

СТАН ФЕРМЕНТИВНОЇ ЛАНКИ АНТИОКСИДАНОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ НА ТЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПА В ДИНАМІЦІ ЗАГАЛЬНОПРИЙНЯТОГО ЛІКУВАННЯ

Гришко Л.Ю.

Луганський державний медичний університет

Гришко Л.Ю. Стан ферментивної ланки антиоксиданної системи у хворих на неалкогольний стеатогепатит на тлі цукрового діабету 2 типу в динаміці загальноприйнятого лікування // Український морфологічний альманах. – 2010. – Том 8, № 4. – С. 42-46.

У хворих на неалкогольний стеатогепатит на тлі цукрового діабету 2 типу до початку лікування відмічається зменшення активності у сироватці крові ферментів системи антиоксидантного захисту – каталази, супероксиддисмутази та підвищення вмісту малонового діальдегіда. При лікуванні загальноприйнятими засобами відмічається збільшення активності вивчених ензимів, однак їхня активність залишається вірогідно нижче норми, що свідчить про необхідність застосування метаболічно активних препаратів для відновлення метаболічного гомеостазу.

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит, цукровий діабет 2 типу, каталаза, супероксиддисмутаза, малоновий діальдегід, лікування.

Гришко Л.Ю. Состояние ферментивного звена антиоксиданной системы у больных неалкогольным стеатогепатитом на фоне сахарного диабета 2 типа в динамике общепринятого лечения // Украинский морфологический альманах. – 2010. – Том 8, № 4. – С. 42-46.

У больных неалкогольным стеатогепатитом на фоне сахарного диабета 2 типа до лечения отмечается снижение активности в сыворотке крови ферментов системы антиоксидантной защиты – каталазы, супероксиддисмутаза и малонового диальдегида. При лечении общепринятыми средствами отмечается повышение активности изученных энзимов, однако их активность остается достоверно ниже нормы, что свидетельствует о необходимости применения метаболически активных препаратов для восстановления метаболического гомеостаза.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, сахарный диабет 2 типа, каталаза, супероксиддисмутаза, малоновый диальдегид, лечение.

Gryshko L.Y. The state of enzymes link of the antyoxidant system at the patients with nonalcoholic steatohepatitis, combined with diabetes mellitus type 2 at the dynamics of the generally accepted treatment // Украинский морфологический альманах. – 2010. – Том 8, № 4. – С. 42-46.

At the patients with nonalcoholic steatohepatitis, combined with diabetes mellitus type 2 at the treatment beginning diminishing of enzymes antyoxidant system activity in the serum – katalase, superoxyddismutase and malones dialdigide was marked. The concentration at the treatment the generally accepted facilities the increase of activity of the studied enzymes is marked, however much their activity remains for certain below norm which testifies to the necessity of application metabolically of active preparations for proceeding in a metabolic homoeostasis.

Key words: nonalcoholic steatohepatitis, diabetes mellitus type 2, katalase, superoxyddismutase, malons dialdigide, treatment.

Вступ. Неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) є однією з найбільш важливих проблем сучасної гастроентерології [3, 4, 15, 20]. Він характеризується хронічним ураженням печінкової паренхіми в дорослих осіб, що не зловживають алкоголем та мають негативні результати імунологічного дослідження на маркери вірусних гепатитів [4]. За даними клінічних досліджень встановлено, що у частині випадків НАСГ перебігає відносно доброякісно, однак у деяких випадках, особливо при прогресуванні патологічного процесу у печінковій паренхимі з його подальшою трансформацією у фіброз печінки, може виникати навіть загроза розвитку цирозу цього органу [15, 16, 26]. У зв'язку з цим значне збільшення частоти захворювання НАСГ викликає певну настороженість у спеціалістів інтерністів та гастроентерологів у багатьох економічно розвинутих країнах світу [16, 21].

