentligi tomonidan tasdiqlangan. Bir qator tadqiqotlarda 2-tur qandli diabet va MAJYOK bilan og'riqan bemorlarda periferik to'qimalarning insulinga sezgirligini oshirish va jigar yallig'lanishi hamda fibrozini kamaytirish bo'yicha preparatning samaradorligi ko'rsatilgan [10]. Biroq hozirgi kunga qadar preparatning optimal dozalari aniqlanmagan, turli tadqiqotlarda ular 5 dan 25 mg gacha va undan yuqori bo'lishi mumkin. Hozirgi vaqtda ushbu preparat NASG bilan og'riqan bemorlarda REGENERATE deb nomlangan III bosqich klinik tadqiqotida o'rganilmoqda, tadqiqot davomiyligi 6 yil bo'lib, asosiy samaradorlik mezonlari NASGni bartaraf etish va fibrozni kamaytirishdir [11].

Shunday qilib, o'tkazilgan tadqiqotlar MAJYOK bilan og'riqan bemorlarni davolashda OX bilan solishtirganda UDXKning yaqqol gepatoprotektiv samaradorligini ko'rsatdi. Binobarin, steatogepatit bilan og'riqan bemorlarni davolashda UDXK tanlov preparati hisoblanadi. Biroq UDXKni ko'tara olmaslik yoki samarasizligi sababli qo'llashning iloji bo'lmaganda, bemorlarda OX monoterapiyasi maqsadga muvofiqdir. Steatogepatit bilan og'riqan bemorlarni davolashda UDXK va OX kombinatsiyasi MAJBP komorbidligi va insulinga rezistentlik holatida yoki gepatoprotektiv ta'sirlarning o'zaro kuchayishiga erishish uchun asosli bo'lishi mumkin. Shu bilan birga, MAJYOK bilan og'riqan bemorlarni davolashda OXni qo'llashning eng samarali, xavfsiz va vaqtinchalik chegaralarini aniqlash bo'yicha keyingi tadqiqotlar zarur. Shuningdek, OX ta'sirini yanada chuqurroq o'rganish ham ilmiy tadqiqotchilar, ham klinitsistlar uchun istiqbolli degan xulosaga kelish mumkin.

XULOSA

1. MAJYOK bilan og'riqan bemorlarni monoterapiyada davolashda OX gepatotsitlarda sitolitik xolestatik jarayonlarni bartaraf etish darajasi bo'yicha UDXKdan biroz past.

2. Insulinga rezistentlik bo'lgan MAJYOK bilan og'riqan bemorlarni davolashda OX HOMA IR indeksini yanada samarali pasaytirishga yordam beradi.

3. Steatogepatit bilan og'riqan bemorlarni davolashda UDXK terapiyasini qo'llashning iloji bo'lmaganda, OK davolashning muqobil varianti bo'lishi mumkin.

4. Steatogepatit bilan og'rigan bemorlarni kompleks davolashda UDXK va OXning gepatoprotektiv ta'sirining o'zaro kuchayishi kuzatiladi.

ADABIYOTLAR

1. Собирова Г.Н., Каримов М.М., Шадманова Д.А. Специфика патогенеза неалкогольной жировой болезни печени // Терапевтический вестник Узбекистана. 2024. №1. С. 97–104.
2. Xamrayev A.A., Sobirova G.N., Temirova M.B. Metabolik assotsirlangan jigar yog' kasalligi atamasining tibbiyotga kirib kelishi va uning diagnostic hamda davolash choralari takomillashtirishdagi ahamiyati // Annals of clinical disciplines. 2025. Vol. 2 Iss.1. P. 109–119.
3. Eslam M., Newsome P.N., Sarin S.K., et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. // J Hepatol. 2020. Vol. 73(1). P. 202–209. Doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.039.
4. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. // J Hepatol. 2016. Vol. 64(6). P. 1388–1402. Doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004.
5. Prihodko V.A., Bezborodkina N.N., Okovityi S.V. Pharmacotherapy for Non-alcoholic fatty liver disease: Emerging targets and drug candidates // Biomedicines. 2022. Vol. 10(2). P. 274. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10020274>.
6. Neuschwander-Tetri B.A., Loomba R., Sanyal A.J., Lavine J.E., Van Natta M.L., Abdelmalek M.F. et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. // Lancet. 2015. Vol. 385(9972). P. 956–965. Doi: 10.1016/S0140-6736(14)61933-4.
7. Zhao J., Li B., Zhang K., Zhu Z. The effect and safety of obeticholic acid for patients with nonalcoholic steatohepatitis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. // Medicine (Baltimore). 2024. Vol. 103(7). P. e37271. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003727>.
8. FDA briefing document (NDA 212833). 2023. <https://www.fda.gov/media/168215/download> (accessed on 02 Sep 2024).
9. Бабаджанов А., Каледа С., Мирзакаримова Ф., Поликарпова Н. (2024). Комплексный подход к лечению и профилактике неалкогольной жировой болезни печени // Евразийский журнал медицинских и естественных наук. № 4(11). С. 193–200.
10. Mudaliar S., Robert R. Henry, Arun J. Sanyal et al. Efficacy and Safety of the Farnesoid X Receptor Agonist Obeticholic Acid in Patients with Type 2 Diabetes and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. // Gastroenterology. 2013. Vol. 145(3). P. 574–582.
11. Ratz V., Sanyal A.J., MacConell L., Shringarpure R., Marmon T., Shapiro D. et al. Regenerate: A Phase 3, double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter study of obeticholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis // J. Hepatol. 2016. 64(2 suppl.): S294–5. Doi: 10.1016/S0168-8278(16)00372-X.