

Стан перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту у пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки та супутнім гіпотиреозом

С.В. Фейса

Ужгородський національний університет; e-mail: snizhana.feysa@uzhnu.edu.ua

Мета роботи – дослідити напруженість перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та антиоксидантного захисту (АОЗ) у коморбідних пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП) на фоні порушення вуглеводного обміну (цукровий діабет, переддіабет), у тому числі при поєднанні із супутнім гіпотиреозом, для обґрунтування доцільності призначення антиоксидантів. Обстежено 117 хворих та 20 здорових осіб (контрольна група). Напруженість ПОЛ оцінювали за вмістом малонового діальдегіду (МДА) у плазмі, стан АОЗ – за активністю каталази та супероксиддисмутази (СОД) в еритроцитах венозної крові. Виявлено, що у хворих на НАЖХП достовірно підвищувалася напруженість ПОЛ при незначних змінах АОЗ: активність каталази та СОД в еритроцитах, маючи тенденцію до зниження, не відрізнялася від відповідних показників у здорових осіб. За наявності у пацієнтів із НАЖХП коморбідної патології процеси ПОЛ значно напруженіші, ніж при НАЖХП без супутніх захворювань. У хворих із неалкогольним стеатогепатитом у складі метаболічного синдрому інтенсивність ПОЛ підвищується із зростанням активності стеатогепатиту. У таких пацієнтів напруженість АОЗ вища при м'якій активності гепатиту і знижується при її наростанні, що свідчить про виснаження антиоксидантних резервів організму при посиленні запальних явищ у печінці.

Ключові слова: перекисне окиснення ліпідів; антиоксидантна система; неалкогольна жирова хвороба печінки; діабет; субклінічний гіпотиреоз.

ВСТУП

В умовах фізіологічної норми реакції перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) в організмі беруть участь у нормальних метаболічних процесах і регуляції функцій клітин [1]. Гальмуванням або прискоренням ПОЛ можна змінити склад клітинних мембран, їх структурну організацію і функціональну активність [1,2]. Продукти ПОЛ порушують осмотичну резистентність і електричний потенціал мембран, розривають нуклеїнові кислоти, денатурують білки, пошкоджують амінокислоти, сприяють деградації макромолекул сполучної тканини [3,4]. Дисбаланс між ПОЛ і системою антиоксидантного захисту (АОЗ) зумовлює лавиноподібну реакцію

переокиснення, яка призводить до загибелі клітин – цитолізу [4]. На швидкість ПОЛ впливають активність ліпідів, міцність ліпід-ліпідних і білок-ліпідних взаємодій [1,2,4-7]. Протягом останньої чверті століття активно вивчається роль АОЗ у розвитку хронічних захворювань, пов'язаних із активацією ПОЛ [2,5,8], в тому числі поєднаної патології [1,2,9]. З'ясування ролі ПОЛ у патогенезі дасть можливість обґрунтувати доцільність використання антиоксидантів у комплексному лікуванні коморбідних станів [2].

Типовим прикладом коморбідності є неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), яка здебільшого проходить на фоні ожиріння, дисліпідемії, порушення вуглеводного обміну (цукровий діабет 2-го типу (ЦД-

© С.В. Фейса

2Т), переддіабет) чи у складі метаболічного синдрому (МС). При ожирінні збільшується надходження у печінку вільних жирних кислот [10], розвивається оксидативний стрес, який супроводжує трансформацію стеатозу в стеатогепатит [3]. Факторами, що провокують загибель гепатоцитів і розвиток фіброзу, є ПОЛ та секреція цитокінів [9,10]. Згідно з теорією «двох ударів» [3,10], НАЖХП починається зі стеатозу печінки, а потім внаслідок активації ПОЛ, переходить у неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) [11]. Швидкість переходу залежить від напруженості АОЗ [3]. Процеси ПОЛ у плазмі крові та еритроцитах при захворюваннях печінки корелюють із такими в самому органі, їх зміни при хронічних хворобах відображаються підвищеним вмістом як первинних (дієнові кон'югати – ДК), так і вторинних (малоновий діальдегід – МДА) продуктів [4].

