

УДК: 616.36-002-083:612.354:615.244:616-001.28.

Е. О. Саркісова¹✉, А. А. Чумак¹, Л. М. Овсяннікова², С. М. Альохіна¹, О. В. Носач²,
О. В. Гасанова¹, Т. О. Шийко¹

¹Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України», вул. Мельникова, 53, м. Київ, 04050, Україна

²Національна Академія медичних наук України, вул. Мельникова, 53, м. Київ, 04050, Україна

ЗАСТОСУВАННЯ АНТИОКСИДАНТНОЇ ТЕРАПІЇ В ЛІКУВАННІ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТУ У ПОСТТРАЖДАЛИХ ВНАСЛІДОК АВАРІЇ НА ЧАЕС У ВІДДАЛЕНИЙ ПЕРІОД ПІСЛЯ ОПРОМІНЕННЯ

Мета: визначити за результатами оцінки метаболічних змін ефективність комбінованого лікування гепатопротекторами та антиоксидантом комплексним препаратом вітамінів А та Е (І) пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ), які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС.

Матеріали і методи. Досліджено стан гепатобіліарної системи 72 хворих на НАСГ, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС, за результатами біохімічного аналізу крові, показників, що характеризують процеси окислювальної модифікації макромолекул і стан антиоксидантної системи (АОС), а також структурних змін печінки за даними ультразвукового дослідження в процесі обстеження до та після проведеного лікування.

Результати. При застосуванні антиоксидантної терапії І разом з гепатопротекторами в лікуванні НАСГ у постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС встановлено підвищення рівня продуктів антиоксидантного захисту (каталази та супероксиддисмутази) з нормалізацією інтегрального показника стану АОС, зменшення кількості пацієнтів з підвищеними рівнями ПОЛ і достовірне зменшення кількості хворих зі знизеним станом АОС (з 42,6 % до 24,2 %, $p < 0,05$), позитивна динаміка біохімічних показників крові зі зменшенням частоти виявлення синдрому холестазу, гіперхолестеринемії та гіперглікемії, позитивна динаміка структурних змін печінки за даними ультразвукового дослідження.

Висновок. Комбінована терапія НАСГ гепатопротекторами та антиоксидантом І у пацієнтів, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС, сприяє відновленню прооксидантно-антиоксидантної рівноваги, зменшенню холестазу, гіперхолестеринемії і гіперглікемії та позитивній динаміці структурних змін печінки.

Ключові слова: лікування, неалкогольний стеатогепатит, гепатопротектори, постраждалі внаслідок аварії на ЧАЕС, метаболічні зміни, антиоксиданти.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2018. Вип. 23. С. 452–461. doi: 10.33145/2304-8336-2018-23-452-461.

✉ Саркісова Елеонора Олександрівна, e-mail: sarkisova57@ukr.net

E. A. Sarkisova¹✉, A. A. Chumak¹, L. M. Ovsyannikova², L. M. Alekhina¹, O. V. Nosach²,
E. O. Gasanova¹, T. O. Shyiko¹

¹State Institution «National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy Medical Sciences of Ukraine», Melnykov str, 53, Kyiv, 04050, Ukraine

²Natsional Academy of Medical Sciences of Ukraine, 53 Melnykova str., Kyiv, 04050, Ukraine

THE EFFECT OF APPLICATION OF ANTIOXIDANT THERAPY IN THE TREATMENT OF NON-ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS IN CHORNOBYL NPP ACCIDENT SUFFERERS IN THE REMOTE PERIOD AFTER IRRADIATION

Objective: to determine the effectiveness of combined treatment with hepatoprotectors and antioxidant a complex preparation of vitamins A and E (I) in patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH) who suffered from the Chernobyl NPP accident based on the results of evaluation of metabolic changes.

Materials and methods. The state of the hepatobiliary system of 72 patients with NASH suffered as a result of the Chernobyl accident was studied based on the results of the biochemical analysis of blood, indicators characterizing the processes of oxidative modification of macromolecules and the state of the antioxidant system (AOS), as well as structural changes in the liver according to ultrasound investigations in the course of the examination before and after treatment.

Results. The treatment of NASH with hepatoprotectors and antioxidant I in the sufferers of the Chernobyl accident increased the level of antioxidant defense products (catalase and superoxide dismutase) with the normalization of the integral index of the AOS, and a significant decrease in the number of patients with reduced AOS status (from 42.6% to 24.2%, $p < 0.05$), positive dynamics of biochemical parameters of blood with decreasing frequency of detection of cholestasis syndrome, hypercholesterolemia and hyperglycemia were established as well as the positive dynamics of structural changes in the liver according to ultrasound data.

