

DOI:10.31718/2077-1096.18.4.76

УДК 616.36-003.826-036.65-092:616.12-005.4

Хухліна О.С., Кузьмінська О.Б., Данилишин Т.М., Гринюк О.Є. Кропива В.В.

РОЛЬ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ В ПАТОГЕНЕЗІ ПРОГРЕСУВАННЯ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТУ ЗА УМОВ КОМОРБІДНОСТІ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

Мета дослідження: Вивчити стан системи оксидантно-антиоксидантного гомеостазу у хворих на неалкогольний стеатогепатит залежно від наявності коморбідної ішемічної хвороби серця. *Матеріал та методи дослідження.* Обстежено 86 хворих на неалкогольний стеатогепатит, у тому числі: 30 хворих на неалкогольний стеатогепатит на тлі ожиріння I-II ступеня (1 група) та 56 хворих на неалкогольний стеатогепатит з коморбідною ішемічною хворобою серця (стабільна стенокардія напруження I-II ФК) (2 група). Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб відповідного віку. Середній вік пацієнтів склав $(56,6 \pm 5,74)$ років. *Результати дослідження.* Суттєвим патогенетичним фактором виникнення та прогресування неалкогольного стеатогепатиту за коморбідності з ішемічною хворобою серця є інтенсифікація процесів вільнорадикального окиснення ліпідів, що зумовлює ступінь активності патологічного процесу у печінці: накопичення проміжних (ізолюованих подвійних зв'язків, дієнових кон'югатів, кетодієнів та спряжених триєнів) та кінцевих (малого альдегіду плазми та еритроцитів) продуктів перекисного окиснення ліпідів на тлі дезінтеграції системи антиоксидантного захисту (зниження вмісту глутатіону відновленого в еритроцитах, компенсаторне зростання активності каталази). Недостатність та дезінтеграція в системі антиоксидантного захисту є однією з основних причин, що призводять до наростання ступеню метаболічної інтоксикації, а збереження глутатіону у відновленій формі необхідно для запобігання інактивації ряду ферментів, захисту мембран гепатоцитів від дії окиснювачів. Окиснення відновленого глутатіону призводить до зниження інтенсивності гліколізу, зниження синтезу АТФ і, відповідно, до падіння енергетичного потенціалу гепатоцитів та кардіоміоцитів, що є особливо небажаним за коморбідності неалкогольного стеатогепатиту з ішемічною хворобою серця.

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит, ішемічна хвороба серця, ендотоксикоз, оксидативний стрес.

Дана робота є фрагментом НДР кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» на тему: «Особливості коморбідного перебігу захворювань внутрішніх органів: чинники ризику, механізми розвитку та взаємообтяження, фармакотерапія», № державної реєстрації: 0114U002475.

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) уражає до третини населення у всьому світі і може призвести до посилення кардіо-метаболічного ризику з наступними несприятливими серцево-судинними наслідками, незалежно від наявності відомих факторів серцево-судинного ризику та метаболічного синдрому [4,7,8,9,10,11]. НАЖХП є маркером патологічного накопичення ектопічного жиру в поєднанні з хронічним запаленням, що супроводжується низкою патофізіологічних процесів, включаючи аномальний обмін глюкози, жирних кислот та ліпопротеїнів, підвищення інтенсивності оксидативного стресу, порушення адипокінового профілю, гіперкоагуляцію, дисфункцію ендотелію та прискорення прогресування атеросклерозу [1,2,4,5,8]. Це, в кінцевому підсумку, призводить до формування функціонального кардіометаболічного фенотипу з високим ризиком серцево-судинної смерті [4,5,7,8].