Відомо, що цукровий діабет 2 типу (ЦД), який досить часто зустрічається у хворих на НАСГ, негативно впливає на клінічний перебіг цієї хронічної хвороби, та приєє подальшому прогресуванню стеатогепатита [2, 17, 23, 25]. Однак до теперішнього часу практично відсутні роботи, які були б присвячені вивченню патогенетичних особливостей НАСГ на тлі ЦД 2 типу, тому можна вважати

доцільним та перспективним проведення дослідження цієї проблеми, зокрема у попередніх роботах нами були проведені дослідження рівня середніх молекул (СМ) у хворих на НАСГ на тлі ЦД 2 типу та виявлена їхня патогенетична роль в формуванні клініко-лабораторного синдрому «метаболічної» інтоксикації (СМІ) і подальшому прогресуванні хвороби [8].

Встановлено, що важливе значення у розвитку та подальшому прогресуванні хронічної патології печінки, в патогенетичному плані має активація процесів ліпопероксидації на тлі пригнічення функціональної активності системи антиоксидантного захисту (АОЗ) [7, 13, 21, 24], причому в період загострення хронічного запального процесу у паренхимі печінки посилення процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ)нерідко навіть досягає рівня оксидативного стресу [5]. Відомо, що природнім антагоністом ПОЛ у організмі є багатофакторна система АОЗ [3, 19]. Вважаючи на вищезазначене, було доцільним проаналізувати активність ферментів системи АОЗ у хворих на НАСГ на тлі ЦД 2 типу в динаміці загальноприйнятого лікування.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Стаття виконувалась відповідно

до основного плану науково-дослідних робіт (НДР) Луганського державного медичного університету і являє собою фрагмент теми НДР «Клініко-патогенетична характеристика та медична реабілітація хворих на неалкогольного стеатогепатит, пов'язаний з цукровим діабетом 2-го типу» (№ держреєстрації 0110U005831).

Метою роботи було аналіз активності ферментів системи антиоксидантного захисту у хворих на неалкогольний стеатогепатит на тлі цукрового діабету 2-го типу при загальноприйнятому лікуванні.

Матеріали та методи дослідження. Було обстежено 42 хворих на НАСГ, сполучених з ЦД 2-го типу віком від 28 до 55 років, з них 17 чоловіків (40,4%) та 25 жінок (59,5%). Усі пацієнти, що були під наглядом, постійно мешкали у великому промисловому регіоні Донбасу та зазнавали впливу екологічно шкідливих факторів довкілля, що негативно впливали на стан їхнього здоров'я. У періоді загострення хронічного процесу у печінці хворі, які були під наглядом, знаходилися на обстеженні та лікуванні у спеціалізованому гастроентерологічному відділенні або міському денному гастроентерологічному стаціонарі. Діагноз НАСГ був встановлений у відповідності до стандартизованих протоколів діагностики та лікування хвороб органів травлення (Наказ МОЗ України № 271 від 13.06.2005 р.) на підставі даних анамнезу, клінічного та інструментального (УЗД органів черевної порожнини) обстеження, з обов'язковим урахуванням даних загальноприйнятих біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки [14]. Для виключення вірусного ураження печінки було проведено двократне дослідження сироватки крові обстежених на маркери вірусних гепатитів (ВГ): ВГВ, ВГС та ВГД за допомогою методу імуоферментного аналізу (ІФА). При позитивних результатах ІФА на наявність тих чи інших маркерів ВГ хворі були виключені з подальшого дослідження. З дослідження також були виключені особи з наявністю в анамнезі однократного епізоду чи постійного прийому наркотичних речовин або зловживання алкогольними напоями, також виключалися хворі з наявністю підвищених цифр артеріального тиску (більш 140/90 мм рт. ст.).

У хворих групи спостереження ЦД 2 типу був переважно, середнього ступеню важкості в стадії помірної декомпенсації або нестійкої компенсації ЦД. Діагноз був підтверджений даними анамнезу об'єктивного статусу, лабораторних (рівень глікемії) та інструментальних досліджень; усі хворі знаходилися на диспансерному обліку у лікаря-ендокринолога.

Обстежені хворі з діагнозом НАСГ на тлі ЦД 2 типу, отримували загальноприйняте лікування, яке включало раціональну дієту, препарати есенціальних фосфоліпідів (есенціале форте Н), антиоксиданти (аскорбінова кислота, токоферолу ацетат), рослинні гепатопротектори (карсил або сілбор) [14, 15], а також цукровознижуючі препарати (метформін), у більш тяжких випадках – інсулінотерапію [2].

