

УДК: 616.36-002:615.244:616:006.326.035.81:616.523:616-001.28.

О. В. Гасанова¹✉, Е. О. Саркісова¹, А. А. Чумак¹, Л. М. Овсяннікова², О. В. Носач²,
Л. М. Альохіна¹, В. А. Гасанов³, В. В. Крижанівська¹

¹Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України», вул. Мельникова, 53, м. Київ, 04050, Україна

²Національна Академія медичних наук України, вул. Мельникова, 53, м. Київ, 04050, Україна

³Технічний університет України «Київський політехнічний інститут ім. І. Сікорського», пр-т Перемоги, 37, м. Київ, 03056, Україна

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕПАТОПРОТЕКТОРІВ, ЗАСТОСОВАНИХ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТУ, АСОЦІЙОВАНОГО З ГЕРПЕСВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ, У ПОСТТРАЖДАЛИХ ВНАСЛІДОК АВАРІЇ НА ЧАЕС

Мета дослідження: визначити ефективність різних груп гепатопротекторів при лікуванні постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС з неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ) за результатами оцінки метаболічних змін і супресії персистуючих інфекцій.

Матеріали та методи. У дослідження увійшли 104 особи, чоловіки з НАСГ, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи і перебували на обстеженні та лікуванні в умовах клініки ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України». Аналіз перебігу функціонального стану печінки до та після лікування гепатопротекторами проводився за допомогою лабораторних методів дослідження.

Результати. При лікуванні постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС з НАСГ гепатопротектори різних груп мали відмінності за впливом на різні ланки патогенезу захворювання. Препарати урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) і препарати розторопші нормалізували функціональний стан печінки та порушення жирового обміну. Лікування есенціальними фосфоліпідами усувало цитолітичний синдром з достовірним зниженням концентрації в крові аланінамінотрансферази ($p < 0,05$), але призводило до підвищення вмісту лужної фосфатази ($p < 0,001$), бета-ліпопротеїдів ($p < 0,05$) і тригліцеридів ($p < 0,05$), залишався підвищеним рівень загального холестерину до $(7,0 \pm 0,8)$ ммоль/л. Препарати амінокислот (АК) нормалізували рівень амінотрансфераз, усували симптоми холестазу з достовірним зниженням концентрації білірубину ($p < 0,001$) та лужної фосфатази ($p < 0,001$), позитивно впливали на жировий і вуглеводний обмін – знижувалися рівні бета-ліпопротеїдів ($p < 0,05$), тригліцеридів та глюкози. Лікування гепатопротекторами позитивно впливало на стан антиоксидантного захисту (АОЗ) – знижений до лікування у 56,5 % хворих, після лікування залишився таким у 28,6 % ($p < 0,05$), зменшилась кількість хворих з підвищеними показниками перекисного окислення ліпідів з 39,1 % до 21,4 %. Титри антитіл до персистуючих герпесвірусних інфекцій, підвищені до початку лікування, під впливом гепатопротекторів не знижувалися до референтних значень.

Висновок. Найбільш ефективними виявилися препарати на основі АК, при лікуванні якими нормалізувалися функціональний стан печінки, жировий і вуглеводний обмін, відбулося зниження процесів ліпопероксидації та покращення стану АОЗ. Вплив препаратів АК та УДХК на рівень антитіл до герпесвірусної інфекції потребує подальшого вивчення.

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит, гепатопротектори, метаболічні зміни, персистуюча інфекція, лікування, наслідки аварії на ЧАЕС.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2017. Вип. 22. С. 339–352.

✉ Гасанова Олена Володимирівна, e-mail: gelenamumy@bigmir.net

O. V. Gasanova¹✉, E. O. Sarkisova¹, A. A. Chumak¹, L. M. Ovsyannikova², O. V. Nosach²,
L. M. Alohina¹, V. A. Gasanov³, V. V. Kryzhanivska¹

¹State Institution «National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy Medical Sciences of Ukraine», Melnykov str, 53, Kyiv, 04050, Ukraine

²Natsional Academy of Medical Sciences of Ukraine, Melnykova str., 53, Kyiv, 04050, Ukraine

³Technical University of Ukraine «Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute», Peremogy avenue, 37, Kyiv, 03056, Ukraine

Comparative characteristics of hepatoprotectors used for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis associated with herpesvirus infection in sufferers of the Chernobyl accident

Objective of the study was to determine the effectiveness of various groups of hepatoprotectors in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis (NASH) sufferers of the accident at the Chernobyl NPP following the assessment of metabolic changes and control of persistent infections.

Materials and methods. The study included 104 males with NASH, who were sufferers of the Chernobyl disaster and underwent examination and treatment in the conditions of the clinics of the National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine. Analysis of the course of the functional state of the liver before and after treatment with hepatoprotectors was carried out using laboratory methods of investigation.

Results. Hepatoprotectors of different groups used for the treatment of patients affected by the Chernobyl accident with NASH, differed in their effect on various chains in the pathogenesis of disease. Ursodeoxycholic acid (UDCA) drugs and preparations of holy thistle normalized the functional state of the liver and disorders of fat metabolism. Treatment with essential phospholipids eliminated cytolytic syndrome with a significant decrease in alanine aminotransferase ($p < 0.05$), but increased alkaline phosphatase ($p < 0.001$), beta-lipoproteins ($p < 0.05$), triglycerides ($p < 0.05$), the total cholesterol level remained elevated to (7.0 ± 0.8) mmol/L. Amino acid (AA) preparations normalized the level of aminotransferases, eliminated the symptoms of cholestasis with a significant decrease in bilirubin ($p < 0.001$) and alkaline phosphatase ($p < 0.001$), positively influenced on fat and carbohydrate metabolism decreasing levels of beta-lipoproteins ($p < 0.05$), triglycerides and glucose. Treatment with hepatoprotectors positively influenced on the state of antioxidant protection (AOP) – decreased before treatment in 56.5 % of patients, after treatment it reduced to 28.6 % ($p < 0.05$), the number of patients with elevated lipid peroxidation indices decreased from 39.1 % to 21.4 %. Titres of antibodies to persistent herpes virus infections, elevated before treatment, under the influence of hepatoprotectors did not decrease to reference values.

Conclusion. The most effective were drugs on the basis of AA, when applied they normalized the functional state of the, fat and carbohydrate metabolism, decreased lipoperoxidation and improved AOP state. Effect of drugs AA and UDCA on the level of antibodies to herpesvirus infection requires further study.

Key words: nonalcoholic steatohepatitis, hepatoprotectors, metabolic changes, persistent infection, treatment, consequences of the Chernobyl accident.

Problems of radiation medicine and radiobiology. 2017;22:339–352.

ВСТУП

Тривалі спостереження за станом здоров'я осіб, які зазнали дії факторів Чорнобильської аварії, свідчать про хронічний перебіг соматичних захворювань з поступовим поглибленням функціональної недостатності та сполучнотканинною трансформацією органів і судин [1]. Особливістю патологічних процесів у цієї категорії хворих є їх поліорганність на тлі різноманітних метаболічних змін, імунної дисфункції та ендотоксикозу [2]. Домінуючою пато-

INTRODUCTION

Long-term follow-up of the health of persons affected by the factors of the Chernobyl accident testifies to the chronic course of somatic diseases with a gradual deepening of functional insufficiency and transformation by connective tissue of organs and vessels [1]. The peculiarity of pathological processes in this category of patients is their polyorganism against the background of various metabolic changes, immune dysfunction and endotoxiosis

логією гепатобіліарної системи в осіб, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС, є неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП): неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) і стеатогепатоз [3]. Всупереч сталим уявленням про доброякісний перебіг НАСГ, в учасників ліквідації наслідків аварії (УЛНА) на ЧАЕС спостерігається прогресивний розвиток цієї патології. Досвід лікування НАЖХП поки що невеликий, тому дотепер терапія детально не розроблена. Досліджується використання препаратів з різними механізмами дії. Відомі результати ряду досліджень, переважно неконтрольованих або описового характеру, а також невеликих рандомізованих контрольованих (пілотних) досліджень щодо окремих препаратів, більшість з них базується на морфологічних даних [4–6]. Дослідники наголошують на зменшенні (купіруванні) лабораторних і морфологічних ознак активності НАСГ [7, 8], однак результати фармако-терапії неоднозначні.