Conclusion. Combined therapy of NASH with hepatoprotectors and antioxidant I in patients who suffered from the Chernobyl NPP accident contributes to the restoration of the prooxidant-antioxidant balance, decreases cholestasis, hypercholesterolemia and hyperglycemia, and promotes positive dynamics of structural changes in the liver.

Key words: treatment, nonalcoholic steatohepatitis, hepatoprotectors, antioxidants, sufferers of Chernobyl NPP accident, metabolic changes.

Problems of radiation medicine and radiobiology. 2018;23:452-461. doi: 10.33145/2304-8336-2018-23-452-461.

ВСТУП

Згідно з рекомендаціями Європейської асоціації по вивченню печінки, лікування пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП) має на меті регрес запалення і фіброзу печінки, зниження смертності, зменшення ризику розвитку цирозу або гепатоцелюлярної карциноми, а фармакотерапія призначається при ступені фіброзу не менше F2, а також високому ризику прогресування захворювання: вік понад 50 років, наявність цукрового діабету, метаболічного синдрому, постійне підвищення рівня печінкових ферментів [1]. Клініко-морфологічною стадією розвитку НАЖХП є неалкогольний стеатогепатит (НАСГ).

У постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС НАЖХП має тривалий персистуючий перебіг і супроводжується серцево-судинною, цереброваскулярною, ендокринною патологією, що збільшує

INTRODUCTION

According to the recommendations of the European Association for the Study of Liver, the treatment of patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) aims to regress inflammation and liver fibrosis, reduce mortality, reduce the risk of cirrhosis or hepatocellular carcinoma, and pharmacotherapy is prescribed at a degree of fibrosis not less than F2, and also a high risk of progression of the disease: age over 50 years, the presence of diabetes mellitus, metabolic syndrome, continuous elevation of liver enzymes [1]. Clinical and morphological stage of development of NAFLD is non-alcoholic steatohepatitis (NASH).

The victims of the accident at the Chernobyl NPP have a long persistent flow of NAFLD accompanied by cardiovascular, cerebrovascular, endocrine disease, which increases the likelihood

вірогідність розвитку фіброзу та цирозу печінки у віддалений період після аварії [2]. Визначальну роль в патогенезі НАЖХП відіграє окисний стрес ОС [3], тому застосування антиоксидантної терапії можна вважати патогенетично обґрунтованим.

МЕТА

Метою дослідження було визначити за результатами оцінки метаболічних змін ефективність комбінованого лікування гепатопротекторами та комплексним препаратом вітамінів А та Е (І) пацієнтів з НАСГ, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Об'єктом дослідження був стан гепатобіліарної системи у 72 осіб з НАСГ, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи. З них 30 осіб приймали гепатопротектори в поєднанні з антиоксидантом І. Контингент обстежених був представлений учасниками ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС (УЛНА), евакуйованими з 30-км зони та м. Прип'ять, і мешканцями територій посиленого радіаційного контролю. Середній вік хворих склав ($57,8 \pm 1,1$) років. Дози зовнішнього опромінення були визначені у 18 УЛНА і знаходились у діапазоні 6–28,5 сГр ($15,9 \pm 6,6$ сГр). Найбільш частою нозологічною формою у більшості досліджених хворих був НАСГ неактивної фази – 37 (51,4 %) і НАСГ мінімального ступеня активності – 32 (44,4 %). НАСГ середнього ступеня активності діагностовано лише у 3 осіб (4,2 %).

Проводили оцінку змін лабораторних показників, що характеризують стан печінки: аланінамінотрансферази (АлТ), аспартатамінотрансферази (АсТ), гамма-глутамінтранспептидази (ГГТП), білірубину – та процесів окислювальної модифікації білків (динітрофенілгідразонів нейтрального (ДНФГ370) та основного (ДНФГ430) характеру, ліпідів (продуктів, що реагують з тіобарбітуровою кислотою – ТБК-АП) і стан ферментної (СОД, каталаза, церулоплазмін) і неферментної (сульфгідрильні групи та відновлений глутатіон) ланок антиоксидантної системи (АОС), стану печінки за даними ультразвукового дослідження (УЗД) з оцінкою структури, розмірів, ехогенності паренхіми печінки, судинного малюнку [4–7].

Статистичну обробку результатів досліджень здійснювали за допомогою статистичного пакету SPSS (v.16.0 for Windows) та програми Statistica 6.0. Проводили описовий аналіз кожної вибірки з розрахунком середнього значення (М) та стандарт-

of developing liver fibrosis and cirrhosis in the remote period after the accident [2]. An effect on oxidative stress (OS) is of a decisive role in pathogenesis of NAFLD [3], therefore the use of antioxidant therapy can be considered pathogenetically grounded.