В останні роки все більше досліджень присвячені вивченню стану системи пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту (ПОЛ-АОЗ) при тих чи інших хронічних захворюваннях [1,2,4]. Відомо, що однією із провідних ланок у патогенезі неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) є посилення процесів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ), порушення в системі

антиоксидантного захисту (АОЗ) [1,5,6,10]. Оксидативний стрес сприяє прогресуванню стеатозу печінки до стеатогепатиту, фіброзу та некрозу з подальшим формуванням цирозу [1,4]. Ефектами підсилення інтенсивності ПОЛ можна пояснити ушкодження мембран, у тому числі мітохондріальних, що призводить до формування гігантських мітохондрій і прискорення апоптозу клітин. Продукти ПОЛ здатні активувати перисинусоїдальні зірчасті клітини (ПЗК) Іто, які є основними продуцентами колагену [1,4,6]. Крім того, активація ПЗК впливає на мобілізацію профіброгенних цитокінів: фактора росту фіброblastів, трансформуючого фактора росту- β [1,5,6,11]. Незважаючи на значну кількість досліджень, присвячених вивченню ролі метаболічної інтоксикації (МІ), активації процесів вільнорадикального окиснення ліпідів (ВРОЛ), та стану систем АОЗ у патогенезі НАСГ [1,3,5,6,7,8,9,10,11], залишаються не до кінця з'ясованими механізми їх взаємозв'язку за коморбідності з ішемічною хворобою серця (ІХС).

Мета дослідження

Вивчити стан системи оксидантно-антиоксидантного гомеостазу у хворих на НАСГ залежно від наявності коморбідної ІХС.

Матеріал та методи дослідження

Обстежено 86 хворих на НАСГ, у тому числі: 30 хворих на НАСГ на тлі ожиріння I-II ступеня (1 група) та 56 хворих на НАСГ з коморбідною ІХС (стабільна стенокардія напруження I-II ФК) (2 група). Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб (ПЗО) відповідного віку. Середній вік пацієнтів склав $(56,6 \pm 5,74)$ років.

Діагноз НАСГ встановлювали згідно з уніфікованим клінічним протоколом, затвердженим наказом МОЗ України № 826 від 06.11.2014 р., згідно з рекомендаціями Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL), Європейської асоціації з вивчення ожиріння (EASO), за наявності критеріїв виключення хронічного дифузного захворювання печінки вірусного, спадкового, аутоімунного чи медикаментозного генезу, а також результатів ультрасонографічного дослідження (УСГ). Діагностику ІХС здійснювали відповідно до уніфікованого клінічного протоколу «Стабільна ішемічна хвороба серця» (Наказ МОЗ України №152 від 02.03.2016 р.).

Інтенсивність оксидативного стресу вивчали за вмістом в крові молекулярних продуктів ПОЛ – ізольованих подвійних зв'язків (ІПЗ), дієнових кон'югатів (ДК), кетодієнів та спряжених трієнів (КСТ) за І.А. Волчегорським (1989), малонового альдегіду (МА) – за Ю.А. Владимировим, А.І. Арчаковим (1972). Стан системи АОЗ вивча-

ли за вмістом у крові відновленого глутатіону (ГВ) (за І.Ф. Мещишеним, І.В. Петровою (1983)), активністю каталази (за М.А. Королюк (1988)).

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою параметричних (t-критерію Стьюдента, F-критерію Фішера) та непараметричних методів (U-критерій Манна-Уїтні, T-критерій Уїлкоксона) варіаційної статистики. Для проведення статистичного та графічного аналізу отриманих результатів використовували програмні пакети Statistica for Windows версії 8.0 (Stat Soft inc., США), Microsoft Excel 2007 (Microsoft, США).

Результати дослідження та їх обговорення

При аналізі результатів дослідження встановлено інтенсифікацію процесів ПОЛ в обох групах пацієнтів, що проявлялося зростанням вмісту як проміжних, так і кінцевих продуктів ПОЛ (табл.1). Зокрема, вміст МА у плазмі крові хворих 1 групи у 1,86 рази перевищував такий у ПЗО ($p<0,05$), у хворих 2 групи – у 2,0 рази ($p<0,05$) відповідно. Аналогічна тенденція спостерігалася щодо вмісту МА Ер: у 1-й групі хворих було встановлено вірогідне зростання вмісту МА Ер у 1,8 рази, у 2 групі – у 1,93 рази у порівнянні з ПЗО ($p<0,05$). Водночас відмінності між зазначеними показниками інтенсивності ПОЛ у 1-й та 2-й групах були достовірними ($p<0,05$).

