

Неалкогольна жирова хвороба печінки та коморбідні захворювання: диференційований підхід до призначення антиоксидантів

Сніжана Фейса

Ужгородський Національний Університет

Актуальність роботи зумовлена широкою розповсюдженістю неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП), частим поєднанням її із іншими коморбідними захворюваннями та неоднозначністю рекомендацій щодо лікування таких пацієнтів. Дослідження поєданого перебігу НАЖХП та субклінічного гіпотиреозу (СТ) пов'язано із широким розповсюдженням тиреоїдної патології в регіонах, ендемічних щодо дефіциту йоду.

Матеріал та методи. Обстежено 137 осіб, 20 із яких склали контрольну групу практично здорових. Для верифікації діагнозів використано комплекс клінічних та інструментально-лабораторних методів дослідження відповідно до діючих клінічних протоколів. Лабораторне дослідження прооксидантно-антиоксидантної системи крові проводилося із використанням спектрофотометричних методів за методикою, розробленою Науковим центром радіаційної медицини АМН України.

Результати та їх обговорення. За умови приєднання супутньої патології у пацієнтів із НАЖХП спостерігається не тільки активація перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), а й пригнічення антиоксидантного захисту (АОЗ). У випадках приєднання до НАЖХП на фоні порушення вуглеводного обміну ще й субклінічного гіпотиреозу процеси ПОЛ достовірно активуються, а АОЗ – пригнічується (порівняно з пацієнтами, що мають тільки субклінічний гіпотиреоз), хоча у пацієнтів із ізольованим субклінічним гіпотиреозом рівень МДА достовірно не відрізнявся від здорових. Після вирахування фактору АОЗ та ранжування пацієнтів у порядку спадання його значення виявлено, що хворі, які страждали на ізольовану НАЖХП, в переважній більшості мали незначне пригнічення АОЗ, що не обґрунтовує доцільність антиоксидантної терапії. Натомість, пацієнти із НАЖХП та коморбідною патологією характеризувалися помірним та значним пригніченням АОЗ, що дає підстави рекомендувати для їх лікування препарати з антиоксидантною дією. Такий диференційований підхід до призначення терапії на основі стану антиоксидантної системи дозволяє оптимізувати лікування та уникати поліпрагмазії.

Висновок. Активація ПОЛ та пригнічення системи АОЗ у хворих із НАЖХП посилювалися за умови поєднаної патології. Для пацієнтів із НАЖХП обґрунтованим є диференційований підхід щодо призначення антиоксидантів: їх слід рекомендувати особам, які мають коморбідну патологію, натомість хворі із ізольованою НАЖХП в переважній більшості не потребують призначення антиоксидантної терапії.

Вступ

Роль антиоксидантної системи (АОС) у розвитку хронічних захворювань, пов'язаних із активацією процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ)[1,2,3] є ключовою, адже активація ПОЛ – універсальний механізм, притаманний багатьом патологічним станам, особливо за

наявності поєднаних (коморбідних) захворювань. Вивчення ролі ПОЛ та АОЗ у патогенезі таких хвороб дасть можливість розробити диференційований підхід до патогенетично обгрунтованого використання антиоксидантів у їх комплексному лікуванні[1].

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) у більшості випадків має поєднаний перебіг із ожирінням, дисліпідемією, порушенням вуглеводного обміну (цукровий діабет другого типу (ЦД-2), предіабет) чи протікає у складі метаболічного синдрому (МС). Тому НАЖХП можна розглядати як типовий приклад коморбідності. Відомо, що в основі патогенезу НАЖХП лежить теорія «двох ударів»[4,5], згідно якої захворювання починається із надмірного накопичення жирів у гепатоцитах (стеатоз печінки), а потім, внаслідок так званого «другого удару» активуються процеси ПОЛ, у результаті чого стеатоз переходить у неалкогольний стеатогепатит (НАСГ)[6]. Швидкість процесу переходу залежить від напруженості антиоксидантної системи[4]. Вченими доведено, що процеси ПОЛ у плазмі крові та еритроцитах при захворюваннях печінки корелюють із аналогічними в самому органі і їхні зміни односпрямовані[7]. Зміни ПОЛ при хронічних захворюваннях печінки відображаються підвищеним рівнем накопичення як первинних (дієнові кон'югати), так і вторинних (малоновий диальдегід - МДА) продуктів ПОЛ[6].

