

Abstract

O. S. Khukhlina,

O. Ye. Hryniuk,

A. A. Antoniv,

Higher Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", 10 Teatralna Square, Chernivtsi, 58002 Ukraine

OXIDATIVE STRESS INTENSITY AND STATE OF SEPARATE ANTIOXIDANT PROTECTION FACTORS IN ANTRAL TREATMENT IN PATIENTS WITH NONALCOHOLIC STEATOHEPATITIS, OBESITY, AND CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE

The aim of the research was to assess the effectiveness of Antral regarding to the impact on the intensity of lipid peroxidation, antioxidant system factors in NASH patients against the background of obesity and comorbidity with COPD.

Material and methods of research: 76 NASH patients with class I obesity of and COPD 2-3 D were examined: 23 patients (group 1 – control group) received basic NASH therapy (Esensiale forte N (Sanofi Avenis/Nutterman and Cie GmbH) 300 mg, 2 caps., 3 times per day) for 30 days and COPD therapy (Symbicort Turbuhaler (budesonide 160 mg/d + formoterol fumarate 4,5 mg/s) (AstraZeneca AB, Sweden) inhaled 2 times per day for 30 days, Berodual (ipratropium/fenoterol (250/500 mg/ml) (Institute de Angele Italy/Boehringer Ingelheim International GmbH) nebulizer inhalation 2 times per day, azithromycin (Azithro Sandoz, Ukraine Sandoz) 500 mg, 1 time per day for 10 days). The second group (basic group, B1) consisted of 25 NASH patients with class I obesity and COPD 2-3 D, in addition to the same basic COPD therapy, they received Antral (Farmak, Ukraine) 200 mg, 3 times per day for 60 days as a hepatoprotector. The third group (basic group, B2) included 28 NASH patients with class I obesity and COPD 2-3 D, except the same basic COPD treatment, they received Antral (Farmak, Ukraine) 200 mg, 3 times per day as a hepatoprotector, and Phytostatin (Polyconazole) (OmniFarma LLC, Ukraine) 20 mg after dinner for 30 days.

Research results. In NASH patients against the background of obesity and COPD, a significant intensity of oxidative stress has been established with an increase in blood of intermediate and final products of lipid peroxidation content (in 1.7–2.2 times, $p < 0.05$) against the background of a significant deficit in the restored glutathione in blood (in 1.6 times, $p < 0.05$), which was accompanied by a compensatory voltage of catalase activity (increases in 1.7 times, $p < 0.05$).

Conclusion. The combined prescription of Antral for 30 days led to a significant correction of oxidative-antioxidant homeostasis in NASH patients against the background of obesity and COPD with a probable decrease of malonic aldehyde, isolated double bonds, conjugated diens

($p < 0.05$), a probable increase the reduced glutathione content in red blood cells ($p < 0.05$).

Key words: non-alcoholic steatohepatitis, obesity, chronic obstructive pulmonary disease, oxidative stress, antral.

Corresponding author: antonivalona@ukr.net

Резюме

О. С. Хухліна,
О. Є. Гринюк,
А. А. Антонів,
ВДНЗ України «Буковинський
державний медичний університет»,
Театральна пл., 2, м. Чернівці,
Україна, 58002

ІНТЕНСИВНІСТЬ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ ТА СТАН ОКРЕМИХ ЧИННИКІВ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ В ДИНАМІЦІ ЛІКУВАННЯ АНТРАЛЕМ ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ, ОЖИРІННЯ ТА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

Мета роботи – визначення ефективності застосування антралю щодо впливу на інтенсивність пероксидного окиснення ліпідів, стан чинників антиоксидантної системи у хворих на НАСГ на тлі ожиріння за коморбідності з ХОЗЛ.