Таблиця 1

Зміни в системі пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту у хворих на НАСГ за коморбідності з ІХС

Показники, од. вимір.	ПЗО, n=30	НАСГ (група 1), n=30	НАСГ + ІХС (група 2), n=56
МА у плазмі, мкмоль/л	$2,44 \pm 0,04$	$4,55 \pm 0,05^*$	$4,86 \pm 0,06^{**}$
МА у Ер., мкмоль/л	$5,21 \pm 0,10$	$9,28 \pm 0,17^*$	$10,04 \pm 0,12^{***}$
ІПЗ, E220/мл. крові	$2,54 \pm 0,04$	$5,27 \pm 0,10^*$	$5,93 \pm 0,09^{**}$
ДК, E232/мл. крові	$1,50 \pm 0,02$	$2,78 \pm 0,05^*$	$3,11 \pm 0,06^{**}$
К/СТ, E278/мл. крові	$0,80 \pm 0,02$	$1,36 \pm 0,05^*$	$1,54 \pm 0,08^*$
ГВ, мкмоль/л	$0,90 \pm 0,02$	$0,58 \pm 0,02^*$	$0,51 \pm 0,01^{**}$
Каталаза, ммоль /1хв.×1гHb.	$14,85 \pm 0,62$	$22,46 \pm 1,06^*$	$24,18 \pm 1,02^*$

Примітки: * - різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО ($P<0,05$);

** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих 1 групи ($P<0,05$)

Відповідні зміни вищої інтенсивності було виявлено у хворих на НАСГ щодо вмісту в крові проміжних молекулярних продуктів ПОЛ: ДК, ІПЗ, К/СТ (табл. 1). Так, вміст у крові ІПЗ зріс у 1 групі у 2,1 рази ($p<0,05$), 2 групі – у 2,3 рази відповідно ($p<0,05$) із статистично значущою міжгруповою різницею ($p<0,05$). У 1 групі встановлено зростання вмісту крові ДК у 1,85 рази, у 2 групі – у 2,1 рази із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($p<0,05$). У хворих 1 групи зареєстровано зростання вмісту К/СТ у 1,7 рази ($p<0,05$), у хворих 2 групи – у 1,9 рази ($p<0,05$) відповідно.

Таким чином, при НАСГ у хворих з ІХС виявлено неконтрольоване підсилення процесів ПОЛ, що проявляється зростанням вмісту як проміжних, так і кінцевих продуктів ВРОЛ, та, в свою чергу, є беззаперечним доказом безпосередньої участі оксидативного стресу у патогенезі НАСГ, інтенсивність якого зростає за коморбід-

ності з ІХС. Високий ступінь ендотоксикозу при НАСГ пов'язаний із порушенням детоксикаційної функції печінки внаслідок накопичення не біотрансформованих ендотоксинів та ксенобіотиків у системному кровообігу. Утворені в процесі розвитку ПОЛ ненасичені альдегіди і малоновий альдегід є мутагенами і мають виражену цитотоксичність, пригнічують активність гліколізу і окиснювального фосфорилування, інгібують синтез білка та нуклеїнових кислот, окислюють SH-групи білкових молекул, інгібують цитозольні та мембранозв'язані ферменти. Активація вільнорадикальних процесів в зоні ішемії міокарду прискорює некротичну дегенерацію ішемізованих клітин, внаслідок чого інгібування вільнорадикальних реакцій може сприяти зменшенню наслідків ішемічного пошкодження. Відомо, що деякі продукти ПОЛ викликають скорочення гладких м'язів, порушення проникності судин і здатні провокувати спазм коронарних судин. Підтвер-