OBJECTIVE

Estimation of effectiveness of combined therapy with hepatoprotectors and vitamin A and E complex preparation (I) in patients with NASH suffered from the Chernobyl catastrophe, based on the results of evaluation of metabolic changes was the study objective.

MATERIALS AND METHODS

The object of the study was the state of the hepatobiliary system in 72 people with NASH who suffered as a result of the Chernobyl catastrophe. Of these, 30 were treated by hepatoprotectors in combination with antioxidants I. The contingent was represented by clean-up workers, evacuees from the 30-km zone and the city of Pripyat and inhabitants of the territories of the strengthened radiation control. The average age of patients was (57.8 ± 1.1) years. Doses of external irradiation were determined in 18 clean-up workers and were in the range of 6–28.5 cGy (15.9 ± 6.6 cGy). The most common nosological forms in most of the examined patients were the inactive phase of NASH – 37 (51.4 %) and NASH with minimum activity level – 32 (44.4 %). NASH of moderate activity was diagnosed only in 3 people (4.2 %).

The evaluation of changes in laboratory parameters characterizing the liver: alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), gamma glutamintranspeptidase (GGTP), bilirubin – and processes of oxidative modification of proteins (dinitrophenylhydrazones neutral (DNFH370) and basic (DNFG430) nature, lipids (products that react with tiobarbituric acid – TBK-AP) and the state of the enzyme (SOD, catalase, ceruloplasmin) and non-enzyme (sulfhydryl groups and reduced glutathione) of the antioxidant system (AOS), state of the liver according to ultrasound assessment of the structure, size, echogenicity of liver parenchyma, vascular pattern [4–7].

The statistical processing of research results was carried out using the statistical package SPSS (v.16.0 for Windows) and the Statistica 6.0 software. A descriptive analysis of each sample was performed with the calculation of the average (M) and standard error

ної похибки (m). Характер зв'язку між змінними визначався шляхом розрахунку критерію взаємозв'язку – коефіцієнта кореляції Спірмена (r_s).

На проведення досліджень отримано дозвіл етичної комісії ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України».

РЕЗУЛЬТАТИ І ОБГОВОРЕННЯ

За результатами проведених раніше досліджень встановлено, що у хворих на НАЖХП з обтяженим радіаційним анамнезом відмічалось збільшення ТБК-АП і білкових структур, які зазнали окисної модифікації (ОМБ) [8].

Після лікування гепатопротекторами та антиоксидантом у 55,7 % постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС хворих на НАСГ було встановлено зниження рівня ТБК-АП, а в 44,3 % – значення ТБК-АП дещо зменшувались, однак не досягали нормативних значень, з коливанням показників 5,1–9,2 нмоль/мл (табл. 1).

Після лікування гепатопротекторами та І у 55,7 % постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС хворих на НАСГ було встановлено зниження рівня ТБК-АП, а в 44,3 % – підвищені середні значення ТБК-АП дещо зменшувались, однак не досягали нормативних значень, з коливанням показників 3,07–9,2 нмоль/мл після лікування (табл. 1).

Рівень продуктів окисної модифікації білків (ДФНГ370, ДНФГ430) до та після лікування залишався в межах нормативних значень.

Показники АОС у досліджених хворих на НАСГ до лікування в середньому не мали відхилень від нормативних (табл. 2). Рівні SH-груп, церулоплазміну та глутатіону коливались у межах нормативних значень і достовірно не змінювались під впливом лікування.

Таблиця 1

Вміст продуктів ПОЛ в крові хворих на НАСГ, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС, до та після лікування гепатопротекторами та І ($M \pm m$; %)

Table 1

The content of LPO products in the blood of patients with NASH who suffered from a Chernobyl NPP accident before and after treatment with hepatoprotectors and I ($M \pm m$; %)

| Показники / indices | Нормативні значення Normative values | До лікування Before treatment | Після лікування After treatment |
|--|---|----------------------------------|------------------------------------|
| ¹ ТБК-АП, нмоль·мл ⁻² / ¹ ТВА-АР, nmol·ml ⁻² | 1,58–4,81 | 6,60 ± 0,62 | 5,91 ± 0,85 |
| ² ДФНГ ₃₇₀ , од. оп. г·мл ⁻² / ² ДНРН ₃₇₀ , U opt. dens.·ml ⁻² | 1,21–4,26 | 2,99 ± 0,41 | 2,76 ± 0,28 |
| ³ ДФНГ ₄₃₀ , од. оп. г·мл ⁻² / ³ ДНРН ₄₃₀ , U opt. dens.·ml ⁻² | 0,61–2,25 | 1,60 ± 0,18 | 1,34 ± 0,17 |

Примітки. ¹ – продукти, що реагують з тіобарбітуровою кислотою; ² – 2,4 динітрофенілгідрозони нейтрального характеру; ³ – 2,4 динітрофенілгідрозони основного характеру.