Матеріал та методи дослідження: обстежено 76 хворих на НАСГ із ожирінням I ст. та ХОЗЛ 2-3 D, з яких 23 хворих (1 група – контрольна) отримували базисну терапію НАСГ (Ессенціале форте Н (Санофі-Авенсіс/Наттерман енд Сайї ГмбХ) 300 мг по 2 капс. 3 рази на день) 30 днів та терапію ХОЗЛ (Симбікорт Турбухалер (будесонід 160 мкг/д + формотеролу фумарат 4,5 мкг/д) (АстраЗенека АБ, Швеція) інгаляційно 2 рази в день 30 днів; Беродуал (іпратропіум/фенотерол (250/500 мкг/мл) (Інститут де Ангелі, Італія/Берінгер Інгельхайм Інтернешнл ГмбХ) небулайзерні інгаляції 2 рази в день, Азитроміцин (Азитро Сандоз, Сандоз Україна) 500 мг 1 раз в день 10 днів. Друга група (основна, O1) 25 хворих на НАСГ із ожирінням I ст. та ХОЗЛ 2-3 D, крім аналогічної базисної терапії ХОЗЛ, в якості гепатопротектора отримували Антраль (Фармак, Україна) 200 мг 3 рази в день 30 днів. Третя група (основна, O2) 28 хворих на НАСГ із ожирінням I ст. та ХОЗЛ 2-3 D, крім аналогічної базисної терапії ХОЗЛ, в якості гепатопротектора отримували Антраль (Фармак, Україна) 200 мг 3 рази в день та, додатково, Фітостатин (Поліконазол) (ООО ОмніФарма, Україна) 20 мг після вечері упродовж 30 днів.

Результати дослідження. У хворих на НАСГ за коморбідності з ожирінням та ХОЗЛ встановлено значну інтенсивність оксидативного стресу зі зростанням вмісту в крові проміжних та кінцевих продуктів пероксидного окиснення ліпідів (у 1,7–2,2 рази, $p < 0,05$) на тлі істотного дефіциту в крові відновленого глутатіону (у 1,6 рази, $p < 0,05$), що супроводжувалося компенсаторним напруженням активності каталази (зростання у 1,7 рази, $p < 0,05$).

Висновок. Комбіноване призначення Антралю упродовж 30 днів призвело до істотної корекції оксидантно-антиоксидантного гомеостазу у хворих на НАСГ із ожирінням та ХОЗЛ із вірогідним зниженням вмісту в крові малонового альдегіду, ізольованих подвійних зв'язків, дієнових кон'югатів ($p < 0,05$), вірогідним зростанням вмісту в еритроцитах відновленого глутатіону ($p < 0,05$).

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит, ожиріння, хронічне обструктивне захворювання легень, оксидативний стрес, антраль.

Автор, відповідальний за листування: antonivalona@ukr.net

Вступ

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), за умов підвищення рівня захворюваності на ожиріння, цукровий діабет (ЦД) та метаболічний синдром (МС), почала розглядатися як самостійна нозологічна одиниця [1]. Поняття НАЖХП включає дві морфологічні форми захворювання з різним прогнозом: стеатоз печінки (СП) та неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) [2]. Щоб СП трансформувався у НАСГ, за сучасним уявленням про патогенетичні механізми даного процесу, потрібні певні екзогенні передумови окрім ожиріння печінки (тобто «першого поштовху») [3, 4]. Внаслідок цих впливів активується система перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) з виникненням оксидативного стресу та підвищується продукція прозапальних цитокінів (ЦК), зокрема ФНП- α , ІЛ2, ІЛ6 тощо («другий поштовх») [5, 6]. Тобто НАСГ може сформуватися у пацієнтів з початковим СП лише при наявності додаткового джерела окиснювального стресу, внаслідок чого посилюється ліпопероксидація біомембран печінкових клітин, знижується ступінь адекватного захисту гепатоцитів, що спричиняє появу некрозів та розвиток запалення у паренхімі печінки та свідчить про НАСГ [7, 8]. Оксидативний стрес, унаслідок накопичення в крові й тканинах продуктів ПОЛ, пригнічення функціональної активності системи антиоксидантного захисту (АОЗ) та імунодефіцитні стани, що супроводжують хронічні запалення дихальної системи як неспецифічного, наприклад хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) [9], так і туберкульозного генезу [10], можливо, відіграють роль «другого поштовху» під час трансформації СП у НАСГ та зумовлюють його невпинне прогресування.

Таким чином, можна припустити, що поєднання ХОЗЛ та НАСГ може сприяти взаємообтяжуючому впливу: провокувати подовження стадії загострення, перешкоджати формуванню повноцінної ремісії, приводити до розвитку ускладнень і т. ін. Обмежений вибір лікарських засобів, які впливають на різні ланки патогенезу НАСГ та ХОЗЛ, і відсутність єдиного підходу до лікування визначають необхідність подальших досліджень з метою оцінки ефективності і оптимізації існуючих схем терапії.