Одним з пріоритетів фармако-терапії НАСГ є застосування гепатопротекторів [9] – препаратів, що складають основу патогенетичної терапії захворювань печінки, підвищують стійкість гепатоцитів до патологічних впливів, посилюють їх антитоксичну функцію і сприяють відновленню порушених функцій печінкових клітин. Механізми дії гепатопротекторів є наступними: посилення знешкоджуючої функції гепатоцитів в результаті збільшення запасів глутатіону, таурину, сульфатів або підвищення активності ферментів, що беруть участь в окисненні; гальмування реакцій надмірного перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), зв'язування продуктів ПОЛ і репарація структур клітинних мембран; протизапальна дія; блокування фіброгенезу за рахунок купірування некрозів гепатоцитів, перешкоджання надходженню антигенів зі шлунково-кишкового тракту в результаті транслокації кишкових бактерій та їх токсинів, що є активаторами клітин Купфера, стимуляції активності колагеназ у печінці і блокади ферментів, що беруть участь у синтезі компонентів сполучної тканини [10].

Єдиної класифікації препаратів групи гепатопротекторів не існує. Найчастіше їх класифікують залежно від походження і, відповідно, хімічного складу: 1) препарати, що містять природні або напівсинтетичні флавоноїди розторопші; 2) препарати, що містять природні або напівсинтетичні флавоноїди інших рослин; 3) органопрепарати тваринного походження; 4) препарати, що містять есенціальні фосфоліпіди (ЕФЛ); 5) препарати інших груп: амінокислоти (АК) та їх похідні (адеметіонін), урсо-

[2]. The dominant pathology of the digestive system in people affected by the Chernobyl accident is nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and steatohepatosis [3]. Contrary to well-established ideas about the benign course of NASH, the Chernobyl NPP clean-up workers are experiencing a progressive development of this pathology. The experience of treatment of NAFLD is still small, so until now the therapy has not been developed in detail. The use of drugs with different mechanisms of action is investigated. The results of a number of studies, mostly uncontrolled or descriptive, and small randomized controlled (pilot) studies on individual drugs are known, most of them are based on morphological data [4–6]. Researchers emphasized a reduction (arresting) of laboratory and morphological signs of NASH activity [7, 8], however, the results of pharmacotherapy are ambiguous.

One of the priorities of NASH pharmacotherapy is the use of hepatoprotectors [9] – drugs that constitute the basis of pathogenetic therapy of liver diseases, increase the resistance of hepatocytes to pathological influences, enhance their antitoxic function and contribute to the restoration of impaired functions of liver cells. The mechanisms of action of hepatoprotectors are the following: enhancement of the hepatocytes neutralizing function as a result of an increase in the reserves of glutathione, taurine, sulfates, or an increase in the activity of enzymes involved in oxidation; inhibition of excess lipid peroxidation (LPO) reactions, binding of LPO products and repair of cell membrane structures; anti-inflammatory effect; blocking of fibrogenesis due to the reduction of hepatocyte necrosis, preventing the entry of antigens from the gastrointestinal tract as a result of the translocation of intestinal bacteria and their toxins, which are activators of Kupffer cells, stimulation of collagenase activity in the liver, and blockade of enzymes involved in the synthesis of connective tissue components [10].

There is no integrated classification of drugs of the hepatoprotector group. Most often they are classified depending on the origin and, accordingly, the chemical composition: 1) preparations containing natural or semisynthetic flavonoids of holy thistle; 2) preparations containing natural or semisynthetic flavonoids of other plants; 3) organ preparations of animal origin; 4) preparations containing essential phospholipids (EPL) 5) preparations of other groups: amino acids (AA) and their

дезоксихолева кислота (УДХК), вітаміни та вітаміноподібні речовини – В, Е, С, альфа-ліпоєва кислота (α -ЛК) [10].

МЕТА

Метою дослідження було вивчення ефективності різних груп гепатопротекторів, використаних для лікування постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС з НАСГ, за результатами оцінки метаболічних змін і супресії персистуючих інфекцій.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

У дослідження увійшли 104 особи з НАСГ, чоловіки, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи і проходили обстеження та лікування в умовах клініки ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України». Контингент обстежених був представлений УЛНА на ЧАЕС (дозы зовнішнього опромінення знаходились у діапазоні 0,16–58,0 сГр ($16,3 \pm 7,1$ сГр), евакуйованими з 30-км зони та м. Прип'ять і мешканцями територій посиленого радіаційного контролю (зона гарантованого добровільного відселення – територія зі щільністю забруднення ізотопами ^{137}Cs від 185 кБк/м² до 555 кБк/м² або ^{90}Sr від 5,55 кБк/м² до 111 кБк/м²). Середній вік хворих склав ($57,5 \pm 1,4$) років з домінуванням осіб у віці від 51 до 60 років (44,1 %). Аналіз перебігу та клінічних проявів захворювання, функціонального стану печінки проводився за допомогою розробленої карти індивідуального дослідження тематичного хворого, яка включала паспортні та анамнестичні дані, скарги пацієнтів, результати проведених лабораторних досліджень (загального і біохімічного аналізу крові, аналізу показників окисного гомеостазу, ПОЛ та антиінфекційного імунітету). Курс лікування гепатопротекторами складав 1 місяць. Статистичну обробку результатів досліджень здійснювали за допомогою статистичного пакету SPSS (v. 16.0 for Windows) і програми Statistica 6.0. Проводили описовий аналіз кожної вибірки з розрахунком середнього значення (M) та стандартної похибки (m).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

При лікуванні хворих на НАСГ були застосовані гепатопротектори різних груп: препарати УДХК, препарати до складу яких входять АК (тівортін, глутаргін), ЕФЛ, препарати розторопші та α -ліпоєвої кислоти (α -ЛК) – діаліпон, тіоліпон, – в монотерапії або в поєднанні. Найчастіше серед постраждалих з НАСГ застосовували терапевтичні схеми з ви-

derivatives (ademethionine), ursodeoxycholic acid (UDCA), vitamins and vitamin-like substances – В, Е, С, alpha-lipoic acid (α -LA) [10].

OBJECTIVE

The objective was to evaluate the effectiveness of various groups of hepatoprotectors in the treatment of patients affected by the Chernobyl NPP accident with NASH estimated by the evaluation of metabolic changes and suppression of persistent infections.

MATERIALS AND METHODS

The study included 104 men with NASH, affected by the Chernobyl disaster and examined and treated in the clinic of the State Institution «National Research Center for Radiation Medicine of the NAMS of Ukraine.» The surveyed contingent was represented by the Chernobyl NPP clean-up workers (external radiation doses were in the range of 0.16–58.0 cGy (16.3 ± 7.1 sGy), evacuees from the 30-km zone and Pripyat city and residents of the territories of enhanced radiation monitoring (the zone of guaranteed voluntary resettlement with the density of contamination with ^{137}Cs isotopes from 185 kBq/m² to 555 kBq/m² or ^{90}Sr from 5.55 kBq/m² to 111 kBq/m²). The average age of patients was ($57.5 \pm 1, 4$) years with the predominance of individuals aged from 51 to 60 years (44.1 %). The analysis of the course and clinical manifestations of the disease, the functional state of the liver was carried out with the help of a developed individual case study card for the thematic patient, which included passport and anamnestic data, patient complaints, laboratory investigations (general and biochemical blood analysis, estimation of oxidative homeostasis, LPO and anti-infectious immunity)/ The course of treatment with hepatoprotectors lasted 1 month. Statistical processing of the studies results was carried out using the statistical software SPSS (v. 16.0 for Windows) and the Statistica 6.0. A descriptive analysis of each sample was made with the calculation of the mean (M) and standard error (m).