У доступних літературних джерелах є лише поодинокі повідомлення про напруженість ПОЛ у пацієнтів із розладами щитоподібної залози [12-15], особливо у разі гіпотиреозу. Тиреоїдні гормони відіграють важливу роль в обміні речовин: у фізіологічних концентраціях вони проявляють антиоксидантні властивості [12], а у високих – активують ПОЛ [1], їх дефіцит негативно позначається на метаболізмі. У разі розвитку гіпотиреозу спостерігається високий вміст МДА та ДК, а також низька активність каталази, глутатіонпероксидази, супероксиддисмутази (СОД), пероксидази [12-15].

Враховуючи, що ПОЛ та АОЗ за умов поєданого перебігу НАЖХП та гіпотиреозу залишається невивченим [13], та беручи до уваги значну поширеність цих захворювань [10,13,16] і серйозність можливих серцево-судинних ускладнень [17], особливо у разі НАЖХП у пацієнтів із МС, актуальним є дослідження ПОЛ (як тригера НАСГ) та можливостей його корекції.

Метою нашої роботи було вивчення напруженості ПОЛ та АОЗ у пацієнтів із

НАЖХП на фоні порушення вуглеводного обміну, в тому числі у разі поєднання із супутнім гіпотиреозом.

МЕТОДИКА

Обстеження пацієнтів (137 осіб) проводили на кафедрі терапії та сімейної медицини ДВНЗ «Ужгородський національний університет» протягом 2011 – 2017 рр. із дотриманням норм біоетики. Всі вони були проінформовані про діагноз, методи діагностики, лікування та профілактики, що відображено у підписаних ними інформованих згодах.

До I (контрольної) групи увійшло 20 здорових осіб, що на момент обстеження не мали ознак порушеного вуглеводного обміну та НАЖХП, не хворіли на клінічно значимі гострі чи хронічні захворювання, які могли б вплинути на загальний стан організму (ішемічну хворобу серця, артеріальну гіпертензію, серцеву недостатність, вірусні інфекції, в тому числі вірусні гепатити, туберкульоз, онкопатологію, аутоімунні, ревматичні хвороби тощо), а також не мали ознак психіатричних порушень. До II групи включено 20 пацієнтів із НАЖХП, у яких не виявлено ознак інших супутніх захворювань, до III – 15 хворих на ЦД-2Т, які не мали ознак НАЖХП, до IV – 20 осіб із субклінічним гіпотиреозом (СГ) без ЦД-2Т та НАЖХП. До I, II, III, IV дослідних груп увійшли пацієнти із ізольованою патологією, із ними порівнювали результати груп коморбідної патології (V, VI, VII, VIII, IX). До V групи увійшло 15 хворих на НАЖХП на фоні супутнього ЦД-2Т; до VI – 10 хворих із НАЖХП на фоні переддіабету, до VII – 15 пацієнтів із НАЖХП на фоні ЦД-2Т та супутнім СГ, до VIII – 12 хворих, у яких СГ поєднувався із НАЖХП на фоні переддіабету, до IX групи – 10 пацієнтів із маніфестним (явним, клінічно вираженим) гіпотиреозом у поєднанні із НАЖХП на фоні ЦД-2Т або переддіабету. Отже, група I – контрольна, групи II, III, IV – пацієнти з ізольованим

перебігом 1 захворювання, V і VI – поєднання 2 хвороб, групи VII, VIII і IX – комбінація 3 патологій.

Діагнози ґрунтувалися на результатах лабораторних та інструментальних обстежень, відповідно до діючих протоколів діагностики. Кожному пацієнту проводили ультразвукове дослідження печінки та щитоподібної залози, біохімічне дослідження крові із визначенням вмісту білірубину, альбуміну, сечової кислоти та активності лужної фосфатази, аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, γ -глутамінтранспептидази. Стан вуглеводного обміну оцінювали за вмістом глюкози натщесерце, пероральним тестом толерантності до неї, вмістом глікозильованого гемоглобіну, ліпідний обмін – за ліпідограмою, а тиреоїдний статус – за вмістом тиреотропного гормону, тироксину та трийодтироніну.