дженням цього є істотне зростання вмісту МА у плазмі та еритроцитах у хворих 1 групи у 1,86 та у 1,8 рази у порівнянні з ПЗО ($p < 0,05$), у хворих 2 групи – у 2,0 та 1,93 рази відповідно ($p < 0,05$). Інтермедіати ПОЛ (ІПЗ, ДК, К/СТ) індукують фрагментацію або поперечні зшивки білкових молекул, що призводить до незворотних змін або пошкодження мембран гепатоцитів, порушення їх проникності для іонів. Варто вказати, що показники вмісту в крові проміжних продуктів ПОЛ у хворих на НАСГ за коморбідності з ІХС із достатнім ступенем вірогідності перевищували як показники ПЗО ($p < 0,05$), так і знаходились у межах вірогідної різниці із показниками у групі пацієнтів з ізольованим НАСГ ($p < 0,05$) (окрім К/СТ), що говорить про те, що інтенсифікація процесів ПОЛ у хворих на НАСГ та ІХС є одним із факторів ішемічного пошкодження кардіоміоцитів та зумовлює ступінь активності запального процесу в печінці й інтенсивність цитолізу гепатоцитів. Так, було встановлено наявність прямих кореляційних зв'язків між вмістом у крові МА та білірубину ($r = 0,63$; $p < 0,05$), тимоловою пробою ($r = 0,44$; $p < 0,05$), АлАТ ($r = 0,60$; $p < 0,05$), АсАТ ($r = 0,49$; $p < 0,05$), ГГТП ($r = 0,40$; $p < 0,05$); вмістом ІПЗ та активністю АлАТ ($r = 0,55$; $p < 0,05$). Ступінь оксидативного стресу при цьому є патогенетичною основою змін проникності клітинних мембран, функціонування мембранозв'язаних ферментів і, в кінцевому підсумку, призводить до важких порушень клітинного метаболізму і суттєвих змін гомеостазу.

Інтенсифікація процесів ПОЛ супроводжувалася зменшенням рівня глутатіону відновленого у всіх групах обстежених: у 1 групі – у 1,55 рази у порівнянні з ПЗО ($p < 0,05$), у 2 групі – у 1,76 рази відповідно ($p < 0,05$) з наявністю статистично значимої міжгрупової різниці ($p < 0,05$). Водночас, спостерігалось компенсаторне підвищення активності каталази у крові всіх обстежених груп пацієнтів у порівнянні з ПЗО: у 1,5 рази у хворих 1 групи ($p < 0,05$) та у 1,63 рази у хворих 2 групи ($p < 0,05$), без статистично значимої різниці між хворими 1 та 2 групи ($p > 0,05$). Істотне зниження ГВ, імовірно, пов'язане з активним його використанням та недостатнім синтезом в умовах посиленого ПОЛ. Відповідні зміни показників системи АОЗ свідчать про виснаження антирадикальних систем та дезінтеграцію ферментів антирадикального захисту, що більш виражено у хворих на НАСГ з коморбідною ІХС. Проведений кореляційний аналіз вказує на наявність зворотного кореляційного зв'язку між вмістом у крові ГВ та загального білірубину ($r = -0,47$; $p < 0,05$), ГВ та АлАТ ($r = -0,51$; $p < 0,05$), ГВ та МА ($r = -0,56$; $p < 0,05$), ГВ та ІПЗ ($r = -0,59$; $p < 0,05$).

Недостатність та дезінтеграція в системі АОЗ є однією з основних причин, що призводять до наростання ступеню метаболічної інтоксикації, а збереження глутатіону у відновленій формі необхідно для запобігання інактивації ряду ферментів, захисту мембран гепатоцитів від дії окис-

нювачів. Окиснення ГВ призводить до зниження інтенсивності гліколізу, зниження синтезу АТФ і, відповідно, до падіння енергетичного потенціалу гепатоцитів та кардіоміоцитів, що є особливо небажаним за коморбідності НАСГ з ІХС.

Висновки

Суттєвим патогенетичним фактором виникнення та прогресування НАСГ за коморбідності з ІХС є інтенсифікація процесів вільнорадикального окиснення ліпідів, що зумовлює ступінь активності патологічного процесу у печінці: накопичення проміжних (ізольованих подвійних зв'язків, дієнових кон'югатів, кетодієнів та спряжених триєнів) та кінцевих (малонового альдегіду плазми та еритроцитів) продуктів ПОЛ на тлі дезінтеграції системи антиоксидантного захисту (зниження вмісту глутатіону відновленого в еритроцитах, компенсаторне зростання активності каталази).