RESULTS AND DISCUSSION

Hepatoprotectors of various groups were used for the treatment of patients with NASH: UDCA preparations, AA containing drugs (tivortin, glutargin), EPL, preparations of holy thistle and α -LA (dialipon, thiolipone) as monotherapy or in combination. Most often, patients with NASH were treated with therapeutic schemes using α -LA

користанням α -ЛК (29 %), що зумовлено наявністю у більшості пацієнтів порушення толерантності до вуглеводів або цукрового діабету (ЦД). В 23 % використовували препарати розторопші або УДХК. Рідше застосовували ЕФЛ і АК препарати (12,9 %). Динаміка показників функціонального стану печінки, ліпідного, вуглеводного та білкового обміну у постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС з НАСГ до та після лікування гепатопротекторами представлена в таблицях 1–5.

При використанні розторопші, як основного гепатопротекторного препарату для лікування НАСГ, відбувалося покращення функціонального стану печінки з нормалізацією показників аланінамінотрансферази (АлТ) та аспартатамінотрансферази (АсТ), зниження до норми концентрації загального білірубину (табл. 1). Вплив на жировий обмін, проявлявся нормалізацією рівня тригліцеридів, який до лікування був підвищеним, незначним зниженням вмісту загального холестерину та бета-ліпопротеїдів. Рівні глюкози в крові, як і білковий обмін, у пацієнтів з НАСГ до лікування препаратами розторопші були в нормі і лікування не вплинуло на їх стан. Зростання рівнів лужної фосфатази (ЛФ) при застосуванні препаратів на основі розторопші узгоджується з даними літератури про можливе посилення холестази під впливом препаратів розторопші [11]. Тому препарати розторопші слід з обережністю призначати за наявності у пацієнта ознак холестази.

Лікування ЕФЛ покращувало функціональний стан печінки, нормалізуючи показники АлТ ($p < 0,05$), АсТ і рівень загального білірубину (табл. 2).

При цьому значно підвищився рівень ЛФ ($p < 0,001$), а також показники жирового обміну, достовірно збільшилися рівні бета-ліпопротеїдів ($p < 0,05$) і тригліцеридів ($p < 0,05$), залишився підвищеним рівень загального холестерину (табл. 2).

Нормальні до лікування показники білкового та вуглеводного обміну під впливом ЕФЛ не змінювались.

Відомо, що фосфоліпіди можуть індукувати розвиток холестази та сприяти посиленню холестатичного синдрому [11]. При пероральному прийомі ЕФЛ мають низьку біодоступність, оскільки надходять не до печінки, а в складі хіломікронів транспортуються лімфатичною системою до жирової тканини організму, де накопичуються і метаболізуються. При парентеральному введенні ЕФЛ поширюються кровоносним руслом та можуть накопичуватися в інших органах і системах, не до-

(29 %), which is due to the presence of most patients with tolerance to carbohydrates or diabetes mellitus (DM). In 23 % they used preparations of holy thistle or UDCA. EPL and AA drugs were less commonly used (12.9 %). Dynamics of liver function, lipid, carbohydrate and protein metabolism indices in the sufferers of the Chernobyl accident with NASH before and after treatment with hepatoprotectors is presented in Tables 1–5.

When using the holy thistle, as the main hepatoprotective drug for NASH, there was an improvement in the liver functional state with normalization of alanineaminotransferase (ALT) and aspartateaminotransferase (AST) parameters, decrease to the norm of total bilirubin level (Table 1). The effect on fat metabolism was manifested by the normalization of the triglycerides levels, which were increased before the treatment, with some decrease in total cholesterol and beta-lipoproteins. Blood glucose levels, as well as protein metabolism in patients with NASH before treatment with holy thistle preparations were normal and the treatment did not affect their condition. Some increase in alkaline phosphatase (AF) levels with the use of holy thistle preparations is consistent with published data on the possible increase in cholestasis under the influence of holy thistle medications [11]. Therefore, holy thistle preparations should be administered with caution in patients with signs of cholestasis.

EPL treatment improved the functional state of the liver, normalizing ALT ($p < 0.05$) AST and total bilirubin level (Table 2).

At that levels of alkaline phosphatase significantly increased ($p < 0.001$), as well as indicators of fat metabolism, significantly grew levels of beta-lipoproteins ($p < 0.05$) and triglycerides ($p < 0.05$), the level of total cholesterol remained high (Table 2).

EPL did not influence on normal before the treatment indices of protein and carbohydrate metabolism.

It is known that phospholipids can induce the development of cholestasis and contribute to the enhancement of the cholestatic syndrome [11]. When administered orally, EPL has a low bioavailability, because they do not enter the liver, but as part of chylomicrons they are transported through the lymphatic system into the adipose tissue of the body, where they accumulate and are metabolized. In case of parenteral administration, the EPL is spread by the bloodstream and can be accumulated in other

Таблиця 1

Вплив препаратів розторопші на динаміку біохімічних показників крові у постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС з НАСГ (M ± m).

Table 1

Influence of holy thistle preparations on the dynamics of biochemical blood parameters in sufferers of the Chernobyl nuclear power plant accident with NASG (M ± m).

Час спостереження Survey time	Показники / indices of											
	функціонального стану печінки functional state of the liver			ліпідного та вуглеводного обміну lipid and carbohydrate metabolism				білкового обміну protein metabolism				
	АлТ, Од/л ALT, Uits/L	АсТ, Од/л AST, Uits/L	білірубін загальний, мкмоль/л Bilirubin total, µmol/L	ЛФ, Од/л AP, Uits/L	ГГТП, Од/л GGT, Uits/L	холестерин, ммоль/л cholesterol, mmol/L	бета-ЛП, ум. Од β-LP, Condit. units	TГ, ммоль/л TG, mmol/L	глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/L	загальний білок, г/л Total protein, g/L	сечовина, ммоль/л Urea, mmol/L	креатинін, ммоль/л Creatinine, mmol/L
До лікування / before the treatment	60.7 ± 27.8	42 ± 10.5	21 ± 3.7	148.3 ± 40.5	31.3 ± 3.2	5.6 ± 0.4	44.9 ± 5.6	2.1 ± 1.4	5.8 ± 0.4	79.6 ± 1.9	5.8 ± 0.6	103.6 ± 7.9
Після лікування / after the treatment	27.2 ± 9.5	22.8 ± 3.6	16.9 ± 2.3	181.4 ± 17.3	–	4.9 ± 0.5	40.2 ± 5.1	1.3 ± 0.3	5.3 ± 0.4	74.9 ± 3.2	4.7 ± 1.1	98.4 ± 9.9

Примітки. АлТ – аланінамінотрансфераза, АсТ – аспартатамінотрансфераза.; ЛФ – лужна фосфатаза, ГГТП – гаммаглутамінтрансфертидаза, бета-ЛП – бета-ліпопротеїди; ТГ – тригліцериди.
Notes. ALT – alaninaminotransferase, AST – aspartataminotransferase, AP – alkaline phosphatase, GGT – gamma glutaminetranspeptidase, β-LP – beta lipoproteins, TG – triglycerides.

Таблиця 2

Вплив препаратів есенціальних фосфоліпідів на динаміку біохімічних показників крові у постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС з НАСГ (M ± m).

Table 2

Influence of essential phospholipid preparations on the dynamics of biochemical blood indices in the sufferers of the Chernobyl accident with NASH (M ± m).