Notes. ¹ – products that react with thiobarbituric acid; ² – 2.4 dinitrophenylhydrazones of neutral character; ³ – 2.4 dinitrophenylhydrazones of the alkaline character.

(m). The nature of the relationship between the variables was determined by calculating the correlation criterion – the correlation coefficient Spirmen (r_s).

The research was approved by the Ethics Commission of the SI «National Research Center for Radiation Medicine of the NAMS of Ukraine».

RESULTS AND DISCUSSION

According to the results of previous studies, it was found that in patients with NAFLD with a burdened radiation anamnesis there was an increase in TBA-AP and proteinaceous structures that undergone an oxidative modification [8].

After treatment with hepatoprotectors and antioxidants, 55.7 % of the NASH patients suffering from the Chernobyl accident showed lower TBA-AP levels, while in 44.3 %, the raised mean of TBA-AP values were somewhat reduced, but did not reach the normative values, with fluctuations indices of 3.07–9.2 nmol/ml after treatment (Table 1).

After treatment with hepatoprotectors and I of the NSAID patients survived after the Chernobyl accident the lowered TBA-AP levels occurred in 55.7% of cases, while in 44.3%, the raised average TBA-AP values were somewhat reduced, not reaching however the normative values with fluctuations of indices within 3.07–9.2 nmol/ml (Table 1).

The level of oxidative modification of proteins (DNFH370, DNFG430) before and after treatment remained within the normative limits.

Indicators of AOC in the studied patients with NASH before treatment on average were not different from the normative (Table 2). Levels of SH-groups, ceruloplasmin and glutathione varied within the normative limits with no significant change under the influence of treatment.

Таблиця 2

Вміст продуктів антиоксидантної системи в крові хворих на НАСГ, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС, до та після лікування гепатопротекторами та І (М ± m)

Table 2

The content of products of the antioxidant system in the blood of patients with NASH who suffered as a result of the Chernobyl disaster before and after treatment with hepatoprotectors and I (M ± m)

| Показники / indices | Нормативні значення Normative values | До лікування Before treatment | Після лікування After treatment |
|--|---|----------------------------------|------------------------------------|
| SH-групи, ммоль·л ⁻¹ / SH-groups, mmol·l ⁻¹ | 392,5–515,1 | 455,3 ± 27,3 | 401,2 ± 13,6 |
| Церулоплазмін, мг·л ⁻¹ / ceruloplasmin, mg·l ⁻¹ | 176,6–359,6 | 382,7 ± 30,1 | 329,9 ± 28 |
| Глутатіон, мкмоль·л ⁻¹ / glutathione, μmol·l ⁻¹ | 601,3–1306,2 | 893,7 ± 60,8 | 800 ± 72,8 |
| Супероксиддисмутаза, ум. од. · мг Hb / superoxide dismutase, cond. U · mg Hb | 2,45–6,28 | 4,77 ± 0,59 | 5,81 ± 0,54 |
| Каталаза, мкмоль·мг Hb · хв / catalase, μmol·mg Hb · min | 1213–2218 | 1592 ± 146 | 1653 ± 139 |
| АОС, ум. од. / AOS, cond. U | 1348–3911 | 1382 ± 217 | 1786 ± 206 |

Після лікування гепатопротекторами та І дещо зросла активність супероксиддисмутази, а також внутрішньоклітинного ферменту першої лінії антиоксидантного захисту – каталази, яка запобігає накопиченню перекису водню в клітині. Відповідно інтегральний показник прооксидантно-антиоксидантної системи – фактор АОС, що розраховується за показниками концентрації ТБК-активних продуктів, активності супероксиддисмутази і каталази, який до лікування був на нижній межі нормативних значень у хворих на НАСГ, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС, після лікування зростав (табл. 2).

Таким чином, після проведеного лікування спостерігалось зменшення відсотка хворих зі зниженими значеннями показників ферментної ланки АОС з 42,6 % до 24,2 % (p < 0,05) і підвищеним вмістом ТБК-АП з 53,7 % до 45,4 %.

Результати дослідження біохімічних показників, що характеризують функціональний стан гепатобіліарної системи у постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС, хворих на НАСГ, подані в табл. 3.

