

УДК:611-018.54:616.24-002+616.36-003.826

© Торопчин В.І., Ткачук З.Ю., 2011

ВПЛИВ КОМБІНАЦІЇ ЕНЕРЛІВУ ТА НУКЛЕКСА НА ПОКАЗНИКИ СИСТЕМИ ГЛУТАТІОНУ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ НА ТЛІ СИНДРОМУ ХРОНІЧНОЇ ВТОМИ

Торопчин В.І., Ткачук З.Ю.

ДЗ «Луганський державний медичний університет»; Інститут молекулярної біології і генетики НАНУ

Торопчин В.І., Ткачук З.Ю. Вплив комбінації енерліву та нуклекса на показники системи глутатіону у хворих на неалкогольний стеатогепатит на тлі синдрому хронічної втоми // Український морфологічний альманах. – 2011. – Том 9, № 2. – С. 95-99.

Вивчений стан показників системи глутатіону (СГ) у хворих на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) на тлі синдрому хронічної втоми (СХВ) при застосуванні комбінації енерліву та нуклекса. До початку лікування виявлено зниження вмісту відновленого глутатіону (ВГ) на тлі підвищення рівня окисленого глутатіону (ОГ) у сироватці крові хворих на НАСГ на тлі СХВ, та зменшення коефіцієнта ВГ/ОГ. Застосування комбінації енерліву та нуклекса сприяє нормалізації вивчених показників СГ, що свідчить про патогенетичну обґрунтованість використання вказаної комбінації препаратів у лікуванні хворих на НАСГ на тлі СХВ.

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит, синдром хронічної втоми, енерлів, нуклекс, система глутатіону, лікування.

Торопчин В.І., Ткачук З.Ю. Влияние комбинации энэрлива и нуклекса на показатели системы глутатиона у больных неалкогольным стеатогепатитом на фоне синдрома хронической усталости // Украинский морфологический альманах. – 2011. – Том 9, № 2. – С. 95-99.

Изучены показатели системы глутатиона (СГ) у больных неалкогольным стеатогепатитом на фоне синдрома хронической усталости (СХУ) при применении комбинации энэрлива и нуклекса. До начала лечения выявлено снижение содержания восстановленного глутатиона (ВГ) на фоне повышения уровня окисленного глутатиона в сыворотке крови больных НАСГ на фоне СХУ, и уменьшение коэффициента ВГ/ОГ. Установлено, что применение комбинации энэрлива и нуклекса способствует нормализации показателей СГ, что свидетельствует о патогенетической обоснованности применения указанной комбинации препаратов в лечении больных НАСГ на фоне СХВ.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, синдром хронической усталости, энэрлив, нуклекс, система глутатиона, лечение.

Toropchin V.I., Tkachuk Z.Yu. Influence of enerliv and nuclex combination on the parameters of glutathion system at the patients with non-alcoholic steatohepatitis on background of chronic fatigue syndrome // Украинский морфологический альманах. – 2011. – Том 9, № 2. – С. 95=99.

Influence of enerliv and nuclex combination on parameters of the glutathion system (GS) at the patients with non-alcoholic steatohepatitis (HASH) on background of a chronic fatigue syndrome (CFS) are investigated. It was detected before treatment a decrease of recovered glutathion (RG) on background of increase of oxidated glutathion (OG) at serum at the patients with NASH on a background CFS and decrease of RG/OG coefficient. It is established that using of enerliv and nuclex combination provided normalization of SG parameters that witnessed about pathogenetic bases of enerliv and nuclex combination at the patients with NASH on background of CFS.

Key words: non-alcoholic steatohepatitis, chronic fatigue syndrome, glutathion system, enerliv, nuclex, treatment.