Перспективою подальших досліджень у цьому напрямку є дослідження впливу L-карнітину та мельдонію дигідрату на стан системи ПОЛ та антиоксидантного захисту за коморбідності НАСГ із ІХС.

References

1. Babak Ola. Hlutatyon v norme y pry patolohyy: byolohycheskaia rol y vozmozhnosty klynynskoho prymerenya [Glutathione in health and disease: the biological role and possibilities of clinical use]. Zdorovia Ukrainy. Tem nomer Hastroenterolohiia. Hepatolohiia. Koloproktolohiia. 2015; 1: 1-3. (Russian).
2. Zvyaginceva TD, Glushchenko SV. L-karnitin i oksidativnyy stres – stress pri nealkogol'nom steatogepatite [L-carnitine and oxidative stress - stress with non-alcoholic steatohepatitis]. «Rasshiryaya granicy»: 41-ya Nauchnaya sessiya 41-ya Nauchnaya sessiya Central'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta gastroenterologii, Moskva, 5-6 marta 2015 g.; Gastroenterologiya; 2015; 2(103): 19-20. (Russian).
3. Kharchenko NV, Anokhina HA, Chekman SI, Korulia IA, Kharchenko VV. Hepatoprotektory v likuvanni zakhvoriuvan pechinky: kliniko-biokhimični mekhanizmy dii [Hepatoprotectors in the treatment of liver diseases: clinical and biochemical mechanisms of action]. Novosti medicyny i farmacii. Gastroenterologiya. 2015; 457: 1-6. (Ukrainian).
4. Khukhlina OS, Drozd Vlu. Optymizatsiia likuvannia nealkoholnoho steatohepatytu u khvorykh na ozhyrinnia ta ishemichnu khvorobu sertsia. [Optimization of treatment of nonalcoholic steatohepatitis in obese patients and coronary heart disease]. Liky Ukrainy. 2016; 9(205): 46-52. (Ukrainian).
5. Khukhlina OS, Mandryk Ole. Nealkoholny steatohepatyt ta hipertnichna khvoroba: osoblyvosti komorbidnoho perebihu, optymizovani pidkhydy do likuvannia [Non-alcoholic steatohepatitis and hypertension: features of the comorbid course, optimized approaches to treatment]. Chernivtsi; 2014. 204 p. (Ukrainian).
6. Khukhlina OS, Antoniv AA, Mandryk Ole, Hryniuk Ole. Nealkoholna zhyrova khvoroba pechinky ta komorbidni stany: osoblyvosti patohenezu, kliniky, diahnozyky, likuvannia [Non-alcoholic fatty liver disease and comorbid conditions: peculiarities of pathogenesis, clinic, diagnosis, treatment]. Chernivtsi; 2017. 205 p. (Ukrainian).
7. Bhalal N, Angulo P, van der Poorten D, Lee E, Hui JM, Saracco G, Adams LA, Charatcharoenwithaya P, Topping JH, Bugianesi E, Day CP, George J. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease with advanced fibrosis or cirrhosis: An international collaborative study. Hepatology. 2011; 54(4): 1208-16. doi: 10.1002/hep.24491.
8. Brea A, Puzo J. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk. Int. J. Cardiol. 2013; 167(4): 1109-17. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.09.085.
9. Cusi K. Role of obesity and lipotoxicity in the development of nonalcoholic steatohepatitis: pathophysiology and clinical implications. Gastroenterology. 2012; 142(4): 711-25. doi: 10.1053/j.gastro.2012.02.003.
10. Kowdley KV. Advances in the diagnosis and treatment of nonalcoholic steatohepatitis. Gastroenterol. Hepatol. 2014; 10(3): 184-6.
11. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in adults. Aliment Pharmacol Ther. 2011; 34(3): 274-85. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04724.x.