За результатами лікування НАСГ гепатопротекторами та антиоксидантом у хворих, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС, не встановлено достовірних змін активності, АлТ та АсТ, а значення коливались в діапазонах: АлТ – 18–63 Од/л до лікування та 11–75 Од/л після проведеного лікування і АсТ – 20–53 Од/л та 15–44 Од/л, відповідно, проте кількість хворих з підвищеними показниками зменшувалась з 30 % до 10 %, відповідно (табл. 3).

Достовірно знизилась активність ГГТП, що була підвищена у 60 % хворих на початку лікування і лишилась у 33,3 % хворих після лікування (p < 0,05). Також спостерігалось зменшення у 2 рази кількості хворих з підвищеними рівнями прямого білірубину та холестерину.

After treatment with hepatoprotectors and I, the activity of superoxide dismutase, as well as catalase, which prevents the accumulation of hydrogen peroxide in the cell, has increased somewhat. Accordingly, the integral index of the prooxidant antioxidant system – the AOS factor, calculated on the basis of the concentrations of TBA active products, the activity of superoxide dismutase and catalase, which before treatment was on the lower limit of the normative values in patients suffering from the Chernobyl NPP accident, increased after treatment (Table 2).

Thus, after the treatment, there was a decrease in the percentage of patients with lower values of the enzyme levels of AOS from 42.6% to 24.2% (p < 0.05) and the increased content of TBA-AP from 53.7% to 45.4%.

The results of the study of biochemical parameters characterizing the functional state of the hepatobiliary system in the sufferers of the Chernobyl NPP accident in patients with NASH are given in Table. 3

According to the results of the treatment of NASH with hepatoprotectors and in patients who suffered from a Chernobyl accident, no significant changes in activity ALT and AST were found, values ranged in the range of: ALT – 18–63 U/l before treatment and 11–75 U/l after the treatment and AST – 20–53 U/l and 15–44 U/l, respectively, however, the number of patients with elevated indexes decreased from 30% to 10%, respectively (Table 3).

The activity of GGTP which significantly which was increased in 60 % of patients at the beginning of treatment reduced to 33.3 % of patients after treatment (p < 0.05). There was also a 2-fold decrease in the number of patients with elevated levels of direct bilirubin and cholesterol.

Таблиця 3

Динаміка функціонального стану печінки у хворих на НАСГ, які зазнали впливу факторів Чорнобильської аварії, при лікуванні гепатопротекторами та І (М ± m; %)

Table 3

Dynamics of the functional state of the liver in patients with NASH who were affected by the Chernobyl accident, in the treatment of hepatoprotectors and I (M ± m; %)

| Показники / indices | До лікування / Before treatment (n = 30) | | Після лікування / After treatment (n = 30) | |
|--|--|--|--|--|
| | М ± m | підвищення абс. (%) increase abs. (%) | М ± m | підвищення абс. (%) increase abs. (%) |
| АлТ, Од/л ALT, U/l | 33,5 ± 4,8 | 9 (30) | 32,5 ± 5,9 | 3 (10) |
| АсТ, Од/л AST, U/l | 30,1 ± 2,9 | 9 (30) | 26,4 ± 2,6 | 3 (10) |
| ГТПП, Од/л GGTP, U/l | 57,9 ± 9,28 | 18 (60) | 27 ± 3,35** | 10 (33,3)* |
| Білірубін загальний, мкмоль/л Bilirubin total, μmol/l | 17,4 ± 1,7 | 6 (20) | 14,3 ± 1,4 | 2 (6,7) |
| Білірубін прямий, мкмоль/л Bilirubin direct, μmol/l | 5,1 ± 0,7 | 18 (60) | 4,1 ± 0,4 | 9 (30)* |
| Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/l | 6,2 ± 0,4 | 14(46,7) | 5,6 ± 0,3 | 12 (40) |
| Холестерин, ммоль/л Cholesterol, mmol/l | 5,9 ± 0,4 | 18 (60) | 5,2 ± 0,4 | 9 (30)* |
| Бета-ліпопротеїди, ум. од. Beta-lipoproteins, cond. U | 49,4 ± 4,5 | 7 (23,3) | 50,6 ± 5,9 | 8 (26,7) |

Примітки. * – достовірні відмінності між показниками до та після лікування, p < 0,05; ** – достовірні відмінності між показниками до та після лікування, p < 0,01.
Notes. * – the differences are reliable between the indicators before and after treatment, p < 0.05; ** – the differences are reliable between the indicators before and after treatment, p < 0.01.

Після лікування гепатопротекторами та І зменшилися показники холестази як за рівнем загального білірубину, так і прямого білірубину з достовірним зменшенням частоти виявлення його підвищених показників (табл. 3).