Загальноприйняті лабораторні методи дослідження в обстежених хворих включали клінічний

аналіз крові і сечі, вивчення вмісту глюкози у крові. Для оцінки функціонального стану печінки вивчалися біохімічні показники з використанням уніфікованих методів [18], які включали визначення у крові рівня загального білірубину і його фракцій (прямої та непрямої), активності сироваткових амінотрансфераз – АлАТ і АсАТ; вмісту холестерину, та β -ліпопротеїдів, активності екскреторних ферментів – лужної фосфатази (ЛФ) та гамаглутаміл-распеттидази (ГТП); показника тимолової проби. При цьому біохімічні показники, які характеризують функціональний стан печінки, визначалися в динаміці лікування та оцінювались в комплексі з клінічними даними [17]. Крім загальноприйнятого клініко-лабораторного обстеження, у хворих, що були під наглядом, вивчали активність ферментів системи антиоксидантного захисту (АОЗ) – супероксиддисмутази (СОД) [12], каталази (КТ) [10] та вміст кінцевого продукту ліпопероксидації малонового діальдегіду (МДА) спектрофотометрично [1]. Обчислювали інтегральний індекс Φ як співвідношення $KT \cdot COD / MDA$ [22].

Статистичну обробку одержаних результатів досліджень здійснювали на персональному комп'ютері AMD Athlon 3600+ за допомогою дисперсійного аналізу із застосуванням стандартних пакетів прикладних програм Microsoft Windows professional, Microsoft Office 2003, Stadia 6.1/prof та Statistica [11]. При статистичній обробці матеріалу обчислювалися середня арифметична (M), її помилка (m), середнє квадратичне відхилення (σ), коефіцієнт варіації (v), дисперсія (Δ). При вивченні можливого взаємозв'язку між вибірками для оцінки ступеня її сили визначався коефіцієнт лінійної кореляції (r). Достовірність відмінностей середніх величин вибірок оцінювали на підставі критерію Ст'юдента (t) з урахуванням його параметрів, прийнятих у медико-біологічних дослідженнях [11].

Отримані результати та їх обговорення. До початку лікування обстежені хворі на НАСГ на тлі ЦД 2 типу скаржилися на загальну слабкість, нездужання, порушення сну, підвищену стомлюваність, зниження розумової та фізичної працездатності, зменшення апетиту, поганий загальний емоційний настрій, тупий біль або тяжкість у правому підребер'ї, нерідко – гіркоту у роті. При об'єктивному обстеженні у пацієнтів з вказаною коморбідною патологією (НАСГ на тлі ЦД 2 типу) відмічалася наявність субітеричності або блакитного відтінку склер (ознака Високовича), помірна гепатомегалія – печінка виступала на 3–4 см з-під реберного краю, була підвищеною щільності, нерідко чутливість печінкового краю при пальпації. У обстежених хворих, виявлялися також симптоми, притаманні помірній декомпенсації ЦД, а саме сухість у роті та спрага, підвищений діурез.

За даними сонографічного дослідження органів черевної порожнини у хворих на НАСГ на тлі ЦД 2 типу, закономірним було помірне збільшення розмірів печінки, підвищення або нерівномірності її лунощільності. При наявності супутнього ХНХ та хронічного панкреатиту відмічалася підвищення щільності підшлункової залози, а також деформація жовчного міхура (ЖМ) спайками або перетинками, потовщення та нерідко двоконтурність його стінки, що свідчило про загострення

ХНХ.

При вивченні біохімічних показників, які характеризують функціональні проби печінки, було встановлено, що до початку проведення лікування у хворих на НАСГ на тлі ЦД 2 типу, мало місце підвищення вмісту загального білірубину у сироватці крові (в середньому в 1,68 рази стосовно норми (P<0,01); прямого білірубину - в 3,4 рази (P<0,001), підвищення фракції непрямого білірубину було менш значущим – лише в 1,24 рази (P=0,05); активність АЛАТ була збільшена в середньому в 2,8 рази стосовно верхньої межі (P<0,01), АсАТ – в 2,1 рази (P<0,01), ЛФ – в 1,6 рази (P<0,05), ГГТП – в 1,5 рази (P<0,05), показник тимолової проби був збільшений в 1,5-2,0 рази (P<0,05), вміст загального холестерину в сироватці крові перевищував норму в середньому в 1,4 рази (P<0,05), β-ліпопротеїдів – в 1,46 рази (P<0,05).