Окрім НАЖХП, науковий інтерес представляють і захворювання щитоподібної залози (ЩЗ), оскільки протягом останнього десятиліття їх поширеність на території України зростає. Слід відмітити, що часто захворювання ЩЗ поєднуються з іншою патологією, в тому числі й НАЖХП, взаємно обтяжуючи клінічний перебіг. Особливої актуальності проблема тиреоїдних розладів набуває в ендемічних щодо дефіциту йоду регіонах. У відкритих інформаційних джерелах є небагато повідомлень про напруженість ПОЛ у пацієнтів із розладами ЩЗ[8, 9, 10, 11], тому питання взаємозв'язку між ПОЛ та ЩЗ, особливо при гіпотиреозі, є мало вивченим, незважаючи на його безсумнівну актуальність[8]. Відомо, що тиреоїдні гормони у фізіологічних концентраціях проявляють антиоксидантні властивості[8], у високих концентраціях - прооксидантні[12]. Чим сильніше виражене відхилення від норми рівнів тиреоїдних гормонів, тим значніше зростає інтенсивність ПОЛ[10]. За умови виникнення гіпотиреозу виявлено зниження активності системи антиоксидантного захисту - АОЗ[10], зокрема активності каталази і пероксидази[8, 10], глутатіонпероксидази[10], супероксиддисмутази[9].

Беручи до уваги недостатню вивченість ПОЛ за умови поєданого перебігу НАЖХП та гіпотиреозу, значну поширеність НАЖХП [5, 13], гіпотиреозу та їх поєднання[9], серйозність можливих ускладнень з боку серцево-судинної системи[14] за умови, коли НАЖХП протікає у складі метаболічного синдрому, а також неоднозначність у рекомендаціях щодо використання антиоксидантів для пацієнтів із НАЖХП, актуальним є вивчення стану ПОЛ (як тригера НАСГ) та розробка диференційованого підходу до лікування з урахуванням напруженості системи прооксиданти-антиоксиданти. Тому метою даної роботи було вивчення напруженості процесів ПОЛ та системи АОЗ у пацієнтів із НАЖХП на фоні порушення вуглеводного обміну (ЦД-2, предіабет), в тому числі за умови поєднання із супутнім гіпотиреозом та обгрунтування оптимізації призначення антиоксидантів окремим когортам обстежених пацієнтів.

Матеріали та методи

Дослідження проводилося на кафедрі терапії та сімейної медицини ДВНЗ «Ужгородський національний університет» протягом 2011 - 2017 рр. Під час його проведення дотримувалися всі норми біоетики, пацієнти були проінформовані про наявні у них захворювання, методи діагностики, лікування та профілактики, про що свідчать підписані ними інформовані згоди.

Обстежено 137 осіб, 20 із яких були практично здоровими (ПЗО) і склали контрольну групу. Пацієнти, що ввійшли у дослідження, відповідно до наявності у них комбінації поєднаної патології, були поділені на групи. Першу групу склали 15 осіб, що мали НАЖХП на фоні ЦД-2

та супутній субклінічний гіпотиреоз (СГ). Другу групу склали 12 осіб із НАЖХП на фоні предіабету та супутнім СГ. До третьої групи ввійшли 15 пацієнтів із НАЖХП та ЦД-2 на фоні еутиреозу, до четвертої – 10 осіб із НАЖХП та предіабетом. П'яту групу склали 10 хворих на НАЖХП із порушенням вуглеводного обміну та супутнім маніфестним (клінічно вираженим) гіпотиреозом (МГ). Шосту, сьому та восьму групи склали пацієнти, що мали не поєднані, а окремі (ізолювані) захворювання: субклінічний гіпотиреоз (група 6 – 20 осіб), ЦД-2 (група 7 – 15 осіб) та НАЖХП (група 8 – 20 хворих). Діагнози встановлювалися згідно діючих протоколів діагностики та лікування на основі комплексу лабораторно-інструментальних обстежень: УЗД печінки та щитоподібної залози, біохімічні тести (активність аланін-аміотрансферази (АЛТ), аспартат-аміотрансферази (АСТ), гамма-глутамінтранспептидази (ГГТП), лужної фосфатази (ЛФ), рівень білірубину, альбуміну, сечової кислоти), глікемічний профіль крові (глюкоза натщесерце, пероральний тест толерантності до глюкози (ПТТГ), глікозильований гемоглобін (HbA1C)), ліпідограма, функціональний стан щитоподібної залози (тиреотропний гормон (ТТГ), тироксин (Т4), трийодтиронін (Т3)).