Лабораторне дослідження ПОЛ та АОЗ крові виконували за допомогою спектрофотометричних методів відповідно до методики, розробленої Науковим центром радіаційної медицини АМН України [18]. Для оцінки ПОЛ у плазмі крові визначали вміст МДА за інтенсивністю забарвлення триметилового комплексу, який утворюється в кислому середовищі під час реакції МДА з 2-тіобарбітуровою кислотою [18]. Для оцінки системи АОЗ в еритроцитах досліджували активність СОД (КФ 1.15.1.11) [18] та каталази (КФ 1.11.1.6) [19]. Спосіб визначення активності СОД в еритроцитах ґрунтується на її здатності гальмувати реакцію автоокиснення адреналіну при рН 10,2 [18]. Активність каталази (КФ 1.11.1.6) визначали за швидкістю розщеплення пероксиду водню [19]. За значеннями МДА, СОД та каталази визначали фактор АОЗ, що є інтегральним показником стану про- та антиоксидантної системи і обчислюється за формулою:

Фактор АОЗ = (активність каталази \times активність СОД) / вміст МДА [18].

Для статистичної обробки результатів дослідження використано програму «Statis-

tica 10.0», їх базу створено у електронних таблицях Excel. Статистичну значимість відмінностей оцінювали за критерієм t Стьюдента для незалежних вибірок при нормальному розподілі та за критерієм Манна-Уїтні за умови непараметричних результатів. Вони представлені у вигляді середніх арифметичних та середньоквадратичних відхилень.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Показники, що характеризують стан ПОЛ та АОЗ у різних групах обстежених осіб, які ввійшли в дослідження, представлені у табл. 1. Під час дослідження було припущено, що, згідно з теорією «двох ударів», НАЖХП можна стадіювати [20] саме за рівнем ПОЛ. Тому всіх обстежених перегрупували методом рангів (ранжуванням), в порядку зростання вмісту МДА, який коливався від 3,39 (мінімум) до 4,85 нмоль/мл (максимум). Оскільки МДА відображає напруженість ПОЛ, то, умовно поділивши впорядкований ряд його числових значень на 3 категорії, ми виділили 3 ступені активності ПОЛ. Тобто всі обстежені були поділені таким чином:

ПОЛ мінімальної активності (I ступінь), вміст МДА до 4,0 нмоль/мл; 55 осіб;

ПОЛ середньої (помірної) активності (II ступінь), МДА плазми 4,01 – 4,5 нмоль/мл; 60 осіб;

ПОЛ значної (максимальної) активності (III ступінь), МДА понад 4,5 нмоль/мл; 22 особи.

Характеристика груп обстежених осіб за ступенем активності ПОЛ проілюстрована табл. 2. Згідно з таким розподілом, найбільша частка пацієнтів із максимальним напруженням ПОЛ була серед осіб, що мали окрім НАЖХП та порушення вуглеводного обміну ще й супутній маніфестний гіпотиреоз (90%) та серед тих, що хворіли на НАЖХП на фоні ЦД-2Т (66,7%). У осіб із НАЖХП на фоні ЦД-2Т, котрі страждали супутнім СГ, спостерігалось максимальне (40%) та помірне (60%) напруження ПОЛ. За

Таблиця 1. Стан перекисного окиснення ліпідів та напруженості системи антиоксидантного захисту у різних групах обстежених осіб (M±m)