Час спостереження Survey time	Показники / indices of											
	функціонального стану печінки functional state of the liver			ліпідного та вуглеводного обміну lipid and carbohydrate metabolism				білкового обміну protein metabolism				
	АлТ, Од/л ALT, Uits/L	АсТ, Од/л AST, Uits/L	білірубін загальний, мкмоль/л Bilirubin total, µmol/L	ЛФ, Од/л AP, Uits/L	ГГТП, Од/л GGT, Uits/L	холестерин, ммоль/л cholesterol, mmol/L	бета-ЛП, ум. Од β-LP, Condit. units	TГ, ммоль/л TG, mmol/L	глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/L	загальний білок, г/л Total protein, g/L	сечовина, ммоль/л Urea, mmol/L	креатинін, ммоль/л Creatinine, mmol/L
До лікування / before the treatment	7.3 ± 9.8	39.5 ± 11.1	21.1 ± 8.6	78 ± 10.1	90.5 ± 59.5	7.0 ± 0.7	51.8 ± 9.7	1.3 ± 0.1	5.6 ± 0.2	71.5 ± 0.5	14.8 ± 9.7	83.3 ± 7.8
Після лікування / after the treatment	24.3 ± 4.7*	26 ± 3.2	13.9 ± 3.4	170.5 ± 2.5**	–	7.0 ± 0.8	75.5 ± 1.5*	1.6 ± 0.1*	5.2 ± 0.3	75 ± 2.1	4.7 ± 0.2	100.3 ± 1.4

Примітки. Див. табл. 1; * – p < 0.05 і ** – p < 0.001 в порівнянні з показником до лікування.
Notes. See Table 1; * – p < 0.05 and ** – p < 0.001 compared with the rate before treatment.

сягаючи тканин печінки [12]. Оскільки в патогенезі НАСГ має значення порушення жирового обміну, а препарати ЕФЛ негативно впливають на вміст ліпідів в організмі, на нашу думку, застосування ЕФЛ в терапії НАСГ є недоцільним. З обережністю слід призначати їх і при холестатичних станах.

Препарати УДХК покращували функціональний стан печінки (табл. 3), знижували до норми всі підвищені показники: АлТ, АсТ, ЛФ, ГГТП ($p < 0,001$). Покращився стан ліпідного обміну: нормалізувалися рівні бета-ліпопротеїдів, загального холестерину і тригліцеридів. Не виявлено впливу на вуглеводний та білковий обмін. Таким чином, призначення УДХК має позитивний вплив на біохімічні показники цитолізу, холестази і жировий обмін у хворих із НАСГ.

Препарати на основі АК значно покращували функціональний стан печінки (табл. 4).

Відбувалась нормалізація вмісту АлТ і АсТ, зниження рівнів білірубину ($p < 0,001$) та ЛФ ($p < 0,001$). Препарати АК позитивно впливали на жировий і вуглеводний обмін, в ході лікування знизилася рівні бета-ліпопротеїдів ($p < 0,05$), тригліцеридів та глюкози. Ці препарати виявилися досить ефективними і безперечно можуть використовуватись при лікуванні НАСГ.

Застосування терапевтичних схем на основі α -ЛК не впливало на підвищені показники трансамінази (табл. 5).

Також не вплинули препарати α -ЛК на показники ЛФ, жировий обмін (рівні бета-ліпопротеїдів і тригліцеридів збільшилися). Активність ГГТП залишилась вище нормальних значень. Але препарати α -ЛК значно покращували показники вуглеводного обміну, знижуючи до норми підвищений до лікування рівень глюкози в крові. Таким чином, препарати α -ЛК можуть бути використані у хворих на НАСГ із порушеннями вуглеводного обміну у поєднанні з іншими гепатопротекторами – УДХК або препаратами АК.

В нашому дослідженні ми оцінили вплив гепатопротекторної терапії на стан антиінфекційного імунітету. Тривале існування локальної персистуючої інфекції викликає зміни функціонування основних гомеостатичних систем і структурні перебудови як окремих тканин, так і органів в цілому [13]. Літературні джерела не дають інформації про вплив гепатопротекторів на персистуючі в організмі людини інфекції, насамперед герпесвірусу яка може викликати в окремих випадках за-

organs and systems without reaching the liver tissue [12]. Since the pathogenesis of NASH is associated with a violation of fat metabolism, and the preparations of EPL negatively affect the state of the lipidogram, in our opinion, the use of EPL in NASH therapy is not advisable. They should also be used with caution in patients with cholestatic conditions.

UDCA preparations improved the functional state of the liver (Table 3). All the elevated parameters were reduced to normal: ALT, AST, alkaline phosphatase, GGTP ($p < 0.001$). The state of lipid metabolism improved: beta-lipoproteins, total cholesterol and triglycerides were normalized. There was no effect on carbohydrate and protein metabolism. Thus, the appointment of UDCA has a positive effect on biochemical indices of cytolysis, cholestasis and fat metabolism in patients with NASH.

Drugs based on AA significantly improved the functional state of the liver (Table 4).

There were normalization of ALT and AST, a decrease in bilirubin levels ($p < 0.001$) and alkaline phosphatase ($p < 0.001$). AA preparations had a positive effect on fat and carbohydrate metabolism, during treatment levels of beta-lipoproteins ($p < 0.05$), triglycerides and glucose decreased. These drugs have proven to be quite effective and can certainly be used in the treatment of patients with NASH.

The use of therapeutic regimens based on α -LA did not affect the elevated rates of transaminases (Table 5).

Also, the α -LA preparations did not influence on the parameters of alkaline phosphatase, fat metabolism (beta-lipoproteins, triglycerides increased). GGTP remained above normal values. But α -LA preparations significantly improved the parameters of carbohydrate metabolism. Elevated before the treatment the level of glucose in blood serum dropped to normal. Thus, α -LA preparations can be used in patients with NASH with impaired carbohydrate metabolism in combination with other hepatoprotectors – UDCA or AA preparations.

In our study, we evaluated the effect of hepatoprotective therapy on the state of anti-infective immunity. The long-lasting existence of a local persistent infection causes changes in the functioning of the main homeostatic systems and structural rearrangements of both individual tissues and organs as a whole [13]. Published data do not give information on the effect of hepatoprotectors on persistent infections in the human body, primarily herpesvirus, which can cause in some

Таблиця 3

Вплив препаратів урсодезоксихололевої кислоти на динаміку біохімічних показників крові у постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС з НАСГ ($M \pm m$).

Table 3

Influence of ursodeoxycholic acid preparations on the dynamics of biochemical blood indices in the sufferers of the Chornobyl NPP accident with NASG ($M \pm m$).

Час спостереження Survey time	Показники / indices of													
	функціонального стану печінки functional state of the liver				ліпідного та вуглеводного обміну lipid and carbohydrate metabolism				білкового обміну protein metabolism					
	АлТ, Од/л	АсТ, Од/л	Білірубін загальний, мкмоль/л	АФ, Од/л	ГГТп, Од/л	СГСТ, Units/L	холестерин, ммоль/л	β-ЛП, ум. Од	ТГ, ммоль/л	глюкоза, ммоль/л	загальний білок, г/л	сечовина, ммоль/л	Уреа, ммоль/л	креатинін, ммоль/л
До лікування / before the treatment	46.7 ± 7.2	39.6 ± 8.7	13.4 ± 2.6	211.8 ± 21.3	387 ± 80.1		5.4 ± 0.5	57.9 ± 7.1	2.2 ± 0.4	5.9 ± 0.6	77.1 ± 1.4	7.1 ± 0.6	106.3 ± 10.9	
Після лікування / after the treatment	37.5 ± 12.9	37 ± 3.3	20.3 ± 7.2	82.5 ± 65.6	26 ± 0.1*		5.0 ± 0.6	48.3 ± 11.3	1.9 ± 0.1	5.9 ± 0.9	83.6 ± 0	7.4 ± 1.8	113.9 ± 30.6	

Примітки. Див. табл. 1; * - $p < 0,001$ в порівнянні з показником до лікування.
Notes. See Table 1; * - $p < 0,001$ compared with the rate before treatment.