Лабораторне дослідження оксидантно-антиоксидантної системи крові проводилося із використанням спектрофотометричних методів за методикою, розробленою Науковим центром радіаційної медицини АМН України[15]. Оцінка активності антиоксидантної системи проводилася шляхом визначення активності каталази [КФ 1.11.1.6] за методом М.А. Королюк та співавторів та супероксиддисмутази[15] із подальшим обчисленням фактору антиоксидантного захисту (АОЗ) за формулою:

Фактор АОЗ = (активність каталази (в мкмоль/мгНв хв) x активність СОД (Од/мгНв)) / концентрація МДА (в нмоль/мл) [15].

Вся апаратура, використана для лабораторних досліджень, перебувала під метрологічним контролем.

Статистична обробка отриманих результатів проводилася за допомогою програми «Statistica 10.0» з попереднім створенням бази даних в електронних таблицях Excel

Результати та їх обговорення. Результати дослідження ПОЛ та АОЗ у обстежених хворих та в осіб контрольної групи практично здорових (ПЗО) проілюстровані [таблицею 1](#)

№ гр.	Діагноз	n	МДА, нмоль/мл	СОД, Од/мгНв	Каталаза, мкмоль/мгНв*хв	Фактор АОЗ, Од
1	НАЖХП + ЦД-2 + СГ	15	4,81±0,21* [^]	3,1±0,05* [#]	1311,17±19,22* [#]	845,04±27,6* [#]
2	НАЖХП + ПД + СГ	12	4,68±0,25* [^]	3,15±0,11* [#]	1402,23±18,17* [#]	943,8±21,15* [#]
3	НАЖХП + ЦД-2	15	4,8±0,22*	2,95±0,07* [#]	1322,13±18,53* [#]	812,56± 23,5* [#]
4	НАЖХП + ПД	10	4,75±0,27*	3,28±0,09* [#]	1452,13±21,14* [#]	1002,7± 32,7* [#]
5	НАЖХП+ЦД-2/ ПД+ МГ	10	4,8±0,33*	2,63±0,11* [#]	1260,54±82,03* [#]	690,65± 22,5* [#]
6	СГ	20	3,82±0,18	4,45±0,91	1710,05± 25,17	1992,07± 42,5
7	ЦД-2	15	4,02±0,89	4,25±0,15	1487,54± 28,75*	1572,65± 28,2*
8	НАЖХП	20	4,5±0,57*	4,38±0,11	1628,72± 38,15	1585,3± 31,7*
9	ПЗО	20	3,5±0,22	4,51±0,23	1819,87± 22,08	2345,03± 41,2

Таблиця 1. Показники перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту обстежених осіб. Примітки: НАЖХП – неалкогольна жирова хвороба печінки; ЦД-2 – цукровий діабет 2 типу; ПД – предіабет; СГ – субклінічний гіпотиреоз; МГ – маніфестний (клінічно виражений) гіпотиреоз; n – кількість осіб у клінічній групі; * – достовірна різниця із показником групи ПЗО, $p \leq 0,05$; # – достовірна різниця при порівнянні груп поєднаної патології із групою 8 (ізолюваною НАЖХП), $p \leq 0,05$; ^ – достовірна різниця при порівнянні груп поєднаної патології із групою 6 (ізолюваним СГ), $p \leq 0,05$