З нової групи гепатопротекторів особливе місце займають препарати, створені на основі координаційних сполук. Даний перспективний

напрямок моделювання ферментних систем став підставою створення оригінального препарату Антраль («Фармак», Інститут фармакології і токсикології НАМН України (Київ) і Національний фармацевтичний університет (Харків)), який володіє гепатопротекторною, антиоксидантною, мембраностабілізуючою, антиоксидантною, протизапальною, анальгетичною, імуномодулюючою дією, тобто є універсальним гепатопротектором [11, 12]. Протизапальна дія препарату ґрунтується як на його здатності пригнічувати циклооксигеназу, зменшуючи синтез простагландинів та інших медіаторів запалення, так і на пригніченні процесів вільно-радикального окиснення і посилення процесів нейтралізації вільних радикалів; при цьому знижується проникність клітинних мембран, зменшується вираженість цитолітичного синдрому, що запобігає деструкції гепатоцитів та знижує інтенсивність запального процесу в бронхах [13, 14].

Щодо корекції ліпідного спектру, то на українському фармацевтичному ринку з'явився новий засіб, який сприяє зниженню загального холестерину та рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), поліпшує ліпідний спектр крові, — полікозанол («ФітоС-татин», «ОмніФарма», Україна) [15].

Мета дослідження: визначення ефективності застосування антралю щодо впливу на інтенсивність перекисного окиснення ліпідів, стан чинників антиоксидантної системи у хворих на НАСГ на тлі ожиріння за коморбідності з ХОЗЛ.

Матеріал та методи. В дослідженні взяли участь 76 хворих на НАСГ із ожирінням І ст. та ХОЗЛ 2-3 D, які були розподілені на 3 групи залежно від отриманого лікування. 1 групу – контрольну склали 23 хворих які отримували терапію НАСГ (Ессенціале форте Н (Санофі-Авенсіс/Наттерман енд Сайї ГмбХ) в дозі 300 мг по 2 капс. 3 рази на день) протягом 30 днів та базисну терапію ХОЗЛ (Симбікорт Турбухалер (будесонід 160 мкг/д + формотеролу фумарат 4,5 мкг/д) (АстраЗенека АБ, Швеція) в інгаляціях двічі на день тривалістю 30 днів; Беродуал (іпратропіум/фенотерол (250/500 мкг/мл) (Інститут де Ангелі, Італія/Берінгер Інгельхайм Інтернешнл ГмбХ) інгаляційно за допомогою небулайзера 2 рази в день, Азитроміцин (Азитро Сандоз, Сандоз Україна) в дозі 500 мг 1 раз в день протягом 10 днів. 25 хворих

на НАСГ із ожирінням І ст. та ХОЗЛ 2-3 D, що входили до другої групи (основна, О1), окрім запропонованої терапії ХОЗЛ, отримували Антраль (Фармак, Україна) 200 мг 3 рази в день 30 днів. 28 хворих на НАСГ із ожирінням І ст. та ХОЗЛ 2-3 D були включені до третьої групи (основна, О2), отримували базисне лікування ХОЗЛ, та терапію НАСГ: Антраль (Фармак, Україна) 200 мг 3 рази в день та Фітогостатин (Поліконазол) (ООО ОмніФарма, Україна) 20 мг після вечері упродовж 30 днів. Середній вік пацієнтів становив $(55,7 \pm 3,22)$ років. 30 практично здорових осіб (ПЗО) склали групу порівняння. Діагноз НАСГ був встановлений беручи до уваги уніфікований клінічний протокол, наказ МОЗ України № 826 від 06.11.2014 р. До критеріїв виключення відносили захворювання печінки вірусного генезу, спадкові патології, автоімунні чи медикаментозні гепатити, що могли проявлятися цитолітичним, холестатичним та мезенхімально-запальним синдромами, також використовували дані ультрасонографічного дослідження (УСГ) із зсувнхвильовою еластографією, стеатотесту.

Щодо ХОЗЛ, тактика ведення пацієнтів була згідно рекомендацій клінічних настанов (Наказ МОЗ України №555 від 27.06.2013 із урахуванням рекомендацій GOLD, 2019). Діагноз ожиріння встановлювали відповідно до класифікації міжнародної робочої групи з ожиріння ВООЗ (1997 р.). Пацієнтам проводили вимірювання зросту та маси тіла, обчислювали індекс маси тіла (ІМТ) за формулою Кетле (1): $ІМТ = \text{маса (кг)} / \text{зріст}^2 \text{ (м)}$.