Таблиця 4

Вплив препаратів амінокислот на динаміку біохімічних показників крові у постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС з НАСГ ($M \pm m$).

Table 4

Influence of amino acid preparations on the dynamics of biochemical blood indices in the sufferers of the Chornobyl NPP accident with NASG ($M \pm m$).

Час спостереження Survey time	Показники / indices of													
	функціонального стану печінки functional state of the liver				ліпідного та вуглеводного обміну lipid and carbohydrate metabolism				білкового обміну protein metabolism					
	АлТ, Од/л	АсТ, Од/л	Білірубін загальний, мкмоль/л	АФ, Од/л	ГГТп, Од/л	СГСТ, Units/L	холестерин, ммоль/л	β-ЛП, ум. Од	ТГ, ммоль/л	глюкоза, ммоль/л	загальний білок, г/л	сечовина, ммоль/л	Уреа, ммоль/л	креатинін, ммоль/л
До лікування / before the treatment	62 ± 30.7	42.3 ± 13.9	20.2 ± 2.6	187.7 ± 13.9	25 ± 0.1		5.3 ± 0.3	48.3 ± 4.2	1.6 ± 0.6	5.8 ± 0.7	80.8 ± 2.4	6.8 ± 1.2	102.9 ± 0.1	
Після лікування / after the treatment	36 ± 22	31.5 ± 2.5	10.2 ± 0.8**	124 ± 10.1**	31 ± 0.1		5.3 ± 0.1	39 ± 0.1*	1.1 ± 0.5	5.1 ± 0.3	71.3 ± 0.1	5.6 ± 0.1	48.3 ± 4.2	

Примітки. Див. табл. 1; * - $p < 0,05$ і ** - $p < 0,001$ в порівнянні з показником до лікування.
Notes. See Table 1; * - $p < 0,05$ and ** - $p < 0,001$ compared with the rate before treatment.

Таблиця 5
Вплив препаратів α -ліпоевої кислоти на динаміку біохімічних показників крові у постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС з НАСГ ($M \pm m$).
Table 5
Influence of α -lipoic acid preparations on the dynamics of biochemical blood indices in the sufferers of the Chernobyl accident with NASH ($M \pm m$).

Час спостереження Survey time	Показники / indices of											
	функціонального стану печінки functional state of the liver			ліпідного та вуглеводного обміну lipid and carbohydrate metabolism				білкового обміну protein metabolism				
	АлТ, Од/л ALT, Units/L	Аст, Од/л AST, Units/L	білірубин загальний, мкмоль/л Bilirubin total, $\mu\text{mol/L}$	Лф, Од/л AP, Units/L	ГГТп, Од/л GGT, Units/L	холестерин, ммоль/л Cholesterol, mmol/L	бета-ЛП, ум. Од β -LP, Condit. units	ТГ, ммоль/л TG, mmol/L	глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/L	загальний білок, г/л Total protein, g/L	сечовина, ммоль/л Urea, mmol/L	креатинін, ммоль/л Creatinine, mmol/L
До лікування / before the treatment	47.2 \pm 7.6	36.3 \pm 5.4	16.8 \pm 2.3	175 \pm 19.9	276.7 \pm 127.1	5.3 \pm 0.4	48.3 \pm 5.2	1.5 \pm 0.2	7.0 \pm 0.8	78.5 \pm 2.9	5.6 \pm 0.5	107.8 \pm 4.9
Після лікування / after the treatment	46.2 \pm 7.3	33.1 \pm 4.9	13.3 \pm 0.8	175.3 \pm 28.2	186 \pm 151	5.6 \pm 0.4	48 \pm 2.9	2.7 \pm 0.8	5.6 \pm 0.2	76.7 \pm 2.2	4.4 \pm 0.5	82.3 \pm 21.8

Примітки. Див. табл. 1.
Notes. See Table 1.

пальний процес в печінці самостійно або внаслідок запуску факторів, що продукуються у вогнищі хронічної інфекції [14]. Були досліджені зміни рівнів антитіл до персистуючих інфекцій при використанні різних груп гепатопротекторів (табл. 6).

cases an inflammatory process in the liver itself or as a result of the triggering of factors produced in the focus of a chronic infection [14]. Changes in the levels of antibodies to persistent infections were investigated using different groups of hepatoprotectors (Table 6).

Таблиця 6

Рівні антитіл до персистуючих інфекцій у постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС з НАСГ при лікуванні різними групами гепатопротекторів (M ± m).

Table 6

Levels of antibodies to persistent infections in people affected by the Chernobyl accident with NASH when treated with various groups of hepatoprotectors (M ± m).

Показники, ум.од. (референтні значення) Indicators, conditional units (reference value)		Гепатопротектор / Hepatoprotector				
		розторопша Holy thistle	ЕФЛ EPL	УДХК UDCA	α-ЛК α-LA	АК AA
Anti-HSV Ig G (0.1–1.5)	до лікування / before treatment	10.2 ± 1.2	5.9 ± 0.7	4.97 ± 0.9	5.9 ± 1.2	5.5 ± 1.9
	після лікування / after treatment	9.6 ± 1.4	6.3 ± 0.4	12.4 ± 0.6**	6.5 ± 1.8	3.5 ± 0.1
Anti-CMV IgG (0.1–1.5)	до лікування / before treatment	7.3 ± 0.3	2.4 ± 1.04	4.7 ± 1.2	6.2 ± 1.4	4.6 ± 0.9
	після лікування / after treatment	5.4 ± 2.2	5.1 ± 1.2	6.2 ± 4.4	7.5 ± 1.1	3.9 ± 0.1
Anti-EBV VCA IgG (0.1–0.9)	до лікування / before treatment	3.9 ± 0.15	8.2 ± 1.0	4.9 ± 1.2	5.8 ± 0.98	6.0 ± 0.5
	після лікування / after treatment	3.7 ± 0.4	8.7 ± 1.2	10.6 ± 0.3**	2.9 ± 1.8	3.0 ± 0.2**
Anti-EBV EBNA IgG (0.1–0.9)	до лікування / before treatment	4.8 ± 1.1	7.4 ± 1.4	4.5 ± 0.93	4.8 ± 1.04	7.1 ± 1.5
	після лікування / after treatment	5.1 ± 0.2	9.2 ± 1.3	12.2 ± 1.1**	4.9 ± 2.6	2.3 ± 0.1**
Anti-Toxoplasma IgG (0–15)	до лікування / before treatment	54.3 ± 12.4	42.6 ± 17.4	29.9 ± 21.5	50 ± 12.3	42.3 ± 19.9
	після лікування / after treatment	40.8 ± 30.3	45.2 ± 10.1	30.9 ± 28.8	31 ± 17.6	55.8 ± 10.1

Примітки. * - p < 0,05 в порівнянні з показником до лікування; ** - p < 0,001 в порівнянні з показником до лікування; Anti-HSV Ig G - антитіла до вірусів герпесу 1/2 типів; Anti-CMV IgG - антитіла до цитомегаловірусу; Anti-EBV VCA IgG - антитіла до корового антигену вірусу Епштейна-Барр; Anti-EBV EBNA IgG - антитіла до ядерного антигену вірусу Епштейна-Барр; Anti-Toxoplasma IgG - антитіла до токсоплазми.

Notes. p < 0,05 compared with the rate before treatment; ** - p < 0.001 compared with the rate before treatment; Anti-HSV Ig G - antibodies to herpes simplex virus type 1/2; Anti-CMV IgG - antibodies to cytomegalovirus; Anti-EBV VCA IgG - antibodies to core antigen of Epstein-Barr virus; Anti-EBV EBNA IgG - antibodies to nuclear antigen of Epstein-Barr virus; Anti-Toxoplasma IgG - antibodies to Toxoplasma gondii.