Аналіз отриманих результатів показав, що в пацієнтів із НАЖХП процеси ПОЛ (за показником МДА) були достовірно напруженішими, ніж у групі ПЗО, при цьому не виявлено достовірної різниці між середнім значенням МДА групи НАЖХП (група 8) та аналогічним показником в групах, де НАЖХП поєднувалася з іншими хворобами (групи 1-5). Рівень МДА за субклінічного гіпотиреозу (група 6) достовірно не відрізнявся від ПЗО, проте в групах, де СГ поєднувався з іншою патологією (групи 1, 2), виявлено достовірні зміни МДА порівняно з групою з ізольованим СГ. Дослідження системи АОЗ виявило достовірно знижений рівень каталази, супероксиддисмутази та депресію фактору АОЗ у коморбідних хворих. У осіб із ізольованою НАЖХП (група 8) виявлено достовірне підвищення активності ПОЛ при одночасній наявності незначних змін АОС: рівень каталази та СОД, маючи тенденцію до зниження, достовірно не відрізнялися від відповідних показників ПЗО. За умови приєднання супутньої патології у пацієнтів із НАЖХП спостерігається не тільки активація ПОЛ, а й пригнічення антиоксидантної системи. У випадках приєднання субклінічного гіпотиреозу до НАЖХП на фоні порушення вуглеводного обміну (групи 1 і 2) процеси ПОЛ достовірно активуються, а АОС – пригнічується (порівняно з пацієнтами, що мають тільки СГ без інших захворювань). У разі, коли поєднана патологія протікає не із субклінічним, а із маніфестним гіпотиреозом, спостерігається значне погіршення стану рівноваги між ПОЛ та АОС, що відображається у зменшенні фактору АОЗ у 3,4 рази порівняно із ПЗО, у 2,3 порівняно із групою НАЖХП та в 1,22 і в 1,37 разів порівняно з групами пацієнтів, що мають НАЖХП із субклінічним гіпотиреозом та ЦД-2 (група 1) або предіабетом (група 2). Значне погіршення показників у осіб із МГ пояснюється, ймовірно, тим, що саме за наявності МГ має місце зменшення рівня тироксину (а деколи і трийодтироніну) в крові, чого нема при СГ, а антиоксидантні властивості притаманні саме тиреоїдним гормонам, дефіцит яких спричиняє розвиток гіпотиреозу. Субклінічний гіпотиреоз супроводжується лише незначним підвищенням рівня тиреотропного гормону (ТТГ 4,0-10,0 МО/л при нормі 0,4-4,0 МО/л) за умови нормального рівня тироксину та трийодтироніну, які й виконують свої антиоксидантні властивості. Проте, коли стан СГ поєднується із НАЖХП та порушенням вуглеводного обміну (ПД, ЦД-2), відбуваються зрушення рівноваги у системі ПОЛ-АОЗ, характерні для НАЖХП. Не виявлено достовірних змін між групами поєднаної патології із СГ (групи 1, 2) та відповідними групами поєднаної патології без СГ (групи 3, 4), що підтверджує гіпотезу про те, що СГ не є визначальним фактором в активації ПОЛ та пригніченні АОЗ за умови поєднаної патології. Таким чинником за цих умов є саме НАЖХП та її патогенетичний розвиток шляхом «двох ударів».

Згідно патогенетичної теорії «двох ударів», НАЖХП можна стадіювати[16] за рівнем напруженості ПОЛ. Але АОЗ намагається компенсувати пригнічений рівень ПОЛ, тому загальну картину рівноваги в системі «прооксиданти-антиоксиданти» ілюструє інтегральний показник – фактор АОЗ. З огляду на залежність цього показника як від МДА (ПОЛ), так і від СОД і каталази (АОЗ), можна використати його для кількісної ілюстрації антиоксидантної системи обстежених пацієнтів як міру дисбалансу, що дозволяє оцінити ступінь зрушень та доцільність їх корекції за допомогою екзогенного введення антиоксидантних речовин. Погляди щодо застосування медикаментів із антиоксидантними властивостями для лікування досліджуваної патології, в тому числі й коморбідної, є неоднозначними й суперечливими. З метою вирішення суперечності слід застосовувати диференційований підхід до кожного пацієнта, обгрунтовано використовуючи для цього фактор АОЗ.

Виходячи з того, що фактор АОЗ є більш інформативним[17, 18], ніж ізольований показник МДА, припустимо, що НАЖХП можна стадіювати саме за цим показником. З цією метою всі особи, що ввійшли в дане дослідження, були перегруповані методом ранжування, тобто в порядку спадання досліджуваного параметра, в якості якого був взятий фактор АОЗ. Його значення коливалися від 2392 Од (максимум) до 628,3 Од (мінімум). За значеннями фактору АОЗ із впорядкованого ряду виділено такі підгрупи обстежених осіб:

- Підгрупа А, нормальний стан антиоксидантної системи, фактор АОЗ більше 2000 Од; 38 осіб;

- Підгрупа В, незначне пригнічення антиоксидантної системи, фактор АОЗ 1500 – 2000 Од; 34 осіб;
- Підгрупа С, помірне (середнє) пригнічення АОС, фактор АОЗ 1000 – 1500 Од; 15 осіб;
- Підгрупа D, значне (максимальне) пригнічення антиоксидантної системи, фактор АОЗ менше 1000 Од; 50 осіб.