Діагноз ожиріння встановлювали при значенні ІМТ більше 30 кг/м^2 .

При надходженні хворих у стаціонар визначали функціональний стан печінки за активністю печінкових ферментів, маркерів пігментного та азотистого обміну, протеїнограми, ліпидограми, іонограми, обчислення коефіцієнту де Рітиса. Пацієнтам проводили вимірювання антропометричних показників: індекс маси тіла (ІМТ), обвід талії (ОТ), обвід стегон (ОС) та індекс талія/стегна (ІТС = $ОТ/ОС$).

Продукти переокисного окиснення ліпідів – ізольовані подвійні зв'язки, дієнові кон'югати вивчали за І. А. Волчегорським і співавт., малоновий альдегід визначали у плазмі крові та Ер – за методами Ю.А. Владимірова, А. І. Арчакова. Глутатіон відновлений в крові визнача-

ли методом титрування за О. В. Травіною у модифікації І. Ф. Мешишена, І. В. Петрової. Каталазну активність визначали використовуючи методику М. А. Королюк та співавт.

Залежно від виду проведеного дослідження та отриманих числових даних була проведена статистична обробка отриманих результатів. Отриманий розподіл перевіряли на нормальність використовуючи тести Лілієфорса, Шапіро–Уїлка, метод прямої візуальної оцінки гістограм розподілу власних значень. При нормальному розподілі користувались середнім (М) \pm стандартним відхиленнями (S). За ненормального розподілу даних використовували медіану (Me) як міру положення, верхнього (Q75) і нижнього квантилів (Q25) як міри розсіювання. Дискретний статистичний розподіл вибірки мав вигляд абсолютних та відносних частот (відношення проценту спостережень до загальної кількості досліджуваних).

Використовували параметричні тести, t-критерій Стьюдента та F-критерій Фішера за умови нормального розподілу для порівняння отриманих даних. Медіанним тестом, ранговим U-критерієм Манна–Уїтні користувались при ненормальному розподілі, T-критерій Вілкоксона використовували для множинного порівняння (у випадку дослідження залежних груп). Щоб оцінити рівень залежності показників користувались кореляційним аналізом за Пірсоном у випадку параметричного розподілу, при непараметричному розподілі використовували коефіцієнт рангової кореляції Спірмена. Статистичну та графічну обробку отриманих даних проводили за допомогою програми Statistica for Windows версії 8.0 (Stat Soft inc., США), Microsoft Excel 2007 (Microsoft, США).

Результати дослідження. Аналіз отриманих результатів вказує на те, що до лікування у хворих на НАСГ та ХОЗЛ показники окислотно-антиоксидантної системи були істотно розбалансовані (табл. 1). Так, вміст МА в еритроцитах (Ер) до лікування перевищував показник у ПЗО у 1,7 рази ($p < 0,05$), вміст у крові ІІЗ – у 2,2 рази ($p < 0,05$), вміст ДК – у 1,9 рази ($p < 0,05$), що свідчить про високу інтенсивність окислативного стресу та високу ймовірність пошкодження мембран гепатоцитів та інших клітин, у тому числі, епітелію бронхів та альвеолоцитів.

Таблиця 1 – Дані інтенсивності пероксидного окиснення ліпідів та стан чинників антиоксидантного захисту у хворих на неалкогольний стеатогепатит, ожиріння та ХОЗЛ у динаміці лікування (М ± m)