Як видно з таблиці 6, всі показники кількості антитіл до персистуючих інфекцій були підвищеними до лікування і жоден з показників не знизився до референтних значень в ході лікування гепатопротекторами. При застосуванні АК-препаратів було виявлено достовірне зменшення (p < 0,001) титрів антитіл до вірусу Епштейна-Барр, як корових, anti-EBVCA IgG, так і ядерних, anti-EBNA IgG. Застосування УДХК призвело до достовірного збільшення (p < 0,001) після курсу лікування титрів антитіл до герпесвірусної інфекції та корових і ядерних антитіл до вірусу Епштейна-Барр. Застосування інших груп гепатопротекторів не впливало на стан антиінфекційного імунітету. При оцінці наявності/відсутності антитіл до цих інфекцій за шкалою негативно/позитивно, виявилось, що при лікуванні гепатопротекторами кількість пацієнтів з негативним результатом (відсутністю антитіл) дещо збільшилась, а відсоток виявлення антитіл до герпесвірусної інфекції та токсоплазм знизився (рис. 1).

As shown in Table 6, all indicators of the amount of antibodies to persistent infections were elevated prior to treatment, and none of the indices decreased to reference values during treatment with hepatoprotectors. When AA drugs were used, a significant decrease (p < 0.001) of antibody titers to Epstein-Barr virus infection (both core, anti-EB VCA IgG and nuclear, anti-EBNA IgG) were detected. The use of UDCA resulted in a significant increase (p < 0.001) after the course of treatment of antibodies to herpes simplex virus infection, as well as anti-core and anti-nuclear antibodies to the Epstein-Barr virus. The use of other groups of hepatoprotectors did not affect the state of anti-infective immunity. When assessing the presence or absence of antibodies to these infections on a scale that is negative / positive, it turned out that the number of patients with negative result (absence of antibodies) increased somewhat with the hepatoprotectors, and the percentage of antibodies to herpesvirus infection and toxoplasma decreased (Figure 1).

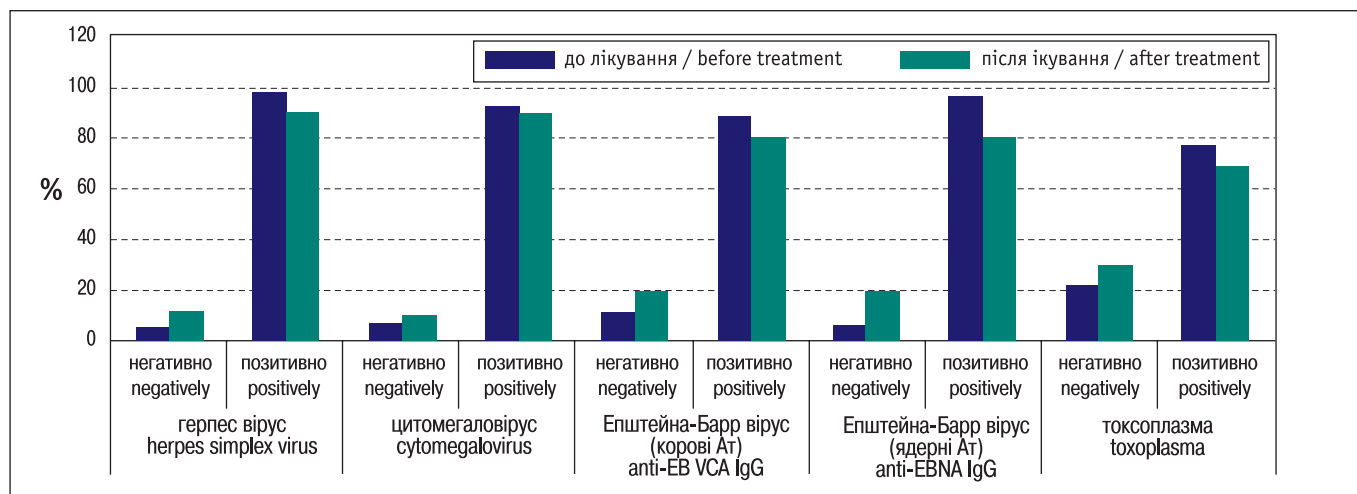


Рисунок 1. Виявлення наявності/відсутності антитіл до герпесвірусної інфекції і токсоплазми (%) у постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС з НАСГ до та після лікування гепатопротекторами.

Figure 1. Detection of the presence / absence of antibodies to herpesvirus infection and toxoplasma (%) in the sufferers of the Chernobyl accident with NASH before and after treatment with hepatoprotectors.

Результати дослідження окисної модифікації білків (ОМБ), ПОЛ і антиоксидантної системи (АОС) у постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС з НАСГ в результаті лікування гепатопротекторами представлені в табл. 7.

The parameters of oxidative modification of proteins (OMP), LPO and antioxidant system (AOS) in sufferers of the Chernobyl accident with NASH as a result of treatment with hepatoprotectors are presented in Table. 7.

Таблиця 7

Вплив різних груп гепатопротекторів на динаміку окисної модифікації білків, перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної системи у постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС з НАСГ (M ± m).

Table 7

Influence of various groups of hepatoprotectors on the dynamics of indicators of OMP, LPO and AOS in sufferers of the Chernobyl accident with NASH (M ± m).

Показники / indicators		Гепатопротектор / Hepatoprotector				
		розторопша Holy thistle	ЕФЛ EPL	УДХК UDCA	α-ЛК α-LA	АК AA
ТБК-АП, нмоль/мл TBA AP, nmol / ml	до лікування before treatment	6.8 ± 1.5	5.1 ± 0.3	5.9 ± 1.2	5.9 ± 0.9	5.4 ± 1.3
	після лікування after treatment	6 ± 2.5	5.3 ± 0.7	4.6 ± 0.6	4.5 ± 0.7	4.2 ± 0.1
ДНФГ 370, од.оп.г./мл DNPH 370 optical density units/ml	до лікування before treatment	3.8 ± 0.6	3.13 ± 3.4	3.5 ± 0.3	3.4 ± 0.5	3.4 ± 0.4
	після лікування after treatment	4.8 ± 0.1	3.1 ± 3.2	4.5 ± 0.2	2.9 ± 0.5	3.4 ± 0.1
ДНФГ 430, од.оп.г./мл DNPH 430 optical density units/ml	до лікування before treatment	3.0 ± 0.6	1.9 ± 0.5	2.1 ± 0.1	2.1 ± 0.3	2.0 ± 0.1
	після лікування after treatment	2.3 ± 0.2	1.9 ± 0.4	2.0 ± 0.1	1.8 ± 0.4	2.4 ± 0.1
Загальні SH-групи білків, мкмоль / л Total SH-groups of proteins mmol/L	до лікування, before treatment	565.6 ± 134.5	411.7 ± 31.7	564.7 ± 49.7	504.7 ± 97.6	443.7 ± 95.3
	після лікування after treatment	603.4 ± 64.5	412.5 ± 32.5	612.2 ± 43.3	550.3 ± 74	479.5 ± 10.1
Глутатіон, ммоль / мл Glutathione, mmol/ml	до лікування, before treatment	745.8 ± 144.6	859.4 ± 110.6	721.5 ± 140.3	1039.6 ± 118.8	975 ± 225
	після лікування after treatment	600 ± 75	845.8 ± 114.6	662.5 ± 61.6	852.1 ± 100.3	681.5 ± 100.1
Церулоплазмін, мг / л Ceruloplasmin, mg/L	до лікування, before treatment	360.3 ± 78.99	350.0 ± 30.1	326.3 ± 12.9	304.1 ± 40.6	267.3 ± 2.2
	після лікування after treatment	251.4 ± 57.3	340.2 ± 20.8	339.9 ± 50.6	369.4 ± 40.1	328 ± 10.1
Супероксиддисмутаза, од. / мг Hb Superoxide dismutase, units/mg Hb	до лікування, before treatment	3.27 ± 0.72	3.95 ± 0.5	5.4 ± 1.3	4.3 ± 0.7	3.4 ± 0.8
	після лікування after treatment	6.82 ± 2.5	5.5 ± 1.5	4.7 ± 0.8	4.9 ± 0.5	5.6 ± 0.1
Каталаза, мкмоль / хв · мг Hb Catalase, μmol/min · mg Hb	до лікування, before treatment	1321.3 ± 228.4	2047 ± 134	1661.4 ± 193.4	2009.3 ± 189.7	1732.5 ± 211.5
	після лікування after treatment	1683 ± 347	1685 ± 121	1701 ± 429.6	2081.7 ± 244.4	2224 ± 100.5
Фактор АОС, ум. од. Factor AOC conditioned units.	до лікування, before treatment	637 ± 135.9	1586 ± 148.3	1787.6 ± 520.1	1722.1 ± 464.9	1108 ± 151
	після лікування after treatment	666.3 ± 70.5	1691 ± 150.3	1811.2 ± 555.9	2308.8 ± 533.2	2975 ± 100.3