Розподіл обстежених осіб за підгрупами А, В, С і D відповідно до стану антиоксидантної системи (за фактором АОЗ) відображено в **таблиці 2**.

Групи	Діагноз	Підгрупа А	Підгрупа В	Підгрупа С	Підгрупа D	Всього
1	НАЖХП + ЦД-2 +СГ	0	0	4 (26,7%)	11 (73,3%)	15
2	НАЖХП + ПД + СГ	0	0	3 (25%)	9 (75%)	12
3	НАЖХП + ЦД-2	0	0	3 (20%)	12 (80%)	15
4	НАЖХП + ПД	0	0	8 (80%)	2 (20%)	10
5	НАЖХП + ЦД-2/ПД+МГ	0	0	1 (10%)	9 (90%)	10
6	СГ	15 (75%)	5 (25%)	0	0	20
7	ЦД-2	2 (13,3%)	9 (60%)	4 (26,7%)	0	15
8	НАЖХП	1 (5%)	16 (80%)	3 (15%)	0	20
9	ПЗО	20 (100%)	0	0	0	20
Всього		38	34	15	50	137

Таблиця 2. Розподіл обстежених осіб відповідно до стану антиоксидантної системи (за фактором АОЗ)

Відповідно до розподілу, поданого в **таблиці 2**, найбільша частка пацієнтів із значним, максимальним пригніченням АОЗ, була серед осіб, що мали МГ (90%) та серед тих, що хворіли на НАЖХП із ЦД-2 (80%). Особи із НАЖХП на фоні ЦД-2 із супутнім СГ мали значне пригнічення АОЗ (D) у 73,3% та помірне (С) – у 26,7%. Виявлено, що за наявності коморбідної патології (клінічні групи 1-5) антиоксидантна система значно більше виснажена, ніж при ізольованому перебігу цих захворювань (клінічні групи 6-8). За ізольованого перебігу НАЖХП лише 3 пацієнтів (15%) мали помірне пригнічення АОЗ, в інших хворих на НАЖХП антиоксидантний захист був пригнічений незначно (підгрупа В, 16 осіб, 80%) або був на нормальному рівні (підгрупа А, 1 особа). У більшості (75%) пацієнтів із ізольованим СГ антиоксидантний захист був на нормальному рівні, лише в 5 осіб (25%) він був незначно пригніченим (підгрупа В). Це пояснюється нормальним рівнем тиреоїдних гормонів, завдяки яким здійснюється підтримання антиоксидантної системи на належному рівні, адже зсув рівноваги в системі ПОЛ-АОЗ, згідно[19], відбувається лише при наявності відхилень рівня тироксину від норми (гіпо- або гіпертиреоз).

Відповідно до розподілу пацієнтів на підгрупи залежно від стану їх антиоксидантної системи (**таблиця 2**), хворі, що страждають на ізольовану НАЖХП, в переважній більшості мають незначне пригнічення АОЗ, що обґрунтовує недоцільність антиоксидантної терапії. Натомість, пацієнти із НАЖХП та коморбідною патологією (клінічні групи 1-5) характеризуються помірним (підгрупа С) та значним (максимальним) (підгрупа D) пригніченням АОЗ, що дає підстави рекомендувати препарати з антиоксидантною дією в комплексному лікуванні даного контингенту хворих. Таким чином, на основі стану антиоксидантної системи пацієнтів можна застосувати диференційований підхід до призначення антиоксидантних препаратів, що дасть можливість лікарю оптимізувати підхід до лікування та уникнути поліпрагмазії.

Висновок

У хворих на НАЖХП виявлено активацію ПОЛ та пригнічення системи антиоксидантного

захисту, що посилювалися за умови поєднаної патології.

Для пацієнтів із НАЖХП обґрунтованим є диференційований підхід щодо призначення антиоксидантів: їх слід рекомендувати особам, які мають коморбідну патологію, натомість хворі із ізольованою НАЖХП в переважній більшості не потребують призначення антиоксидантної терапії.