Групи обстежених	Малоновий діальдегід плазми, нмоль/мл	Активність супероксид-дисмутази еритроцитів Од/мг гемоглобіну	Активність каталази еритроцитів, мкмоль/мг гемоглобіну*хв	Фактор антиоксидантного захисту, Од
Контрольна група (I група, n=20)	3,5±0,22	4,51±0,23	1819,87±22,08	2345,03±41,2
Неалкогольна жирова хвороба печінки (II група, n=20)	4,5±0,57*	4,38±0,11	1628,72±38,15	1585,3±31,7*
Цукровий діабет 2-го типу (III група, n=15)	4,02±0,89	4,25±0,15	1487,54 ±28,75*	1572,65±28,2*
Субклінічний гіпотиреоз (IV група, n=20)	3,82±0,18	4,45±0,91	1710,05±25,17	1992,07±42,5
Неалкогольна жирова хвороба на фоні цукрового діабету 2-го типу (V група, n=15)	4,8±0,22*	2,95±0,07*, **	1322,13±18,53*, **	812,56±23,5*, **
Неалкогольна жирова хвороба печінки на фоні переддіабету (VI група, n=10)	4,75±0,27*	3,28±0,09*, **	1452,13±21,14*, **	1002,7±32,7*, **
Неалкогольна жирова хвороба печінки із супутніми цукровим діабетом 2-го типу та субклінічним гіпотиреозом (VII група, n=15)	4,81±0,21*, ***	3,1±0,05*, **, ***	1311,17±19,22*, **, ***	845,04±27,6*, **, ***
Неалкогольна жирова хвороба печінки із супутнім переддіабетом та субклінічним гіпотиреозом (VIII група, n=12)	4,68±0,25*, ***	3,15±0,11*, **, ***	1402,23±18,17*, **, ***	943,8±21,15*, **, ***
Неалкогольна жирова хвороба печінки із супутніми цукровим діабетом другого типу / переддіабетом та маніфестним гіпотиреозом (IX група, n=10)	4,8±0,33*	2,63±0,11*, **	1260,54±82,03*, **	690,65±22,5*, **

* P ≤ 0,05 порівняно з контролем; ** P ≤ 0,05 порівняно із II групою; *** P ≤ 0,05 порівняно із IV групою

наявності коморбідної патології із поєднанням 2-3 досліджуваних захворювань виявлено значно активніше ПОЛ, ніж при ізольованому їх перебігу. Дослідження системи АОЗ показало наявність достовірно зниженої активності каталази та СОД в еритроцитах, що спричинює депресію фактора АОЗ у хворих із коморбідною патологією. За умов приєднання супутньої патології у пацієнтів із НАЖХП не тільки активувалося ПОЛ, а й пригнічувався АОЗ. Водночас при НАЖХП без супутньої патології система АОЗ не страждала.

У більшості (85%) пацієнтів із ізольованим СГ процеси ПОЛ мали мінімальний (I), ще в 15% - помірний (II) ступінь активності. При цьому у жодного пацієнта із СГ не було значної активності (III ступеня) ПОЛ. Отримані результати підтверджують дані [14] про те, що активація ПОЛ відбувається лише при наявності відхилень вмісту тироксину від норми (гіпо- або гіпертиреоз), адже СГ – стан, за якого вміст тиреотропного гормону підвищений в межах 4,0 – 10,0 МО/л при нормі 0,4 – 4,0 МО/л, але при цьому

Таблиця 2. Характеристика груп обстежених осіб за ступенем активності перекисного окиснення ліпідів (абсолютне число та відсоток від загальної кількості осіб у групі)