Примітки. ТБК-АП – продукти, що реагують з тіобарбітуровою кислотою; ДНФГ370 – 2,4-динітрофенілгідрозони нейтрального характеру; ДНФГ430 – 2,4-динітрофенілгідрозони основного характеру.

Notes. TBA-AP – products that react with thiobarbituric acid; DNPH370 – 2.4 dinitrophenylhydrazones neutral; DNPH430 – 2.4 dinitrophenylhydrazones basic.

Рівень ПОЛ (за оцінкою вмісту активних продуктів, що реагують з тіобарбітуровою кислотою (ТБК-АП) знижувався з високих показників до нормальних значень при використанні УДХК, α -ЛК та АК-препаратів. Застосування препаратів розторопші і ЕФЛ не впливало на ліпопероксидацію.

Концентрація продуктів ОМБ (динітрофенілгідрозонів (ДНФГ)) знаходилася в межах референтних значень до лікування. Після курсу лікування препаратами розторопші та УДХК підвищились вище норми показники ДНФГ нейтрального характеру (ДНФГ 370 нм), інші групи гепатопротекторів не вплинули на стан ОМБ.

Показники АОС (супероксиддисмутаза, каталаза, церулоплазмін та глутатіон) не мали відхилень від нормальних значень до курсу лікування. При використанні препаратів розторопші знизився нижче норми рівень глутатіону відновленого, але дещо підвищились рівні супероксиддисмутази та каталази. Застосування ЕФЛ і УДХК не вплинуло на стан АОС. Лікування препаратами α -ЛК і АК підвищило рівні церулоплазміну, АК також сприяли підвищенню вище верхньої межі норми рівня каталази. Підвищені показники рівня сульфгідрильних груп (SH-груп) були визначені до лікування тільки в групах пацієнтів, яким для терапії використовували препарати розторопші, УДХК. Після лікування в цих групах рівні загальних SH-груп білків ще більше зросли. При лікуванні α -ЛК нормальний до терапії рівень SH-груп збільшився і став вище референтних значень. Лікування препаратами ЕФЛ і АК ніяк не вплинуло на рівні загальних SH-груп білків.

Фактор АОС від самого початку був низьким у групах, де застосовували для терапії НАСГ препарати розторопші і АК, у всіх інших групах на початку лікування цей показник був у нормі. Препарати розторопші не змінили показник фактору АОС на відміну від АК-препаратів, при використанні яких цей показник прийшов до норми.

Був оцінений в цілому у постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС з НАСГ відсоток осіб з підвищенням показників ПОЛ і зниженням АОС до та після лікування гепатопротекторами (рис. 2).

Незважаючи на те, що гепатопротекторна терапія не передбачає суттєвого прямого впливу на процеси ліпопероксидації і стан АОС, в результаті лікування значно покращився стан антиоксидантного захисту ($p < 0,05$) та знизилися процеси ПОЛ.

The level of LPO (based on the assessment of the content of active products reacted with thiobarbituric acid (TBC-AP) decreased from high values to normal values when using UDCA, α -LA and AK drugs, and the use of thistle and EFL drugs did not affect lipoperoxidation.

The products of OMP dinitrophenylhydrazones (DNPH) were within the reference values before treatment. After treatment with holy thistle and UDCA, DNPH neutrophilic parameters (DNFH 370 nm) increased higher than normal, other groups of hepatoprotectors did not affect the state of OMP.

Indicators of AOS (superoxide dismutase, catalase, ceruloplasmin and glutathione) did not deviate from normal values before the course of treatment. With the use of holy thistle preparations, the level of glutathione decreased, but the levels of superoxide dismutase and catalase increased slightly. The use of EPL and UDCA did not affect the state of AOS. Treatment with α -LA and AA drugs increased the levels of ceruloplasmin, AA also contributed to an increase of catalase level above the upper limit of the norm. Elevated figures of sulfhydryl groups (SH-groups) were determined before treatment only in groups that used holy thistle preparations and UDCA for therapy. After treatment in these groups, the levels of total SH-groups of proteins have increased even more. In the treatment of α -LA, the normal level of SH-groups in therapy increased and became higher than the reference values. Treatment with preparations of EPL and AA did not affect the levels of common SH-groups of proteins.

The AOS factor was initially low in the groups where holy thistle and AA preparations were used for the treatment of NASH, in all other groups this parameter was normal at the beginning of treatment. The holy thistle drugs did not change the AOS factor, in contrast to when using AA-drugs this indicator came back to normal.

The percentage of people with increase in LPO and decrease in AOS before and after treatment with hepatoprotectors was assessed in general for those affected by the Chernobyl accident with NASH (Figure 2).

Despite hepatoprotective therapy does not provide for a significant direct effect on lipid peroxidation processes and AOS status, as a result of treatment, the state of antioxidant protection significantly improved. ($p < 0.05$) and the processes of LPO decreased.

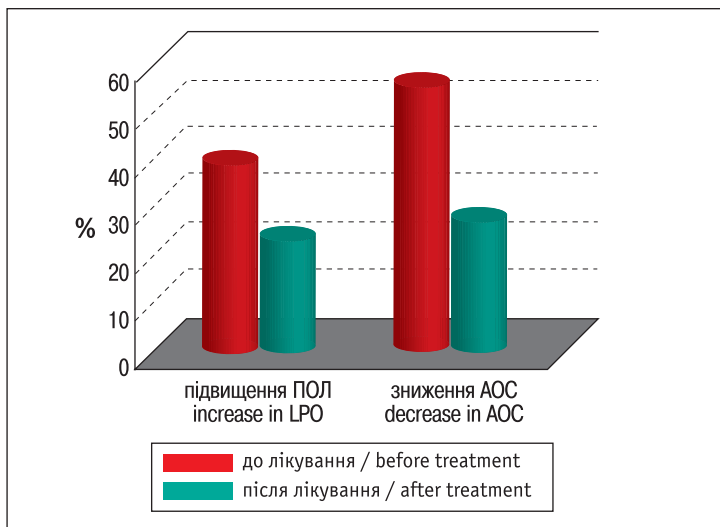


Рисунок 2. Стан прооксидантно-антиоксидантної системи до та після лікування гепатопротекторами у постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС з НАСГ.

* – $p < 0,05$ в порівнянні зі станом до лікування.

Figure 2. The state of the prooxidant-antioxidant system before and after treatment with hepatoprotectors in the sufferers of the Chernobyl disaster with NASH.

* – $p < 0.05$ as compared to before treatment.