Перспективи подальших досліджень

З огляду на підтверджену в дослідженні можливість стадіювати НАЖХП за станом АОЗ (відповідно до фактора АОЗ), перспективним є дослідження кореляційних зв'язків між фактором АОЗ та тими лабораторними тестами, які застосовуються у клінічній практиці для діагностики НАЖХП. Це дасть можливість зорієнтуватися у лабораторній стадії захворювання (без дослідження ПОЛ та АОЗ) і дозволить робити диференційований підхід щодо призначення антиоксидантів. Таким чином, виділення стадії НАЖХП за станом ПОЛ дозволить призначати антиоксиданти лише особам, у яких є значне напруження ПОЛ та не призначати їх тим пацієнтам, чия система АОЗ самостійно справляється із незначно активованим ПОЛ.

References

1. Ovsyannikova LM, Nosach EV. Antioxidant medicines: the problem of choice. *Doctor*. 2003; 1:74-6.
2. Harchenko NV. Free radical oxidation and antioxidant defense status in patients with chronic hepatitis. *Gastroenterology*. 2001; 32:504-9.
3. Skvortcov VV. Peroxidation of lipids and antioxidant system in hepatology. *Hepatology*. 2003; 3:7-13.
4. Day CP. From fat to inflammation. *Gastroenterology*. 2006; 130(1):207-10. [DOI](#) | [PubMed](#)
5. Petta S, Muratore C, Craxi A. Non-alcoholic fatty liver disease pathogenesis: the present and the future. *Dig Liver Dis*. 2009; 41(9):615-25. [DOI](#) | [PubMed](#)
6. Dowman JK, Tomlinson JW, Newsome PN. Systematic review: the diagnosis and staging of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011; 33(5):525-40. [DOI](#) | [PubMed](#)
7. Govoruxa OYu, Shnajderman OYe. The value of the interaction of lipid peroxidation and antioxidant systems in the development of pathological processes. *Theoretical and experimental medicine*. 2016; 4(73):10-4. [Publisher Full Text](#)
8. Vladimirov YuA, Gukasov VM, Fjodorov VK, Sergejev PV. The action of thyroxin on peroxide oxidation of lipids in mitochondrial membranes. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 1977; 83(5):558-61.
9. Pavlovskij MP, Timochko MF, Lukavetsky AV, Tkachenko OR. Processes of lipid peroxidation in the blood and liver tissue during hypo- and hyperfunction of the thyroid gland in the experiment. *Problems of pathology in the experiment and clinic*. 1986; 8:114-5.
10. Erdamar H, Demirci H, Yaman H et al. The effect of hypothyroidism, hyperthyroidism, and their treatment on parameters of oxidative stress and antioxidant status. *Clin Chem Lab Med*. 2008; 46(7):1004-10. [DOI](#) | [PubMed](#)
11. Gredilla R, Lopez Torres M, Portero-Otin M, Pamplona R, Barja G. Influence of hyper- and hypothyroidism on lipid peroxidation, unsaturation of phospholipids, glutathione system and oxidative damage to nuclear and mitochondrial DNA in mice skeletal muscle. *Mol Cell Biochem*. 2001; 221(1-2):41-8. [PubMed](#)
12. Kontorshchikova KN. Peroxide oxidation of lipids in norm and pathology: tutorial. Nizhny Novgorod: NizhGMA; 2000.
13. Dowman JK, Tomlinson JW, Newsome PN. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *QJM*. 2010; 103:71-83. [DOI](#) | [PubMed](#)
14. Targher G, Bertolini L, Padovani R et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and

- its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2007; 30(5):1212-8. [DOI](#) | [PubMed](#)
15. Biochemical and biophysical methods for evaluating the disturbances of oxidative homeostasis in persons who have undergone radiation influence as a result of the Chernobyl accident.
 16. Dorosh OG. Phasic course of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus according to the lipid peroxidation products. *Problems of endocrine pathology*. 2013; 4:63-77. [Publisher Full Text](#)
 17. Aboutwerat A, Pemberton P, Smith A, et al. Oxidant stress is a significant feature of primary biliary cirrhosis. *Biochim Biophys Acta*. 2003; 1637(2):142-50. [DOI](#) | [PubMed](#)
 18. Albano E. Free radical mechanisms in immune reactions associated with alcoholic liver disease. *Free Radical Biology and Medicine*. 2002; 32(2):110-4. [DOI](#)
 19. Tuktanov NV, Kichigin VA. Features of lipid peroxidation in case of thyroid dysfunction. *Bulletin of the Chuvash University*. 2013; 3:555-60. [Publisher Full Text](#)