Групи обстежених	Ступінь активності ПОЛ			Загальна кількість осіб
	I (мінімальна)	II (помірна)	III (максимальна)	
Контрольна група (I група, n=20)	20 (100%)	0	0	20
Неалкогольна жирова хвороба печінки (II група, n=20)	9 (45%)	10 (50%)	1 (5%)	20
Цукровий діабет 2-го типу (III група, n=15)	6 (40%)	9 (60%)	0	15
Субклінічний гіпотиреоз (IV група, n=20)	17 (85%)	3 (15%)	0	20
Неалкогольна жирова хвороба на фоні цукрового діабету 2-го типу (V група, n=15)	0	5 (33,3%)	10 (66,7%)	15
Неалкогольна жирова хвороба печінки на фоні переддіабету (VI група, n=10)	2 (20%)	6 (60%)	2 (20%)	10
Неалкогольна жирова хвороба печінки із супутніми цукровим діабетом 2-го типу та субклінічним гіпотиреозом (VII група, n=15)	0	9 (60%)	6 (40%)	15
Неалкогольна жирова хвороба печінки із супутнім переддіабетом та субклінічним гіпотиреозом (VIII група, n=12)	1 (8,33%)	8 (66,7%)	3 (25%)	12
Неалкогольна жирова хвороба печінки із супутніми цукровим діабетом другого типу / переддіабетом та маніфестним гіпотиреозом (IX група, n=10)	0	1 (10%)	9 (90%)	10
Загальна кількість осіб у групах (n=137)	55	60	22	137

вміст тироксину в нормі. Стосовно впливу функціонального стану щитоподібної залози на стан про- та антиоксидантної системи слід відмітити, що у пацієнтів із ізольованим СГ не виявлено достовірних змін у напруженості ПОЛ та АОЗ порівняно із контрольною групою. Проте у разі коморбідної патології із залученням уражень щитоподібної залози, за умов приєднання СГ до НАЖХП, ПОЛ достовірно активується, а система АОЗ – пригнічується (порівняно з пацієнтами, що мають тільки СГ без інших супутніх захворювань). Коли поєднана патологія проходила не із субклінічним, а із маніфестним гіпотиреозом, значно погіршувався стан рівноваги між про- та антиоксидантами, що відображалось у зменшенні фактора АОЗ у 3,4 раза щодо контролю, у 2,3 раза

порівняно із групою хворих НАЖХП та в 1,22 і в 1,37 раза – з групами пацієнтів, що мали поєднання НАЖХП та СГ із ЦД-2Т (VII група) або переддіабетом (VIII група). Істотне погіршення показників у осіб із супутнім маніфестним гіпотиреозом пояснюється, ймовірно, тим, що саме за його наявності знижується вміст тироксину, якому й притаманні антиоксидантні властивості, чого нема при СГ. Водночас останній супроводжується лише незначним підвищенням вмісту тиреотропного гормону за умов нормального вмісту тироксину та трийодтироніну, які й виконують роль антиоксидантів. Проте, коли СГ поєднується із НАЖХП та порушенням вуглеводного обміну, виявляються зміни у про- та антиоксидантній системі, характерні для НАЖХП.

Результати нашого дослідження показали, що в обстежених хворих із поєднаною патологією визначальним фактором активації ПОЛ та пригнічення АОЗ була саме наявність у пацієнтів НАЖХП, а не СГ, що підтверджує дані інших дослідників [10].

Згідно з теорією «двох ударів», саме посилення ПОЛ є патогенетичним чинником, що сприяє переходу першої (зворотної) стадії НАЖХП (стадії стеатозу) в другу (незворотну) стадію цього захворювання (НАСГ). Під час аналізу результатів нашого дослідження із числа всіх обстежених пацієнтів була виокремлена група хворих на НАЖХП у стадії НАСГ. Виявлено, що із зростанням активності НАСГ інтенсивність ПОЛ також зростала. У пацієнтів із помірною активністю стеатогепатиту ПОЛ було найнапруженішим – вміст МДА становив $4,35 \pm 0,08$ нмоль/мл і достовірно відрізнявся від кожної із інших когорт хворих та від контролю. У пацієнтів із НАСГ III ступеня активності цей показник був вірогідно нижчим за такий при м'якій або помірній активності стеатогепатиту.