Реферат

РОЛЬ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА В ПАТОГЕНЕЗЕ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТА В УСЛОВИЯХ КОМОРБИДНОСТИ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Хухлина О.С., Кузминская О.Б., Данилишин Т.М., Гринюк О.Е., Кропива В.В.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, ишемическая болезнь сердца, эндотоксикоз, оксидативный стресс.

Цель исследования: Изучить состояние системы оксидантно-антиоксидантного гомеостаза у больных неалкогольным стеатогепатитом в зависимости от наличия коморбидной ишемической болезни сердца. Материал и методы исследования. Обследовано 86 больных неалкогольным стеатогепатитом, в том числе 30 больных неалкогольным стеатогепатитом на фоне ожирения I-II степени (1 группа) и 56 больных неалкогольным стеатогепатитом с коморбидной ишемической болезнью сердца (стабильная стенокардия напряжения I-II ФК) (2 группа). Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц соответствующего возраста. Средний возраст пациентов составил (56,6 ± 5,74) лет. Результаты исследования. Существенным патогенетическим фактором возникновения и прогрессирования неалкогольного стеатогепатита при коморбидности с ишемической болезнью сердца является интенсификация процессов свободнорадикального окисления липидов, что определяет степень активности патологического процесса в печени: накопление промежуточных (изолированных двойных связей, диеновых конъюгатов, кетодиенов и сопряженных триенов) и конечных (малонового альдегида плазмы и эритроцитов) продуктов перекисного окисления липидов на фоне дезинтеграции системы антиоксидантной защиты (снижение содержания глутатиона, восстановленного в эритроцитах, компенсаторный рост активности каталазы). Недостаточность и дезинтеграция в системе антиоксидантной защиты является одной из основных причин, приводящих к нарастанию степени метаболической интоксикации, а сохранение глутатиона в восстановленной форме необходимо для предотвращения инактивации ряда ферментов, защиты мембран гепатоцитов от воздействия окислителей. Окисление глутатиона восстановленного приводит к снижению интенсивности гликолиза, снижению синтеза АТФ и, соответственно, к падению энергетического потенциала гепатоцитов и кардиомиоцитов, что особенно нежелательно по коморбидности неалкогольного стеатогепатита с ишемической болезнью сердца.

Summary

ROLE OF OXIDATIVE STRESS IN PATHOGENESIS AND PROGRESSION OF NON-ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS IN PATIENTS WITH CONCOMITANT CORONARY HEART DISEASE

Khukhlina O.S., Kuzminska O.B., Danylyshyn T.M., Grinyuk O.Ye., Kropyva V.V.

Key words: nonalcoholic steatohepatitis, coronary heart disease, endotoxycosis, oxidative stress.

The aim of the study: to investigate the state of the system of oxidant-antioxidant homeostasis in patients with NASH and comorbid coronary heart disease. Material and methods. We examined 86 patients with NASH, including 30 patients with NASH and obesity of I-II degree (group 1) and 56 patients with NASH and comorbid coronary heart disease (stable angina pectoris I-II) (group 2). The control group consisted of 30 healthy individuals of the comparable age. The average age of patients was 56,6 ± 5,74 years. Results. An essential pathogenetic factor for the onset and progression of NASH in the presence of comorbid coronary heart disease is the intensification of the processes of free radical lipids oxidation that determines the degree of activity of the pathological process in the liver: the accumulation of intermediate (isolated double bonds, diene conjugates, ketodiens and conjugated trienes) and terminal (malonic aldehyde of plasma and erythrocytes) products of lipid peroxidation against the background of disintegration of the system of antioxidant protection (reduction of the content of glutathione reduced in erythrocytes, compensatory growth of catalase activity). Insufficiency and disintegration in the system of antioxidant protection is one of the main factors resulting in the increase in metabolic intoxication, while preserving of glutathione in a reduced form is necessary to prevent the inactivation of a number of enzymes, protecting the hepatocyte membranes from the effects of oxidants. The oxidation of reduced glutathione leads to decrease in the intensity of glycolysis, lowered synthesis of ATP and decline in the energy potential of hepatocytes and cardiomyocytes that is particularly undesirable for the comorbidity of NASH and coronary heart disease.