Моніторинг активності ферментів системи АОЗ до початку лікування та після завершення курсу терапії, дозволив встановити динаміку цих показників, що свідчили про функціональний стан системи АОЗ у сироватці крові хворих на НАСГ на тлі ЦД 2-го типу (таблиця 2).

З таблиці 2 видно, що на момент обстеження

до початку лікування хворих на НАСГ на тлі ЦД 2-го типу було встановлено зменшення активності СОД до (18,2±1,1) МО/мгНб, тобто в 1,62 рази стосовно норми (P<0,01), Активність КТ зазнавала різносторонніх змін, а саме – її підвищення мало місце у 5 обстежених хворих (11,9%); зниження активності КТ було зафіксовано у 30 хворих (71,4%); активність КТ в межах норми спостерігалася у 7 випадках обстежених хворих (16,7%). В цілому встановлено, що у хворих на НАСГ на тлі ЦД 2-го типу активність КТ в період обстеження складала (298±8,1) МО/мг Нб, тобто даний показник був в середньому в 1,32 рази нижче норми – (392±8,0) МО/мг Нб (P<0,01). В обстежених хворих було встановлено також істотне підвищення рівня МДА, який складав (6,8±0,22)кмоль/л, що перевищувало норму в середньому в 1,94 рази (P<0,01). При аналізі інтегрального індексу Ф, який сумарно характеризує співвідношення про- та антиоксидантних потенцій крові, було встановлено, що у всіх обстежених хворих коефіцієнт Ф був суттєво знижений, а саме зниження індексу Ф сягало (798,5±10,2), тобто кратність зменшення цього показника складала 4,1 рази стосовно норми (P<0,001).

Таблиця 1. Біохімічні показники, які характеризують функціональний стан печінки, у хворих на НАСГ на тлі ЦД 2 типу (M±m)

Біохімічні показники	Норма		Обстежені хворі (n=42)	p
	Межі коливань	Середній показник		
Білірубін (мкмоль/л)				
загальний	12,2 – 20,5	16,4±0,3	27,5±0,4	<0,01
прямий	3,2 – 3,6	3,4±0,1	11,6±0,18	<0,001
непрямий	9,0 – 15,0	12,8±0,2	15,9±0,3	=0,05
АЛАТ (мкмоль/год·л)	0,3 – 0,68	0,5±0,03	1,9±0,05	<0,01
АсАТ (мкмоль/год·л)	0,25 – 0,54	0,4±0,02	1,13±0,03	<0,01
ГГТП (мкмоль/л)	35-49,5	42,5±4,1	74,3±2,9	<0,05
ЛФ (ммоль/л)	2,5-3,7	3,1±0,2	5,9±0,15	<0,05
Тимолова проба (од.)	0,5 – 5,0	3,0±0,3	9,0±0,35	<0,05
Холестерин (г/л)	4,2 – 5,6	4,9±0,08	6,86±0,2	<0,05
Альбумін (г/л)	47-53,6	50,1±1,1	38,5±0,6	<0,05

Примітка: стовпчик P - різниця між нормою та показниками у обстежених хворих.

Таблиця 2. Динаміка активності ферментів системи АОЗ та рівень МДА у сироватці крові хворих на НАСГ на тлі ЦД 2-го типу (M±m)

Біохімічні показники	Норма	Обстежені хворі (n=42)		P
		до лікування	після лікування	
СОД, МО/мгНб	29,5±1,4	18,2±1,1**	20,6±1,8**	>0,05
КТ, МО/мгНб	392±8,0	298±8,1**	319±8,3**	>0,05
МДА	3,5±0,2	6,8±0,22**	4,2±0,18*	<0,05
Ф	3304±86	798±10,2***	1565±48***	<0,001

Примітка: вірогідність різниці показників при P<0,05 - *; P<0,01 - ** та P<0,001 - ***, Стовпчик P – вірогідність розбіжностей між показниками до початку та після завершення лікування.