ВИСНОВКИ

1. Серед досліджених гепатопротекторів для лікування хворих з НАЖХП найбільш ефективними виявилися препарати на основі АК, які сприяли нормалізації функціонального стану печінки, жирового та вуглеводного обміну, а також зумовлювали зниження процесів ліпопероксидації та покращення стану АОС.
2. Препарати ЕФЛ та розторопші на фоні покращення функціонального стану печінки, посилювали холестатичний синдром.
3. Препарати α -ЛК не впливали на цитолітичний синдром, синдром холестазу, навіть дещо збільшували зміни показників жирового обміну, але значно покращували вуглеводний обмін, що свідчить про доцільність використання їх для лікування хворих з НАСГ на тлі ЦД 2 типу.
4. При виборі препаратів для лікування НАЖХП необхідно враховувати їх вплив на порушення жирового та вуглеводного обміну, стан прооксидантно-антиоксидантної рівноваги, активність персистуючої герпесвірусної інфекції.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Поровский Я. В., Жаворонок Т. В., Рязанцева Н. В., Тетенев Ф. Ф. Особенности окислительных процессов и состояние микроциркуляторного русла у лиц, подвергшихся воздействию малых доз ионизирующего излучения. Бюллетень сибирской медицины. 2012. № 1. С. 59-65.
2. Саркісова Е. О., Гасанова О. В., Незговорова Г. А. Оцінка частоти розвитку патології серцево-судинної системи при неалкогольній жировій хворобі печінки у постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС. В кн.: Національний конгрес "Людина та ліки - Україна": тези (м. Київ, 1-3 квітня 2014 р.). Київ, 2014. С. 49-50.
3. Саркісова Е. О., Гасанова О. В. Патологія системи травлення. В кн.: Тридцять років Чорнобильської катастрофи: радіологічні та медичні наслідки: Національна доповідь України. Глава 4.5. Київ, 2016. С. 130-134.

CONCLUSIONS

1. Among the hepatoprotectors studied for the treatment of patients with NAFLD, the most effective were AA-based drugs that contributed to the normalization of the functional state of the liver, fat and carbohydrate metabolism, and also led to a decrease in lipid peroxidation and improvement of AOS state.
2. Preparations of EPL and holy thistle against the background of improvement of the functional state of the liver, intensified the cholestatic syndrome.
3. α -LA preparations did not affect cytolytic syndrome, choletase syndrome, even slightly increased changes in fat metabolism, but significantly improved carbohydrate metabolism, which indicates the advisability of using for treatment of patients with NASH against the background of type 2 diabetes.
4. When choosing drugs for the treatment of NAFLD it is necessary to take into account their effect on the violation of fat and carbohydrate metabolism, the state of prooxidant-antioxidant balance, the activity of persistent herpesvirus infection.

REFERENCES

1. Porovsky YaB, Zhavoronok TV, Riazantseva NV, Tetenev FF. [Features of oxidative processes and the state of the microcirculatory bed in individuals exposed to low doses of ionizing radiation]. Bulletin of Siberian Medicine. 2012;(1):59-65. Russian.
2. Sarkisova EO, Gasanova OV, Nezhovorova GA. [Evaluation of the frequency of cardiovascular pathology in non-alcoholic fatty liver disease in the victims of the Chernobyl accident]. In: Man and Medicine - Ukraine. National Congress: abstracts of reports; 2014 Apr 1-3; Kyiv, Ukraine. Kyiv; 2014. p. 49-50. Ukrainian.
3. Sarkisova EO, Gasanova OV. Pathology of the digestive system. In: Thirty years of Chernobyl catastrophe: radiological and health

4. Корой П. В., Сляднев С. А., Ягода А. В. Перспективы лечения неалкогольной жировой болезни печени. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2015. № 3. С. 312-319.
5. Казюлин А. Н., Бабина С. М. Использование препаратов, произведенных по новым технологиям, в лечении неалкогольного стеатогепатита. Фарматека. 2014. № 14. С. 47-52.
6. Latea L., Negrea S., Bolboaca S. Primary non-alcoholic fatty liver disease in hypertensive patients. Australas. Med. J. 2013. Vol. 6, no. 6. P. 325-330.
7. Зиновьева Е. Н., Мехтиев С. Н., Мехтиева О. А. Современные аспекты патогенетического лечения неалкогольной жировой болезни печени. Гастроэнтерология. 2012. № 4. С. 1-6.
8. Rosso N., Chavez-Tapia N. C., Tiribelli C., Bellentani S. Translational approaches: From fatty liver to non-alcoholic steatohepatitis. World J. Gastroenterol. 2014. Vol. 20, no. 27. P. 9038-9049. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4112858>.
9. Вялов С. С. Поражение печени и сопутствующая патология: рациональная комбинация гепатопротекторов. Российский медицинский журнал. 2013. № 31. С. 16-21.
10. Крамарев С. А. Современные гепатопротекторы в гепатологии. Дитячий лікар. 2011. № 1. С. 5-9.
11. Журавльова Л. В., Кривоносова О. М. Порівняльна характеристика гепатопротекторних засобів: ключ до раціонального застосування. Сучасна гастроентерологія. 2013. № 4 (72). С. 35-41.
12. Морозов С. В., Кучерявый Ю. А. Гепатопротекторы в клинической практике: рациональные аспекты использования: пособие для врачей. М. : 4TE Арт, 2011. 28 с.
13. Conde-Glez C., Lazcano-Ponce E., Rojas R. et al. Seroprevalences of varicella-zoster virus, herpes simplex virus and cytomegalovirus in a cross-sectional study in Mexico. Vaccine. 2013. Vol. 31, no 44. P. 5067-5074.
14. Grinde B. Herpesviruses: latency and reactivation - viral strategies and host response. J. Oral. Microbiol. 2013. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3809354>.
- effects: National Report of Ukraine. Chapter 4.5. - Kyiv; 2016. p. 128-31.
4. Koroj PV, Sliadnev SA, Yagoda AV. [Perspectives for treatment of non-alcoholic fatty liver disease]. Medical News of the North Caucasus. 2015;(3):312-9. Russian.
5. Kaziulin AN, Babina SM. [Use of drugs produced by new technologies in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis]. Farmateca. 2014;(14):47-52. Russian.
6. Latea L, Negrea S, Bolboaca S. Primary non-alcoholic fatty liver disease in hypertensive patients. Australas Med J. 2013;6(6):325-30.
7. Zinovieva EN, Mehtiev SN, Mekhtieva OA Modern aspects of pathogenetic treatment of non-alcoholic fatty liver disease]. Effective pharmacotherapy. Gastroenterology. 2012;(4):1-6. Russian.
8. Rosso N, Chavez-Tapia NC, Tiribelli C, Bellentani S. Translational approaches: From fatty liver to non-alcoholic steatohepatitis. World J. Gastroenterol. 2014;20(27):9038-49. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4112858>.
9. Vyalov SS. [Vyalov SS Liver involvement and concomitant pathology: a rational combination of hepatoprotectors]. Russian Medical Journal. 2013;(31):16-21. Russian.
10. Kramarev SA. [Modern hepatoprotectors in hepatology]. Dytiachyi likar. 2011;(1):5-9. Russian.
11. Zhuravliova LV, Kryvonosova OM. [Comparative characteristics of hepatoprotective agents: the key to rational use]. Suchasna gastroenterolohiia. 2013;(4):35-41. Ukrainian.
12. Morozov SV, Kucheriavyi YuA. [Hepatoprotectors in clinical practice: rational aspects of use: manual for physicians]. Moscow: 4TE Art; 2011. 28 p. Russian.
13. Conde-Glez C, Lazcano-Ponce E, Rojas R, DeAntonio R, Romano-Mazzotti L, Cervantes Y, Ortega-Barria E. Seroprevalences of varicella-zoster virus, herpes simplex virus and cytomegalovirus in a cross-sectional study in Mexico. Vaccine. 2013;31(44):5067-74.
14. Grinde B. Herpesviruses: latency and reactivation - viral strategies and host response. J Oral Microbiol. 2013. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3809354>.

Стаття надійшла до редакції 04.04.2017

Received: 04.04.2017