Вступ. За останні десятиріччя все більшу розповсюдженість в Україні та інших країнах світу набувають сполучені хронічні патологічні стани, в тому числі захворювання гастроентерологічного та гепатологічного профілю [25], зокрема відзначається підвищений рівень захворюваності на хронічні дифузні захворювання печінки (ХДЗП), та, поперед усього, на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) [2, 6, 7]. Встановлено, що в умовах великих промислових регіонів, зокрема Донбасу, з високим рівнем забруднення довкілля ксенобіотиками, суттєво підвищена захворюваність на ХДЗП, в тому числі стеатогепатити [15]. Відомо, що в патогенезі хронічних уражень печінки значну роль мають також медикаментозні препарати при їхньому тривалому вживанні, засоби побутової хімії, консерванти та барвники, які входять до складу їжі [2, 18, 29, 30]. За останні роки детально вивчалися патофізіологічні та молекулярні механізми розвитку НАСГ [24, 28].

Клінічний досвід показує, що ХДЗП нерідко поєднується з синдромом хронічної втоми (СХВ), патогенез якого тісно зв'язаний з порушеннями імунного та метаболічного гомеостазу, та суттєво обтяжує клінічний перебіг хронічних захворювань

печінки [3, 19, 26]. Коморбідна патологія у вигляді НАСГ на тлі СХВ має тенденцію до тривалого перебігу з частими загостреннями та нерідко формуванням резистентності до традиційних методів лікування, що слід розглядати як свідчення істотного послаблення захисних систем організму, перш за все імунної системи [26]. Відомо, що імунний статус організму тісно пов'язаний з метаболічними процесами, зокрема співвідношенням активності ліпопероксидації та функціональним станом системи антиоксидантного захисту (АОЗ) [4, 16]. При цьому система глутатіона (СГ) є однією з найбільш важливих складових загальної системи АОЗ [9, 11]. Як було показано у наших попередніх роботах, у хворих на НАСГ на тлі СХВ мають місце порушення показників СГ [20], що потребує розробки раціональних підходів до корекції стану редокс-системи глутатіону при лікуванні пацієнтів з даною коморбідною патологією.

При розробці раціональних підходів до лікування хворих на НАСГ, сполучений з СХВ, нашу увагу привернула можливість використання в комплексі терапевтичних засобів комбінації метаболічно активного препарату енерліву та імуноактивного препарату нуклексу. Раніше нами вже була

досліджена ефективність комбінації сучасного препарату есенціальних фосфоліпідів (ЕФЛ) енерліву та імуноактивного засобу нуклексу при даній коморбідній патології. Зокрема було встановлено, що при застосуванні комбінації енерліву та нуклексу у пацієнтів з НАСГ на тлі СХВ в ході лікування в патогенетичному плані була досягнута практично повна нормалізація рівня циркулюючих комплексів та їх молекулярного складу у сироватці крові [22], а також відмічено зниження до верхньої межі норми показників перекисного окислення ліпідів [21]. Виходячи з цих даних, ми вважали доцільним провести дослідження щодо можливого позитивного впливу комбінації енерліву та нуклексу на стан системи АОЗ, та, попереду цього, на показники СГ.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами: робота виконувалася у зв'язку з реалізацією комплексної науково-дослідницької роботи (НДР) основного плану Луганського державного медичного університету і являє собою фрагмент теми НДР «Хронічні невірусні захворювання печінки (стеатоз, неалкогольний стеатогепатит), пов'язані з синдромом хронічної втоми: патогенез, клініка, лікування, медична реабілітація» (№ держреєстрації 0110U009463).

Мета роботи – оцінка впливу комбінації сучасного препарату ЕФЛ енерліву та засобу з нуклеїнових кислот нуклексу на показники СГ у хворих на НАСГ на тлі СХВ.

Матеріали та методи дослідження. Було обстежено 78 хворих діагнозом НАСГ, сполучений з СХВ, у віці від 23 до 50 років, з них було 32 чоловіка (41,0%), 46 жінок (59,0%). Для реалізації мети роботи обстежені пацієнти були розподілені на дві групи – основну (40 особи) та групу зіставлення (38 хворих), які були рандомізовані за віком, статтю, тяжкістю перебігу НАСГ та стадією СХВ. Всі обстежені хворі постійно проживали в умовах великого промислового регіону Донбасу з високим рівнем забруднення навколишнього середовища, що негативно впливало на стан їхнього здоров'я [15].