Таким чином, за результатами лікування гепатопротекторами разом з І відбувалась позитивна динаміка біохімічних показників: зменшення холестази, гіперглікемії, зниження рівня холестерину у хворих на НАСГ.

Для оцінки ефективності застосованої терапії були вивчені зміни структури печінки за даними УЗД органів черевної порожнини. Динаміка змін показників УЗД печінки у хворих на НАСГ, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС, при лікуванні гепатопротекторами в поєднанні з І представлена на рис. 1.

Після лікування спостерігалось зменшення частоти реєстрації ознак ураження печінки, а частота виявлення виражено підвищеної ехогенності тканини печінки зменшувалась достовірно (p < 0,05).

Таким чином, проведеними дослідженнями підтверджена суттєва роль окисного стресу в патогенезі НАЖХП. Відомо, що при НАСГ розвивається від-

After treatment with hepatoprotectors and I, cholestasis decreased both in terms of total bilirubin and direct bilirubin with a significant decrease in the frequency of detection of its elevated rates (Table 3).

Thus, according to the results of treatment with hepatoprotectors with I there was a positive dynamics of biochemical parameters: reduction of cholestasis, hyperglycemia, decrease in cholesterol levels in patients with NASH.

The changes in the structure of the liver according to the abdomen ultrasound data were studied to evaluate the applied therapy effects. Dynamics of changes in ultrasound parameters of the liver in patients with NASH who suffered as a result of the Chernobyl disaster, due to the treatment is presented in Fig 1.

After treatment there was a decrease in the frequency of registration of liver damage signs, and the frequency of detection expressed increased echogenicity of the liver tissue decreased significantly (p < 0.05).

Thus, the conducted studies confirmed the significant role of oxidative stress in the pathogenesis of NAFLD. It is known that when NASH develops

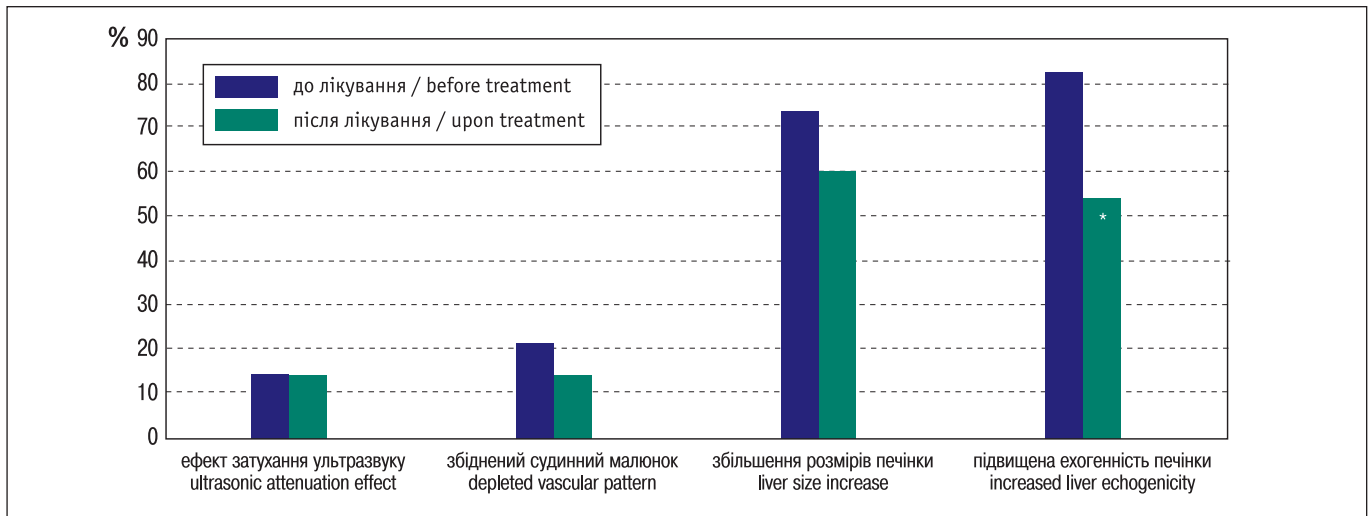


Рисунок 1. Динаміка змін УЗД ознак печінки (%) до та після лікування гепатопротекторами в поєднанні з I у постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС із НАСГ

Figure 1. Dynamics of changes in ultrasound signs of liver (%) before and after treatment with hepatoprotectors in combination with I in the Chernobyl NPP accident sufferers with NASH

Примітка. * – достовірні відмінності в порівнянні зі станом до лікування, $p < 0,05$.
Note. * – the differences are reliable in comparison with the state before treatment, $p < 0.05$.