Повторне вивчення біохімічних показників, які характеризують рівень ПОЛ та активність ферментів системи АОЗ, було проведено після завершення курсу загальноприйнятого лікування. При цьому було встановлено, що у обстежених хворих на НАСГ на тлі ЦД 2-го типу відмічена деяка тенденція до покращення, значення даних показників на момент завершення курсу лікування, але все ж таки вони істотно відрізнялися від показників норми (таблиця 2).

Дійсно, у хворих на НАСГ на тлі ЦД 2-го типу активність СОД, яка була понижена, після завершення курсу лікування мала лише незначну позитивну динаміку і на момент завершення ліку-

вання зроста відносно початкового рівня в 1,13 разів, досягнувши при цьому (20,6±1,8) МО/мгНб, але залишилась в 1,43 рази нижче за норму (P<0,01). Активність КТ у сироватці крові після завершення курсу лікування також мала незначне зростання – в 1,07 рази, та при цьому показник активності КТ залишився нижчим за норму в 1,23 рази і складав у середньому (319±8,3) МО/мг Нб (P<0,01). Рівень МДА у сироватці крові хворих після завершення курсу лікування істотно знизився – в 1,62 рази, але залишився підвищеним стосовно норми в 1,2 рази (P<0,05).

Виходячи з вказаної динаміки КТ, СОД та ДК інтегральний коефіцієнт Ф після завершення ліку-

вання хворих на НАСГ на тлі ЦД 2-го типу зростає у середньому в 1,96 рази стосовно вихідного рівня ($P < 0,01$), при цьому, однак залишався в 2,11 разів нижче за норму ($P < 0,001$), що свідчить про збереження переваги прооксидантних властивостей крові над анетіоксидантними.

При клінічному обстеженні у 35 пацієнтів (83,3%) після курсу лікування зберігалися залишкові явища загострення НАСГ та ЦД 2 типу у стані субкомпенсації, у вигляді збереження астеничного або астено-невротичного синдрому, при об'єктивному обстеженні наявності помірної гепатомегалії, тобто в більшості випадків мала місце нестійка ремісія хвороби.

Отже, як видно з отриманих даних, при лікуванні загальноприйнятими засобами хворих на НАСГ на тлі ЦД 2 типу, має місце певне покращення біохімічних показників, зокрема підвищення активності ферментів системи АОЗ (КТ та СОД), зниження вмісту кінцевого продукту ліпопероксидації (МДА) у сироватці крові та підвищення рівня інтегрального показника Φ – в середньому в 1,96 рази відносно вихідного рівня, але таке лікування не забезпечує повної нормалізації вивчених показників. Виходячи з цього, можна вважати патогенетично доцільним застосування в комплексі терапевтичних заходів у хворих на НАСГ на тлі ЦД 2 типу лікарських засобів, що володіють антиоксидантними властивостями. В патогенетичному плані це буде сприяти відновленню активності ферментів антиоксидантної системи, а в клінічному – попередженню подальшого прогресування хронічного патологічного процесу у паренхимі печінки.

Таким чином, отримані дані свідчать про доцільність та перспективність вивчення ефективності використання у комплексній терапії хворих на НАСГ на тлі ЦД 2 типу, метаболічно активних препаратів, які володіють антиоксидантними властивостями, що буде сприяти підвищенню ефективності лікування цих пацієнтів.

Висновки:

1. У хворих групи на НАСГ на тлі ЦД 2 типу відмічалась наявність синдрому «правого підребр'я» та ознаки астеничного або астено-невротичного синдрому, що свідчило про загострення хронічного захворювання печінки. В більшості випадків ЦД в обстежених пацієнтів знаходився у фазі субкомпенсації.

2. За даними сонографічного дослідження органів черевної порожнини у хворих на НАСГ на тлі ЦД 2 типу, закономірним було помірне збільшення розмірів печінки, підвищення або нерівномірності її лунощільності. У всіх обстежених пацієнтів відмічались чітко виражені сонографічні ознаки хронічної патології печінки.