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 (ультразвукове дослідження органів черевної порожнини) обстеження, з обов'язковим урахуванням даних загальноприйнятих біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки [17]. Для виключення вірусного ураження печінки було проведено дослідження сироватки крові обстежених на маркери вірусних гепатитів (ВГ) – ВГВ, ВГС та ВГД за допомогою методу ІФА. При наявності маркерів ВГ у крові ці хворі були виключені з подальшого дослідження. З роботи були виключені також особи, які за даними анамнезу зловживали алкогольними напоями і знаходилися на обліку у лікаря-нарколога, або мали досвід введення наркотичних речовин. Наявність СХВ було

діагностовано на підставі стандартних критеріїв [26].

Всі обстежені хворі на НАСГ, сполучений з СХВ, отримували загальноприйняте лікування у відповідності до Стандартизованих протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Гастроентерологія» (Наказ МОЗ України № 271 від 13.06.2005 р.) [17]. Хворі на НАСГ, сполучений з СХВ, включала дієтичне харчування та медикаментозне лікування, а саме призначення гепатопротекторів рослинного походження (карсілу або сілібору), полівітамінів [1, 12, 18]. Крім того, хворі основної групи додатково отримували нуклекс по 500 мг 3 рази на день протягом 20-25 діб поспіль, енерлів по 2 капсули 3 рази на добу до вживання їжі протягом 20-30 діб поспіль.

Енерлів – препарат, основними складовими якого є ЕФЛ, що отримують з сої посівної (код АТС А05В А50). Знежирені і збагачені соєві фосфоліпіди володіють гепатопротекторною і холестеринорознижувальною дією, а також мають здатність гальмувати жирове переродження печінки і розвиток сполучної тканини в печінковій паренхімі [5]. Вважають, що принципом дії ЕФЛ є прискорення відновлення клітин печінки, стабілізація клітинних мембран, гальмування окислення ліпідів в пероксидні сполуки і пригнічення синтезу колагену. Препарати ЕФЛ є мембранотропними засобами, причому в механізмі їх гепатопротекторних властивостей важлива роль належить замисленню ефекту [8]. Грунтуючись на численних експериментальних даних, що підсумовують результати застосування ЕФЛ при хронічній патології печінки, спектр активності ЕФЛ можна представити в наступному вигляді: відновлення цілості мембран гепатоцитів, активізація мембранних фосфоліпідозалежних ферментів, підвищення детоксикаційного екскреторного потенціалу, антифібротичні ефекти, поліпшення метаболізму ліпідів в ході синтезу ліпопротеїнів в печінці, та відновлення нормального функціонального стану біомембран [5]. Показаннями для призначення препаратів ЕФЛ є пошкодження печінки, викликані різноманітними речовинами (при алкогольному стеатозі в тому числі); токсиконутритивні порушення печінки, в результаті неправильного харчування; хронічні гепатити; легкі форми гіперхолестеринемії, якщо лише дієта та інші немедикаментозні заходи не дають достатнього ефекту [5, 8].

Нуклекс – сучасний імуноактивний препарат з дріжджової РНК [14]. Основними фармакологічними ефектами препарату є стимуляція процесів клітинного метаболізму, посилення біосинтезу ендогенних нуклеїнових кислот, специфічних ферментів і протеїнів, посилення мітотичної активності клітин кісткового мозку, пришвидшення процесів регенерації, підвищення енергозабезпечення клітин шляхом стимуляції синтезу макроергічних сполук, таких як АТФ [5]. Для виробництва нуклексу використовується субстанція гомогенної дріжджової РНК, яка має молекулярну вагу 7000 D та складається з 23-25 нуклео-

тидів, що характерно для мікроРНК [14]. За рахунок зміни просторової структури РНК субстанції, поліпшено вже відомі її функціональні ознаки, що надало препарату нових властивостей. Вона стимулює міграцію стовбурових клітин кісткового мозку, володіє протизапальною дією, нормалізує NO-синтезну активність тощо [14]. В цілому активність нуклеусу пов'язана з імунокорегуючою дією препаратів нуклеїнових кислот [5].