	Показники	Хворі на НАСГ, ожиріння та ХОЗЛ		
		Група К (n = 23)	Група О1 (n = 25)	Група О2 (n = 28)
ПЗО	МА ер., мкмоль/л	6,40 ± 0,05		
	ІПЗ, Е220/мл	2,95 ± 0,03		
	ДК, Е232/мл	1,53 ± 0,02		
	ГВ, ммоль/л	0,95 ± 0,03		
	Каталаза, ммольГВ/хв*гНв	15,05 ± 0,21		
До лікування	МА ер., мкмоль/л	10,94 ± 0,21 *	10,91 ± 0,19 *	10,88 ± 0,18 *
	ІПЗ, Е220/мл	6,50 ± 0,15 *	6,48 ± 0,16 *	6,49 ± 0,14 *
	ДК, Е232/мл	2,98 ± 0,04 *	2,99 ± 0,07 *	3,03 ± 0,05 *
	ГВ, ммоль/л	0,59 ± 0,01 *	0,58 ± 0,01 *	0,59 ± 0,01 *
	Каталаза, ммольГВ/хв*гНв	25,67 ± 0,24 *	25,71 ± 0,23 *	24,98 ± 0,27 *
Через 30 днів	МА ер., мкмоль/л	9,23 ± 0,25 */**	7,54 ± 0,21 */**/#	7,42 ± 0,23 */**/#
	ІПЗ, Е220/мл	5,38 ± 0,11 */**	4,73 ± 0,06 */**/#	4,52 ± 0,07 */**/#
	ДК, Е232/мл	2,85 ± 0,03 *	2,34 ± 0,04 */**/#	2,27 ± 0,03 */**/#
	ГВ, ммоль/л	0,68 ± 0,01 *	0,83 ± 0,01 */**/#	0,88 ± 0,01 */**/#
	Каталаза, ммольГВ/хв*гНв	21,71 ± 0,25 *	19,45 ± 0,23 */**/#	18,35 ± 0,22 */**/#

Примітки:

Група К (контрольна) – хворі на НАСГ, які отримували есенціалє Н;

група О1 (основна) – хворі на НАСГ, які отримували антраль.

група О2 – хворі на НАСГ, які отримували антраль і фітостатин.

* – різниця вірогідна порівняно з показником у практично здорових осіб ($p < 0,05$);

** – різниця вірогідна порівняно з показником до лікування ($p < 0,05$);

– різниця вірогідна порівняно з показником після лікування у хворих групи К ($p < 0,05$);

*** – різниця вірогідна порівняно з показником після лікування у хворих групи О1 ($p < 0,05$).

Дослідження вмісту в еритроцитах основного антиоксиданта та детоксиканта організму – глутатіону відновленого (ГВ) вказує на його істотний дефіцит у хворих на НАСГ, ожиріння із ХОЗЛ до лікування у 1,6 рази ($p < 0,05$). Водночас, активність каталази еритроцитів була підвищена у 1,7 рази у порівнянні з показником у ПЗО, що вказує на активацію ендогенних компенсаторних механізмів впливу щодо корекції оксидантно-антиоксидантного балансу із її істотним напруженням. Зазначені патогенетичні механізми прогресування НАСГ та ХОЗЛ потребують корекції, що ми і поставили собі за мету.

Суттєве зниження інтенсивності ПОЛ спостерігалось у хворих на НАСГ після проведеного курсу терапії, що містила Антраль (табл. 1). Встановлено більш значне вірогідне зменшення показників вмісту проміжних та кінцевих продуктів ПОЛ у сироватці крові хворих О2 та О1 груп на 30-й день лікування ($p < 0,05$) у порів-

нянні із цими показниками у К групі, що свідчить про протиоксидантний вплив Антралю та потенціювання його за допомогою фітостатину. Після отримуваної терапії вміст МА в Ер хворих О1 групи зменшився у 1,4 рази ($p < 0,05$) у порівнянні із показником до лікування та К групою (в 1,2 рази) ($p > 0,05$), максимально даний показник знизився у О2 групі (табл. 1) – в 1,5 рази ($p < 0,05$). Аналогічним чином змінювалися показники вмісту ІПЗ, ДК у крові хворих на НАСГ та ХОЗЛ (табл. 1). У хворих на НАСГ спостерігався максимальний вплив антралю щодо гальмування накопичення у крові проміжних продуктів ПОЛ, дослідження показників вмісту ІПЗ на 30 день лікування – у хворих групи О1 та О2 – знизилась 1,4 рази, проти 1,2 рази в групі контролю ($p < 0,05$). Вміст ДК в О1 та О2 групах на 30 день знизився вірогідно у 1,3 рази ($p < 0,05$), порівняно з К групою, де він знижу-

вався незначно ($p > 0,05$) із наявністю вірогідної статистичної різниці з К групою ($p < 0,05$).