3. При вивченні біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки, було встановлено, що до початку лікування у хворих на НАСГ на тлі ЦД 2 типу, мало місце підвищення вмісту загального білірубину у крові (в середньому в 1,68 рази стосовно норми ($P < 0,01$); прямого білірубину - в 3,4 рази ($P < 0,01$), непрямого білірубину – в 1,24 рази ($P < 0,05$); активність АЛАТ була підвищена в середньому в 2,8 рази стосовно верхньої межі норми ($P < 0,01$), АсАТ – в 2,1 рази

($P < 0,01$), ЛФ – в 1,6 рази ($P < 0,005$), ГГТП – в 1,5 рази ($P < 0,05$), показник тимолової проби був збільшений в 1,5-2,0 рази ($P < 0,05$), вміст загального холестерину в сироватці крові був підвищений в середньому в 1,4 рази ($P < 0,05$). Рівень сироваткового альбуміну в обстежених хворих був знижений в 1,4 рази ($P < 0,05$). Таким чином, виявлено суттєве порушення біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки, що свідчило про загострення хронічного патологічного процесу у її паренхимі.

4. При спеціальному біохімічному обстеженні у хворих на НАСГ на тлі ЦД 2 типу до початку лікування встановлено, що середній показник активності КТ був в середньому в 1,32 рази нижче норми ($P < 0,01$), активність СОД у сироватці крові була нижче показника норми в середньому в 1,62 рази ($P < 0,01$). Показник МДА був істотно підвищеним - в 1,94 рази ($P < 0,01$). Виходячи з вищевказаних зсувів активності КТ та СОД, індекс Φ був нижчим за норму в 4,1 рази. Це свідчить про значне пригнічення функціональної активності ферментативної ланки системи АОЗ у хворих на НАСГ, поєднаний з ЦД 2 типу.

5. Терапія загальноприйнятими засобами хворих з НАСГ на тлі ЦД 2 типу, оказує певний позитивний вплив на активність ферментів системи АОЗ. Однак після завершення лікування активність цих ферментів все ж таки залишалася вірогідно нижче норми: КТ - в середньому в 1,23 рази ($P < 0,01$) та СОД - в 1,43 разів ($P < 0,01$). Рівень МДА залишився вищим за норму в 1,62 рази. Інтегральний показник Φ в цей період обстеження залишився в середньому в 1,96 разів нижче за норму. Це свідчило про недостатню ефективність загальноприйнятої терапії у патогенетичному плані, оскільки вона не забезпечувала повної нормалізації функціонального стану ферментативної ланки системи АОЗ.

6. Виходячи з отриманих даних, перспективою подальших досліджень є вивчення ефективності метаболічно активних препаратів, які володіють антиоксидантними властивостями, при лікуванні хворих на НАСГ на тлі ЦД 2 типу.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Андреев Л.И. Методика определения малонового диальдегида / Л.И. Андреев, Л.А. Кожемякин // Лабораторное дело. – 1988. – № 11. – С. 41 – 43.
2. Аметов А.С. Эффективное и безопасное управление сахарным диабетом 2 типа на современном уровне. / А.С. Аметов, Е.В. Карпова, Е.В. Иванова // Сахарный диабет. – 2009. - №2 (43). – С. 18-24
3. Бабак О.Я. Хронические гепатиты / О.Я. Бабак – Киев: Билиц-Информ, 1999. – 208 с.
4. Бабак О.Я. Причины и метаболические последствия неалкогольной жировой болезни печени / О.Я. Бабак // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – №4 (54). – С. 8-16.
5. Буеверов А.О. Оксидативный стресс и его роль в повреждении печени / А.О. Буеверов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии. – 2002. – № 4. – С. 21-25.