Загальноприйняті лабораторні методи дослідження включали клінічний аналіз крові і сечі, вивчення вмісту глюкози у крові. Для оцінки функціонального стану печінки вивчалися біохімічні показники з використанням уніфікованих методів [23], які включали визначення у крові рівня загального білірубину і його фракцій (прямої та непрямої), активності сироваткових амінотрансфераз – АлАТ і АсАТ; вмісту холестерину та альбуміну у сироватці крові, активності екскреторних ферментів – лужної фосфатази (ЛФ) та гамаглутаміл-транспептидази (ГГТП); показника тимолової проби. Для реалізації мети дослідження додатково у всіх обстежених хворих для характеристики СГ аналізували вміст відновленого глутатіону (ВГ) і окисленого глутатіону (ОГ) у сироватці крові з підрахуванням коефіцієнту ВГ/ОГ [10].

Клініко-біохімічні та дослідження показників СГ у сироватці крові хворих на НАСГ на тлі СХВ, проводилися в динаміці. Перше обстеження здійснене, як правило, в період загострення НАСГ на тлі СХВ (до початку лікування), друге – після досягнення клініко-біохімічної ремісії, тобто після завершення основного курсу терапії, що проводилася, а саме на 18-21 день з початку лікування.

Статистичну обробку результатів здійснювали

Таблиця 1. Показники системи глутатіону у обстежених хворих на НАСГ на тлі СХВ до початку лікування (M±m)

Показники СГ	Норма	Групи хворих		P
		основна (n=40)	зіставлення (n=38)	
ВГ, ммоль/л	1,0±0,07	0,55±0,05**	0,58±0,03**	>0,05
ОГ, ммоль/л	0,16±0,02	0,59±0,04***	0,57±0,03***	>0,1
ВГ/ОГ	6,25±0,08	0,93±0,05***	1,02±0,02***	>0,05

Примітки: в табл. 1 та 2 достовірність відмінності по відношенню до показника норми: * - при P<0,05, ** - при P<0,01, *** - при P<0,001, стовпчик P – вірогідність розбіжностей до початку та після завершення лікування.

З таблиці видно, що рівень ВГ, який підтримує високу активність тіоловмісних ферментів та чинить стабілізуючий вплив на вміст високореакційних SH груп у мембранах еритроцитів [9], у крові хворих на НАСГ на тлі СХВ до початку лікування, був зниженим в середньому в 1,81 рази та дорівнював (0,55±0,05) ммоль/л у пацієнтів основної групи та у хворих групи зіставлення - в 1,72 рази і становив (0,58±0,03) ммоль/л (P<0,01). Одночасно концентрація ОГ у хворих основної групи була вище норми в середньому в 3,68 рази та складала (0,59±0,04) ммоль/л, а у пацієнтів групи зіставлення - в 3,56 рази при нормі (0,16±0,02) ммоль/л; і дорівнювала (0,57±0,03) ммоль/л (P<0,001). В результаті цих зсувів співвідношення ВГ/ОГ становило у хворих основної групи (0,93±0,05), що було в 6,7 рази менш норми, а у хворих групи зіставлення - (1,02±0,02), що було в

на персокомп'ютері AMD Athlon 2000+ MHz методом одно- і багатофакторного дисперсійного аналізу (пакети ліцензійних програм Microsoft Office 2003, Stadia 6.1/prof та Statistica 5.5), при цьому враховували основні принципи застосування статистичних методів при проведенні клінічних випробувань лікарських препаратів [27].