Водночас напруженість АОЗ у пацієнтів із помірною активністю НАСГ була найслабшою: активність СОД в еритроцитах становила $2,73 \pm 0,03$ Од/мг гемоглобіну; а каталази – $1365,42 \pm 62$ мкмоль/мг гемоглобіну•хв; фактор АОЗ – $856,66 \pm 36,6$ Од. При I ступені активності НАСГ ці показники були вищими за аналогічні у разі НАСГ помірної активності. Це свідчить про те, що із зростанням запального процесу антиоксидантні резерви організму виснажуються. Істотне зниження активності СОД та каталази в еритроцитах, можливо, пов'язане із посиленням їх використання та недостатнім синтезом під впливом ожиріння, що супроводжує НАЖХП, та інсулінорезистентності, яка лежить в її основі. Отже, при НАСГ від біохімічних процесів в гепатоцитах залежить не тільки розвиток захворювання, а й можливості його лікування та прогноз, про що також свідчать дослідження Pessaure і співавт. [9].

Аналізуючи результати нашого дослідження, слід відмітити, що вони подібні до даних, присвячених вивченню захворювань печінки [5-7], зокрема НАЖХП [8, 10, 11, 19], та підтверджують теорію «двох ударів» [10], а також доводять вплив функціонального стану щитоподібної залози на напруженість ПОЛ [14,15, 20]. Таким чином, у хворих на НАЖХП активуються процеси ПОЛ та пригнічується система АОЗ, причому за умов приєднання коморбідних порушень вуглеводного обміну та СГ вказані розлади про- та антиоксидантної системи поглиблюються. У разі НАСГ у пацієнтів із МС із зростанням активності гепатиту погіршується стан АОЗ.

Автор висловлює подяку науковому консультанту доктору медичних наук, професору Чопею Івану Васильовичу за допомогу в організації дизайну дослідження та доктору біологічних наук, професору Фабрію Золтану Йозефовичу за допомогу в проведенні лабораторного визначення показників ПОЛ та АОЗ організму.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article

С.В. Фейса

СОСТОЯНИЕ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ У ПАЦИЕНТОВ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ И СОПУТСТВУЮЩИМ ГИПОТИРЕОЗОМ

Цель работы – исследовать напряженность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты (АОЗ) в коморбидных пациентах с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) на фоне нарушения углеводного обмена (сахарный диабет, преддиабет), в том числе при сочетании с сопутствующим гипотиреозом, для обоснования целесообразности

назначения антиоксидантов. Обследовано 117 больных и 20 здоровых лиц (контрольная группа). Напряженность ПОЛ оценивали по содержанию малонового диальдегида плазмы, состояние АОЗ – по активности каталазы и супероксиддисмутазы (СОД) эритроцитов венозной крови. Выявлено, что у больных НАЖБП достоверно повышалась напряженность ПОЛ при незначительных изменениях АОЗ: активность каталазы и СОД, имея тенденцию к снижению, достоверно не отличались от соответствующих показателей контрольной группы. При наличии у пациентов с НАЖБП коморбидной патологии процессы ПОЛ значительно напряженнее, чем при НАЖБП без сопутствующих заболеваний. У пациентов с неалкогольным стеатогепатитом в составе метаболического синдрома интенсивность ПОЛ повышается с возрастанием активности НАСГ. В таких пациентов напряженность АОЗ выше при мягкой активности гепатита и снижается при ее нарастании, что свидетельствует об истощении антиоксидантных резервов организма при возрастании активности воспалительных изменений в печени.

Ключевые слова: перекисное окисление липидов; антиоксидантная система; неалкогольная жировая болезнь печени; сахарный диабет; преддиабет; субклинический гипотиреоз.

S.V. Feysa

LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDANT DEFENSE STATUS IN PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AND CONCOMITANT HYPOTHYROIDISM