носна або абсолютна антиоксидантна недостатність з виснаженням окремих її ланок, зокрема супероксиддисмутази, каталази та церулоплазміну [8]. При цьому виникають порушення клітинного енергетичного обміну і загального метаболізму клітин, які переважно пов'язані з мітохондріальними дисфункціями [9, 10]. При прогресуванні патології печінки активізація процесів ПОЛ супроводжується пригніченням функціональної активності системи антиоксидантного захисту. Зменшення вмісту глутатіону в печінці внаслідок її пошкодження призводить також до інактивації S-аденозил-метіонін-синтетази. Це, в свою чергу, порушує процес транссульфування і відбувається подальше зменшення кількості глутатіону [11].

За недостатності синтезу ферментів антиоксидантного захисту окисний стрес розглядається як один з головних факторів пошкодження печінки [3]. Токсична дія радикалів кисню може бути прямою, або опосередкованою через ініціацію ПОЛ. Активація процесів ПОЛ та дисбаланс деяких неферментних систем антиоксидантного захисту сироватки крові при хронічних гепатитах асоціюється зі збільшенням ознак мезенхімального запалення в печінці. Вважають, що основу цитолізу також складає інтенсифікація процесів ПОЛ біомембран гепатоцитів з порушенням або недостатністю механізмів антиоксидантного захисту. Ліпопероксидантний стан супроводжується порушенням ліпідного обміну і сприяє переходу загострення патологічного процесу в хронічний.

a relative or absolute antioxidant deficiency with the depletion of its individual components, in particular superoxide dismutase, catalase and ceruloplasmin [8]. In this case, there is a violation of cellular energy metabolism and the general metabolism of cells, which are mainly associated with mitochondrial dysfunction [9, 10]. With the progression of the liver pathology, the activation of the LPO processes is accompanied by inhibition of the functional activity of the antioxidant defense system. Reducing glutathione in the liver as a result of its damage also results in the inactivation of S-adenosyl-methionine-synthetase. This, in turn, violates the process of transsulfurization and further reduces the amount of glutathione [11].

Due to the lack of synthesis of enzymes, antioxidant defense of the OS is considered as one of the main factors of liver damage [3]. Toxic effect of the oxygen radicals can be direct, or mediated through the LPO initiation. The LPO activation and the imbalance of some non-enzyme systems of antioxidant blood serum protection in chronic hepatitis is associated with exacerbated signs of mesenchymal liver inflammation. It is believed that the intensification of the processes of LPO of hepatocytes biomembranes with a violation or lack of mechanisms of antioxidant defense is also the basis of cytolysis. Lipoperoxidant state is accompanied by a violation of lipid metabolism and contributes to the transition of exacerbation of the pathological process into chronic.

За результатами наших досліджень у постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС, хворих на НАСГ, лікування гепатопротекторами та І сприяло зниженню рівня ТБК-АП, але в 44,3 % – підвищені середні значення ТБК-АП хоч і зменшувались, однак не досягали нормативних значень, з коливанням показників від 3,07 до 9,2 нмоль/мл після лікування.

Клінічний аналіз цих випадків (табл. 1) показав, що підвищений рівень ПОЛ після лікування зберігався у хворих з вираженою супутньою патологією ендокринної та серцево-судинної систем, ерозивно-виразковими захворюваннями шлунково-кишкового тракту [12, 13], що притаманно перебігу НАЖХП в осіб, які зазнали впливу факторів аварії на ЧАЕС [9, 12].

Результати дослідження показали, що активність амінотрансфераз АлТ та АсТ, які є чутливими показниками цитолітичного синдрому, не дозволяє оцінити стадію розвитку і прогноз захворювання у віддалений період після аварії. Відносно низька активність амінотрансфераз у цих хворих може пояснюватись тривалим перебігом захворювання печінки (більше 25–30 років), поступовим переродженням органу по типу жирового гепатозу та розвитком печінково-клітинної недостатності.

У хворих на НАСГ, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС, у віддалений період відмічається зниження фактора АОС, що характеризує функціональний стан антиоксидантної системи, при нормальних значеннях активності ферментів супероксиддисмутази та каталази, глутатіону відновленого, але із надмірною активацією процесів ліпопероксидації з підвищенням вмісту ТБК-АП. Проведені раніше дослідження [13] показали, що в УЛНА, хворих на НАСГ, застосування гепатопротекторів суттєво не впливало на показники ПОЛ, які залишались підвищеними, а рівень продуктів антиоксидантного захисту – зниженим. В комплексі з антиоксидантом І терапія викликала ряд позитивних біохімічних, функціональних і структурних змін.