Отримані результати та їх обговорення. На момент початку лікування більшість обстежених нами хворих на НАСГ на тлі СХВ скаржилися на наявність тяжкості у правому підребер'ї, постійне відчуття стомлюваності, яке спостерігалось у всіх обстежених і не зникало після відпочинку; загальна слабкість і виражене нездужання наголошувалися у переважній більшості обстежених. Характерною була також наявність підвищеної дратівливості, вираженої емоційної лабільності, зниження апетиту, тупого дифузного болю в м'язах і в суглобах (міалгії і артралгії), які посилювалися після фізичного навантаження. Нерідко мав місце періодично виникаючий субфебрилітет, переважно у вечірню пору. При клінічному обстеженні виявлялося збільшення і чутливість або помірна болісність задньощийних лімфовузлів (симптом Дранніка-Фролова). За даними сонографічного дослідження органів черевної порожнини встановлена наявність збільшення розмірів печінки, підвищення її ехоцильності та інші зміни, які в цілому були характерні для наявності стеатозу цього органу.

При проведенні спеціального біохімічного обстеження до початку лікування в обох групах хворих були встановлені однотипові зміни показників СГ (табл. 1).

середньому в 6,1 рази нижче показника норми (6,25±0,02), P<0,001.

Отже, встановлено, що у хворих на НАСГ на тлі СХВ, до початку проведення лікування має місце дисбаланс у СГ, ймовірно пов'язаний зі збільшенням споживання ВГ під час нейтралізації вільних радикалів, які утворюються внаслідок активної процесів ліпопероксидації [16]. Оскільки показники СГ досить чітко характеризують функціональний стан АОЗ у цілому [11], отримані дані дозволяють вважати, що у хворих на НАСГ на тлі СХВ, мають місце суттєві розлади з боку АОЗ. Відомо, що пригнічення функціонального стану АОЗ має суттєве значення в патогенезі хронічних уражень печінки [16, 24]. Зниження функціональної активності СГ, ймовірно, може сприяти розвитку чергового загострення НАСГ на тлі СХВ та внаслідок цього, прогресування

хронічної хвороби печінки. Тому можна вважати доцільним включення до комплексу лікування хворих на НАСГ на тлі СХВ, сучасних метаболічно активних препаратів, які спроможні нормалізувати активність СГ.

При повторному біохімічному обстеженні

Таблиця 2. Показники системи глутатіону у хворих на НАСГ на тлі СХВ після завершення лікування ($M \pm m$)

Показники СГ	Норма	Групи хворих		P
		основна (n=40)	зіставлення (n=38)	
ВГ, ммоль/л	1,0±0,07	0,99±0,03/1,8	0,65±0,04*	>0,05
ОГ, ммоль/л	0,16±0,02	0,17±0,03/3,47	0,32±0,03***	>0,1
ВГ/ОГ	6,25±0,08	5,82±0,02/6,23	2,03±0,05***	>0,05

Так, у хворих основної групи рівень ВГ збільшився у порівнянні з першопочатковим в середньому в 1,8 рази та складав на момент завершення терапії (0,99±0,03) ммоль/л, вміст ОГ знизився в ході терапії в 3,47 рази і дорівнював (0,17±0,03) ммоль/л, коефіцієнт ВГ/ОГ у пацієнтів основної групи складав 5,82±0,02, що було в 6,23 вище першопочаткового значення. З таблиці 2 видно, що в після завершення курсу лікування хворих на НАСГ на тлі СХВ із застосуванням загальноприйнятих засобів концентрація ВГ у сироватці крові збільшилася в середньому в 1,4 рази відносно початкового рівня ($P < 0,05$), але залишалася все ж таки 1,22 рази нижче за норму ($P < 0,05$). Водночас вміст ОГ у сироватці крові хворих групи зіставлення знизився більш суттєво – в середньому в 1,78 рази ($P < 0,001$), але залишився в 2 рази вищим за норму ($P < 0,05$). Виходячи з цих змін рівня ВГ та ОГ цього, коефіцієнт ВГ/ОГ у обстежених хворих групи зіставлення на момент завершення терапії збільшився в середньому в 2 рази відносно вихідного рівня, залишаючись суттєво нижчим за норму, а саме в 2,44 рази.