The goal of the study was to investigate the intensity of lipid peroxidation (LPO) and activity of the antioxidant defense system (ADS) of patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) on the background of carbohydrate metabolism disorders (type 2 diabetes mellitus or pre-diabetes), including with concomitant hypothyroidism, to justify the advisability of prescribing antioxidants. 117 patients and 20 healthy persons (control group) were examined. The intensity of LPO was estimated by the plasma level of malonic dialdehyde, the ADS-status – by the activity of erythrocytes catalase and superoxide dismutase. The significant increase of lipid peroxidation activity with minor changes in ADS were detected in patients with NAFLD: the levels of catalase and superoxide dismutase, despite a tendency to decrease, did not differ significantly from the corresponding indices of a healthy persons group. In cases when NAFLD combines with other concomitant diseases LPO activity is more intensive than in patients with NAFLD without concomitant diseases. In patients with metabolic syndrome and non-alcoholic steatohepatitis (NASH) increasing activity of NASH leads to the intensity of LPO increases. In patients with NASH the intensity of ADS is higher in cases of mild hepatitis activity, in cases when the hepatitis activity is increasing, the intensity of ADS is decreasing. That fact indicates about the

depletion of antioxidant reserves of the body in cases when the liver inflammatory changes are growing.

Key words: lipid peroxidation; antioxidant system; non-alcoholic fatty liver disease; diabetes mellitus; pre-diabetes; subclinical hypothyroidism.

Uzhhorod National University; e-mail: snizhana.feysa@uzhnu.edu.ua

REFERENCES

1. Kontorshchikova KN. Peroxide oxidation of lipids in norm and pathology: tutorial. N. Novgorod: NizhGMA; 2000. [Russian].
2. Ovsyannikova LM, Nosach EV. Antioxidant medicines: the problem of choice. Doctor. 2003;1:74-6. [Russian].
3. Day CP. From fat to inflammation. Gastroenterology. 2006; 130:207-10.
4. Govoruxa OYu, Shnajderman OYu. The value of the interaction of lipid peroxidation and antioxidant systems in the development of pathological processes. Theor and Exp Med. 2016;4(73):10-4 [Ukrainian].
5. Harchenko NV. Free radical oxidation and antioxidant defense status in patients with chronic hepatitis. Gastroenterology. 2001;32:504-9. [Ukrainian]
6. Aboutwerat A, Pemberton P, Smith A, Burrows PC, McMahon RF. Oxidant stress is a significant feature of primary biliary cirrhosis. Biochim Biophys Acta, Mol Bas Dis. 2003;1637(2):142-50. doi: 10.1016/s0925-4439(02)00225-9.
7. Albano E. Free radical mechanisms in immune reactions associated with alcoholic liver disease. Free Radic Biol Med. 2002;32(2):110-14. doi: 10.1016/s0891-5849(01)00773-0.
8. Skvortcov VV. Peroxidation of lipids and antioxidant system in hepatology. Hepatology. 2003;3:7-13. [Russian].
9. Pessayre D, Pessayre B. NASH: a mitochondrial disease. J Hepatol. 2005;42(6):928-40.
10. Petta S, Muratore C, Craxi Petta A. Non-alcoholic fatty liver disease pathogenesis: the present and the future. Dig Liver Dis. 2009;41(9):615-25. doi: 10.1016/j.dld.2009.01.004.
11. 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.
12. Vladimirov YuA, Gukasov VM, Fjodorov VK, Sergejev PV. The action of thyroxin on peroxide oxidation of lipids in mitochondrial membranes. Bull Exp Biol and Med. 1977;83(5):558-61. [Russian].
13. Pavlovskiy 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. Probl Pathol in the Exp and Clin. 1986;8:114-5. [Russian].
14. 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.
15. Gredilla R, López-Torres M, Portero-Otín 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.
 16. Dowman JK, Tomlinson JW, Newsome PN. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. QJM. 2010;103:71-83.
 17. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Tessari R, Zenari L et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. Diabetes Care. 2007;30(9):1212-8.
 18. 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. Methodical recommendations of the Scientific Center for Radiation Medicine of the Academy of Medical Sciences of Ukraine. Kyiv, 1999:18. [Ukrainian].
 19. Koroljuk M, Ivanova L, Majorova I. Lab Med. 1988;1:16-8. [Russian].
 20. Dorosh OG. Stage of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus with lipid peroxidation products (literature review and own data). Probl Endocrine Pathol. 2013;4:63-77. [Ukrainian].

*Матеріал надійшов до
редакції 25.10.2018*