Беручи до уваги отримані дані, які свідчать про вплив комплексної терапії у поєднанні з Антралем на систему АОЗ були виявлені наступні результати (табл. 1). У хворих на НАСГ із ХОЗЛ О1 та О2 груп після 30 днів терапії виявлено в плазмі крові інтенсивніше вірогідне зростання вмісту ГВ (відповідно у 1,4 та 1,5 рази ($p < 0,05$) порівняно із К групою (показник підвищився у 1,2 рази) ($p < 0,05$) (табл. 1). Слід також зазначити, що вміст ГВ у Ер нормалізувався лише у хворих О2 групи ($p > 0,05$).

При аналізі активності каталази на 30 день лікування встановлено вірогідні зміни як у К, так і у О1 та О2 групах порівняння, де було встановлено зниження показника відповідно у

1,2, 1,3 та 1,4 рази ($p < 0,05$), однак нормативних показників зазначені параметри не досягли, що вказує на доцільність продовження курсу лікування. Отже, наведені вище дані свідчать, що Антраль володіє істотним антиоксидантним ефектом, а фітостатин потенціює антиоксидантні ефекти Антралю, який, у свою чергу, перевищує за ефективністю препарат Ессенціале Н, оскільки у хворих, що отримували дану запропоновану терапію показники оксидантно-антиоксидантного гомеостазу у основній групі вірогідно перевищували показники після лікування у групі контролю. Даний терапевтичний підхід сприяє нормалізації інтенсивності процесів ПОЛ, відновленню оптимальної активності каталази та вмісту ГВ у крові хворих на НАСГ із супровідними ожирінням та ХОЗЛ.

Висновки

1. У хворих на неалкогольний стеатогепатит за коморбідності з ожирінням та ХОЗЛ встановлено значну інтенсивність оксидативного стресу зі зростанням вмісту в крові проміжних та кінцевих продуктів перексидного окиснення ліпідів (у 1,7–2,2 рази, $p < 0,05$) на тлі істотного дефіциту в крові природніх антиоксидантів та агентів детоксикації – відновленого глутатіону (у 1,6 рази, $p < 0,05$), що супроводжувалося компенсаторним напруженням активності каталази (зростання у 1,7 рази, $p < 0,05$).

2. Призначення вітчизняного гепатопротектора Антралю упродовж 30 днів призвело до

істотної корекції оксидантно-антиоксидантного гомеостазу у хворих на НАСГ із ожирінням та ХОЗЛ із вірогідним зниженням вмісту в крові малонового альдегіду, ізольованих подвійних зв'язків, дієнових кон'югатів ($p < 0,05$), вірогідним зростанням вмісту в еритроцитах відновленого глутатіону ($p < 0,05$).

3. Зареєстровано підвищення ефективності терапії НАСГ та ХОЗЛ Антралем внаслідок комбінованого призначення Фітостатину (поліконазолу) на стан чинників антиоксидантного захисту за наступними параметрами: підвищення вмісту в еритроцитах глутатіону ($p < 0,05$) та активності каталази ($p < 0,05$).

Перспективи подальших досліджень

Перспективою подальших досліджень у цьому напрямку є подальше вивчення впливу Антралю та Фітостатину на динаміку клінічних,

біохімічних синдромів НАСГ за коморбідності з ХОЗЛ за умови 60-, 90- та 120-денного призначення, а також дослідження віддалених наслідків проведеного курсу лікування.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Відомості про авторів

Хухліна Оксана Святославівна, док. мед. наук, професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, Буковинський державний медичний університет, Театральна пл., 2, м. Чернівці, Україна, 58002;

Гринюк Ольга Євгенівна, аспірант кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, Буковинський державний медичний університет, Театральна пл., 2, м. Чернівці, Україна, 58002;

Антонів Альона Андріївна, док. мед. наук, доцент кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, Буковинський державний медичний університет, Театральна пл., 2, м. Чернівці, Україна, 58002 (e-mail: antonivalona@ukr.net, моб. тел. +380992321861).