В клінічному плані на момент завершення лікування у 33 осіб (86,8%) групи зіставлення мали місце залишкові явища загострення НАСГ, сполученого з СХВ, у вигляді збереження астеничного або астено-невротичного синдрому, наявності дискомфорту у правому підребер'ї, помірної гепатомегалії, що потребує проведення в них у подальшому заходів медичної реабілітації.

Виходячи з отриманих даних, можна вважати, що застосування комбінації нуклексу та енерліву додатково до загальноприйнятих засобів у лікуванні хворих на НАСГ, сполучений з СХВ, забезпечує подолання патогенетичних зсувів в метаболічному гомеостазі цих пацієнтів. Отримані дані свідчать, що використання комбінації нуклексу та енерліву у комплексній терапії хворих на НАСГ, сполучений з СХВ патогенетично обґрунтовано, доцільно та клінічно перспективно.

Висновки:

1. До початку лікування хворі на НАСГ на тлі СХВ з'являли скарги на наявність тяжкості у правому підребер'ї, постійне відчуття стомованості, загальну слабкість, виражене нездужання, підвищену дратівливість, емоційну лабільність, зниження апетиту, тупого дифузного болю в м'язах і в суглобах, які посилювалися після фізичного навантаження, періодично виникаючий субфебрилі-

після завершення курсу терапії було встановлено, що у пацієнтів основної групи вивчені показники практично наблизилися до норми, а у хворих групи зіставлення, що отримували лише загальноприйняте лікування, спостерігалася лише помірна позитивна динаміка з боку показників СГ (табл. 2).

тет, переважно у вечірню пору. При клінічному обстеженні виявлялося збільшення і чутливість або помірна болісність задньошпийних лімфовузлів (симптом Дранніка-Фролова). За даними сонографічного дослідження органів черевної порожнини встановлена наявність збільшення розмірів печінки, підвищення її ехоциальності та інші зміни, які в цілому були характерні для наявності стеатозу цього органу.

2. До початку проведення лікування у хворих на НАСГ на тлі СХВ виявлено суттєвий дисбаланс з боку показників СГ, а саме рівень ВГ у сироватці крові у пацієнтів основної групи був зниженим в середньому в 1,81 рази, у хворих групи зіставлення – в 1,72 рази; концентрація ОГ у хворих основної групи була вище норми в середньому в 3,68 рази, а у пацієнтів групи зіставлення – в 3,56 рази; в результаті цих зсувів співвідношення ВГ/ОГ становило у хворих основної групи (0,93±0,05), що було в 6,7 рази менш норми, а у хворих групи зіставлення – (1,02±0,02), що було в середньому в 6,1 рази нижче показника норми (6,25±0,02), $P < 0,001$.

3. Використання комбінації препарату ЕФЛ енерліву та імуноактивного засобу нуклексу у комплексі лікування хворих на НАСГ на тлі СХВ сприяє нормалізації вивчених показників редокс-системи глутатіону. Так, рівень ВГ збільшився у порівнянні з вихідним у середньому в 1,8 рази та складав на момент завершення терапії (0,99±0,03) ммоль/л, вміст ОГ, навпаки, знизився в ході терапії в 3,47 рази і дорівнював (0,17±0,03) ммоль/л, коефіцієнт ВГ/ОГ підвищився у динаміці лікування в середньому в 6,23 рази та складав 5,82±0,02, що вірогідно від норми не відрізнялося.