6. Гарник Т.П. Клініко-експериментальні аспекти терапії стеатогепатитів: Автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед.наук: спец. 14.01.02 «Внутрішні хвороби» / Т.П. Гарник. – Київ, 2004. – 33 с.
7. Гріднев О.Є. Перекисне окиснення ліпідів і печінка. / О.Є. Гріднев // Сучасна гастроентерологія. – 2005. – №5 (25). – С. 80 – 83.
8. Гришко А.Ю. Патогенетична значущість синдрому “метаболічної інтоксикації” у хворих на неалкогольний стеатогепатит на тлі цукрового діабету 2 типу / А.Ю. Гришко // Український морфологічний альманах. – 2010. – Том 8, № 3. – С. 177-178.
9. Зборовская И.А. Антиоксидантная система организма. Ее значение в метаболизме. Клинические аспекты / И.А. Зборовская, М.В. Банникова // Вестник Российской академии мед. наук. – 1995. – № 6. – С. 53 – 60.
10. Метод определения активности каталазы. / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова, В.Е. Токарев // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С. 16 – 18.
11. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat. / Ю.И. Лях, В.Г. Гурьянов, В.Н. Хоменко. – Донецк, 2006. – 214 с.
12. Поберезкина Н.Б. Биологическая роль супероксиддисмутазы. / Н.Б. Поберезкина, Л.Ф. Осинская // Украинский биохимический журнал. – 1989. – Т. 61, № 2. – С. 14 – 27.
13. Скворцов В.В. Пероксидация липидов и антиоксидантная система в гепатологии. / В.В. Скворцов // Гепатология. – 2003. – №3. – С. 7 – 13.
14. Стандартизовані протоколи діагностики та лікування хвороб органів травлення: методичні рекомендації / Н.В. Харченко, Г.А. Анохіна, Н.Д. Опанасюк [та інші.]. – Київ, 2005. – 56 с
15. Степанов Ю.М. Современные взгляды на патогенез, диагностику и лечение неалкогольного стеатогепатита. / Ю.М. Степанов, А.Ю. Филиппова // Сучасна гастроентерологія. – 2008. - №4. – С. 17 – 24.
16. Степанов Ю.М. Рациональна гепатология / Ю.М. Степанов, М.Я. Доценко, В.П. Мірошниченко. – Дніпропетровськ; Запоріжжя: Преса України, 2005. – 380 с.
17. Степанов Ю.М. Клинические особенности течения неалкогольного стеатогепатита в зависимости от сопутствующих заболеваний. / Ю.М. Степанов, А.Ю. Филиппова // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – № 3 (29). – С. 4 – 7.
18. Унифицированные биохимические методы обследования больных: методич. рекомендации // под. ред. Л.Л. Громашевской. – Киев: МЗ Украины, 1990. – 64 с.
19. Фадеенко Г.Д. Стеатогепатит. Биохимические маркеры и проблемы диагностики / Г.Д. Фадеенко, Н.А. Кравченко // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – № 1. – С. 8 – 13.
20. Філіппов Ю.О. Основні показники гастроентерологічної захворюваності в Україні / Ю.О. Філіппов, І.Ю. Скірда, Л.М. Петречук // Гастроентерологія: міжвід. зб. – Дніпропетровськ, 2006. – Вип. 37. – С. 3 – 9.
21. Харченко Н.В. Вільнорадикальне окислення та стан антиоксидантного захисту у хворих на хронічні гепатити / Н.В. Харченко // Гастроентерологія: респ. міжвід. зб. – Дніпропетровськ, 2001. – Вип. 32. – С. 504 - 509.
22. Чевари С. Определение антиоксидантных параметров крови и их диагностическое значение / С. Чевари, Т. Андял, Я. Штрэнгер // Лабораторное дело. – 1991. – № 10. – С. 9 - 13.
23. Amarapurkar D.N. Nonalcoholic steato-hepatitis with diabetes: predictors of liver fibrosis./ D.N. Amarapurkar, A.D. Amarapurkar // Ann. Hepatol.-2006.- Vol. 5, N 1.- P. 30-33.
24. Britton R.S. Role of free radicals in liver diseases and hepatic fibrosis / R.S. Britton // Hepato-Gastroenterology. – 1994. – V. 41, № 4. – P. 343 - 348.
25. Reversal of nonalcoholic hepatic steatosis, hepatic insulin resistance, and hyperglycemia by moderate weight reduction in patients with type 2 diabetes./ K.F.Petersen, S.Dufour, D.Befroy [et al.] // Diabetes. – 2005. – V. 54. – P.603-608.
26. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. / L.A. Adams, J.F. Lymp, St. Sauver J. [e.al.] // Gastroenterology. -2005. – Vol. 129(1). - P.113-121.

Надійшла 23.10.2010 р.

Рецензент: проф. Ю.Г.Бурмак