References (список літератури)

1. Khukhlina OS, Antoniv AA, Mandryk OIe, Hryniuk OIe. Nealkoholna zhyrova khvoroba pechinky ta komorbidni stany: osoblyvosti patohenezu, kliniky, diahnozyky, likuvannia: kol. monoh. [Non-alcoholic fatty liver disease and comorbid conditions: especially pathogenesis, clinical features, diagnosis, treatment]. *Chernivtsi*. 2018;58-61. ISBN 978-966-697-546-4. (in Ukrainian).
2. Anokhina AA. Nealkoholna zhyrova khvoroba pechinky yak multysystemne metabolitne zakhvoriuvannia: osoblyvosti profilaktyky ta likuvannia [Non-alcoholic fatty liver disease as a multisystem metabolic disease: features of prevention and treatment]. *Hepatolohiia*. 2018;7(3):35-40. (in Ukrainian).
3. Fadiienko HD, Kushnir IE, Chernova VM, et al. Nutryhenetychna kharakterystyka khvorykh z nealkoholnoiu zhyrovoiu khvoroboiu pechinky na tli metabolichnoho syndrome [Nutrigenetic characteristic of patients with non-alcoholic fatty liver disease against the background of metabolic syndrome]. *Suchasna gastroenterolohiia*. 2018;6 (104):7-13. (in Ukrainian).
4. Italian Association for the Study of the Liver. AISF position paper on nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): updates and future directions. *Dig Liver Dis* 2017; 49: 471–483. doi.org/10.3390/ijms20081948
5. Anstee QM, Targher G, Day CP Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2013. 10: 330–344. doi: 10.1038/nrgastro.2013.41.
6. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Am. J. Gastroenterol.* 2012. 107 (6): 811–826. doi: 10.1002/hep.25762.
7. Chacko KR, Reinus J. Extrahepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis*. 2016;20(2):387-401. doi: 10.1016/j.cld.2015.10.004.
8. Baltieri L, Chaim EA, Chaim FDM, et al. Correlation between nonalcoholic fatty liver disease features and levels of adipokines and inflammatory cytokines among morbidly obese individuals. *Arq Gastroenterol.* 2018;55(3):247-251. doi: 10.1590/S0004-2803.201800000-62.
9. Viglino D, Jullian-Desayes I, Minoves M, et al.: Nonalcoholic fatty liver disease in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2017; 49(6): pii: 1601923. doi: 10.1183/13993003.01923-2016.
10. Jung DH, Shim JY, Lee HR, et al. Relationship between non-alcoholic fatty liver disease and pulmonary function. *Intern Med J* 2012; 42: 541–546. doi: 10.1111/j.1445-5994.2011.02644.x.
11. Babak OJa, Fadeenko GD, Kolesnikova EV. Opyt primenenija preparata antral' v sostave kompleksnoj terapii nealkogol'noj zhirovoj bolezni pecheni [The experience of using the drug Antral as part of the complex treatment of non-alcoholic fatty liver disease]. *Zdorov'ja Ukraini. Temat. nomer: Gastroenterologija. Gepatologija. Koloproktologija*. 2010; 1:26–27. (in Russian).
12. Zvjaginceva TD. Primenenie preparata Antral' v lechenii nealkogol'nogo steatogepatita: nastojashhee i budushhee [The use of the drug Antral in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: present and future]. *Medichna gazeta «Zdorov'ja Ukraini XXI storichchja»*. 2015;1(2):68–69. (in Russian).
13. Kuzminov BP, Matysik SI, Zazuliak TS, Mykytchak TI. Otsinka hostroi toksychnosti hepatoprotektora antraliu na alternatyvnykh test-systemakh [Evaluation of acute toxicity of hepatoprotector antral on alternative test systems]. *Environment & health*. 2016; 2: 43-46. (in Ukrainian).
14. Sukhpreet Singh, Natalia A Osna, Kusum K Kharbanda. Treatment options for alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease: A review. *World journal of gastroenterology*. 2018; 23(36): 6549-6570. doi: 10.3748/wjg.v23.i36.6549
15. Serhienko OO, Serhienko VO, Hotsko ME. ta in. Porivnialnyi analiz efektyvnosti polikozanolu ta symvastatynu v korektsii

porushen lipidnoho obminu, parametriv insulinovoi rezystentnosti u khvorykh na tsukrovyi diabet 2-ho typu z dyslipidemiieiu [Comparative analysis of the effectiveness of polycosanol and simvastatin in the correction of lipid metabolism disorders, insulin resistance parameters in patients with type 2 diabetes mellitus with dyslipidemia.].

Klinichna endokrynolohiia ta endokrynna khirurgiia. 2013; 2 (43):21—29. (in Ukrainian).

(received 16.03.2020, published online 29.06.2020)

(одержано 16.03.2020, опубліковано 29.06.2020)