4. Застосування лише загальноприйнятих засобів лікування не забезпечило повної нормалізації вивчених показників СГ – рівень ВГ залишився нижче норми в 1,4 рази, концентрація ОГ була в 2,1 рази вище норми, коефіцієнт ВГ/ОГ залишався нижче відповідного показника норми в середньому в 2,44 рази. Отже, використання загальноприйнятої терапії не сприяє відновленню функціонального стану СГ у хворих на НАСГ на тлі СХВ.

5. Виходячи з отриманих даних, можна вважати патогенетично обґрунтованим включення до комплексу лікування хворих на НАСГ на тлі СХВ комбінації енерліву та нуклекса, що сприяють нормалізації вивчених показників СГ, та метаболічного гомеостазу в цілому.

6. Перспективою подальшої роботи є про-

довження досліджень патогенетичних механізмів НАСГ на тлі СХВ, та пошук раціональних методів лікування цієї коморбідної патології.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Анохіна Г.А. Дієтична та медикаментозна терапія неалкогольного стеатогепатиту / Г.А.Анохіна, В.В.Харченко, С.В.Бойко // Здоровье Украины. – 2009. - № 6/1. – С. 55-56.
2. Бабак О.Я. Причины и метаболические последствия неалкогольной жировой болезни печени / О.Я. Бабак // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – № 4 (54). – С. 8-16.
3. Волошин О.І. Синдром хронічної втоми: діагностичні та фітотерапевтичні лікувально-профілактичні аспекти / О.І. Волошин, О.В. Пішак, В.Л. Васюк // Фітотерапія. – 2005. – № 1. – С. 3 – 10.
4. Воробьёв Л. Метаболический алгоритм профилактики иммунной недостаточности / Л. Воробьёв, С. Черняховский // Иммунология та алергологія. – 2006. - № 2. – С. 136-137.
5. Звягинцева Т.Д. Эссенциальные фосфолипиды в гастроэнтерологии / Т.Д. Звягинцева, А.И. Чернобай, А.В. Дергачева // Сучасна гастроентерологія. – 2004. – № 2 (16). – С. 51 – 56.
6. Земсков А.М. Иммунокорректирующие нуклеиновые препараты и их клиническое применение / А.М. Земсков, В.Г. Передерий, В.М. Земсков. - Київ: Здоров'я, 1994. - 232 с.
7. Иванова Л.Н. Патология пищеварительной системы в условиях экологического прессинга / Л.Н. Иванова. – Луганск: изд-во ЛГМУ, 2000. – 170 с.
8. Козачок М.М. Роль та місце есенціальних фосфоліпідів у лікуванні хронічних дифузних хвороб печінки / М.М. Козачок, Г.В. Осьодло, Т.В. Куц // Сучасна гастроентерологія. – 2006. - № 4 (30). – С. 95 - 101.
9. Мазо В.К. Глутатион как компонент антиоксидантной системы желудочно-кишечного тракта / В.К. Мазо // Росс. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1999. – № 1. – С. 47 – 53.
10. Мальцев Г.Ю. Методы определения содержания глутатиона и активности глутатионпероксидазы в эритроцитах / Г.Ю. Мальцев, Н.В. Тышко // Гигиена и санитария. – 2002. – № 2. – С. 69-72.
11. Менципен И.Ф. Окисление и восстановление глутатиона / И.Ф. Менципен, И.В. Петров // Укр. биохимический журн. – 1983. – Т. 55, № 4. – С. 571 – 573.
12. Неалкогольний стеатогепатит: лікування з урахуванням патофізіології / А.С. Свінцицький, Г.А. Соловйова, К.Л. Кваченюк, Н.С. Долгая // Сучасна гастроентерологія. - 2008. - № 4 (42). - С. 38-43.
13. Неццерет О.П. Вплив препарату нуклекс на кровообіг та його адренергічну і холінергічну регуляцію / О.П. Неццерет, З.Ю. Ткачук, О.О.Мойсенко // Фізіологічний журнал. – 2009. - Т. 25, № 6. – С. 20-29.
14. Нуклекс: інструкція для медичного застосування препарату / Затверджена 01.09.2010 р. Наказом МОЗ України № 752.
15. Особенности влияния загрязнения окружающей среды на здоровье населения промышленных городов Донецкого района / И.С. Киреева, И.Г. Чудова, В.П. Ермоленко, С.М. Могильный // Довкілля та здоров'я. – 1997. – № 3. – С. 33-35.
16. Скворцов В.В. Пероксидация липидов и антиоксидантная система в гепатологии / В.В. Скворцов // Гепатология. – 2003. – № 3. – С. 7 – 13
17. 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.
18. Степанов Ю.М. Современные взгляды на патогенез, диагностику и лечение неалкогольного стеатогепатита / Степанов Ю.М., Филиппова Ф.Ю. // Сучасна гастроентерологія. – 2008. - № 3. – С. 18-24.
19. Степанов Ю.М. Клинические особенности течения неалкогольного стеатогепатита в зависимости от сопутствующих заболеваний / Ю.М. Степанов, А.Ю. Филиппова // Сучасна гастроентерол. – 2006. – № 3 (29). – С. 4 – 7.
20. Торопчин В.І. Показники системи глутатиону у хворих на неалкогольний стеатогепатит на тлі синдрому хронічної втоми // Український морфологічний альманах. - 2010. - Том 8, № 4. – С. 115-117.
21. Торопчин В.І. Вплив комбінації енерліву та нуклекса на показники перекисного окислення ліпідів у хворих на неалкогольний стеатогепатит, сполучений з синдромом хронічної втоми / В.І. Торопчин // Український морфологічний альманах. - 2011. - Том 9, № 1. – С. 112-114.
22. Торопчин В.І. Концентрація циркулюючих імунних комплексів та їх молекулярний склад у хворих на неалкогольний стеатогепатит, сполучений з синдромом хронічної втоми при застосуванні комбінації нуклекса та енерліву / В.І. Торопчин, З.Ю. Ткачук // Український медичний альманах. – 2011. – Т. 14, № 3. – С. 162-167.
23. Унифицированные биохимические методы обследования больных: методич. рекомендации // под. ред. Л.А. Громашевской. – Киев: МЗ Украины, 1990. – 64 с.
24. Фролов В.М. Эпидемиологические и клинико-цитогенетические аспекты синдромов повышенной утомляемости и хронической усталости / В.М. Фролов, Г.Н. Дранник, И.Р. Барняк // Архив психиатрии. – 1998. – № 1 (16). – С. 46 – 62.
25. Фадеенко Г.Д. Патологические и молекулярные механизмы развития стеатоза и стеатогепатита / Г.Д. Фадеенко, Н.А. Кравченко, С.В. Виноградова // Сучасна гастроентерологія. – 2005. – № 3 (23). – С. 88 – 95.
26. Філіппов Ю.О. Основні показники гастроентерологічної захворюваності в Україні / Ю.О. Філіппов, І.Ю. Скірда, Л.М. Петручок // Гастроентерологія: міжвід. зб. – Дніпропетровськ, 2006. – Вип. 37. – С. 3 – 9.
27. Юнкеров В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев. – [2-е изд., доп.]. – СПб.: ВМедА, 2005. – 292 с.
28. Adams L.A. Nonalcoholic fatty liver disease / L.A. Adams, P. Angulo, D. Lu, K. Undor. – 2005. – Vol. 172. – P. 899 – 905.
29. Brunt E.M. Non-alcoholic steatohepatitis definition and pathology / E.M. Brunt // Sem. Liv. Dis. – 2001. – Vol. 21. – P. 3-16.
30. Chitturi S. Etiopathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis / S. Chitturi, G. Farrell // Seminars in Liver Disease. – 2001. – Vol. 21(1). – P. 27-41.

Надійшла 11.12.2010 р.
Рецензент: проф. В.І.Лузін