ВИСНОВКИ

1. Лікування НАСГ антиоксидантом І разом з гепатопротекторами в осіб, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС, призводило до позитивної динаміки метаболічних змін з підвищенням рівня антиоксидантних ферментів – каталази та супероксиддисмутази, що забезпечувало рівновагу прооксидантно-антиоксидантної системи.

According to the results of our research in NASH patients suffering from the Chernobyl catastrophe, the use of treatment with hepatoprotectors and I resulted in a decrease in the TBA-AP level, but in 44.3 %, the raised average values of TBA-AP decreased, but did not reach the normative values, with fluctuations of the indicators 3.07–9.2 nmol/ml after treatment.

Clinical analysis of these cases (Table 1) showed that elevated levels of LPA after treatment remained in patients with severe concomitant pathology of the endocrine and cardiovascular systems, erosive and ulcerative diseases of the gastrointestinal tract [12, 13], which is characteristic of the flow of NAFLD in persons who have been affected by the the factors of the accident on Chernobyl NPP [9, 12].

The results of the study showed that the activity of aminotransferases – ALT and AST, which are sensitive indicators of the cytolytic syndrome, did not allow to assess the developmental stage and prognosis of the disease in the remote period after the accident. The relatively low activity of aminotransferases in these patients may be attributed to the long course of liver disease (over 25–30 years), the gradual transition of the organ to type of fatty liver and the development of hepatic cellular insufficiency.

In patients suffering from the Chernobyl NPP accident in the remote period, a decrease in the AOS factor characterizing the functional state of the antioxidant system took place with normal values of the superoxide dismutase and catalase enzymes activity and glutathione recovered, but against the background of excessive activation of lipoperoxidation processes with an increase in the TBA-AP content. Previous studies [13] have shown that the use of hepatoprotectors in clean-up workers suffering from NASH did not significantly affect the LPO values that remained high and the level of antioxidant defense products was lowered. In combination with antioxidant I therapy caused a number of positive biochemical, functional and structural changes.

CONCLUSIONS

1. Treatment of NASH with antioxidant I together with hepatoprotectors in persons affected by the Chernobyl accident caused a positive dynamics of metabolic changes with an increase in the level of antioxidant enzymes – catalase and superoxide dismutase, which ensured the equilibrium of a prooxidant-antioxidant system.

2. При лікуванні НАСГ гепатопротекторами та I встановлена позитивна динаміка функціонального стану печінки: зменшення кількості хворих з синдромом холестази як за показниками загального білірубину з 20 % до 6,7 %, так і прямого білірубину – з 60 % до 30 % ($p < 0,05$), достовірне зниження активності ГГТП ($(57,9 \pm 9,28)$ та $(27 \pm 3,35)$ ум. од., $p < 0,01$), та відсотка хворих з підвищеними показниками активності цього фермента (60 % та 33,3 %, $p < 0,05$), зменшення частоти виявлення гіперхолестеринемії (60 % та 30 %, $p < 0,05$), а також зниження середніх показників загального холестерину ($(5,9 \pm 0,4)$ та $(5,2 \pm 0,4)$ ммоль/л) і глюкози крові ($(6,2 \pm 0,4)$ та $(5,6 \pm 0,3)$ ммоль/л).

3. Лікування гепатопротекторами разом з антиоксидантом I НАСГ у постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС призводило до позитивних структурних змін печінки за даними УЗД.

Подяка

Робота виконана за фінансової підтримки Національної академії медичних наук України, державний реєстраційний № НДР 0116U003568.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Зак М. Ю. IX Украинская гастроэнтерологическая неделя: новые достижения в диагностике и лечении болезней органов пищеварения. *Сучасна гастроентерологія*. 2016. № 6 (92). С. 7–11.
2. Носач О. В. Коморбідність і радіація: методологічні аспекти характеристики стану осіб, які зазнали дії факторів Чорнобильської аварії. *Проблеми радіаційної медицини та радіобіології*. 2013. Вип. 18. С. 240–252.
3. Філіпова О. Ю. Порушення оксидативного метаболізму та активності ферментативних антиоксидантів у пацієнтів із неалкогольним стеатогепатитом у поєднанні із ожирінням і патологією гепатобіліарного тракту. *Український терапевтичний журнал*. 2016. № 3. С. 19–26.
4. Чернадчук С. С. Методы оценки состояния оксидантной и антиоксидантной систем биологических объектов: методические указания. Одесса, 2011. 52 с.
5. Королюк М. А., Иванова Л. И., Майорова И. Г., Токарев В. Е. Метод определения активности каталазы. *Лаб. дело*. 1988. № 1. С. 16–19.
6. Блют Э. И. Ультразвуковая диагностика. Практическое решение клинических проблем. Москва : Мед. лит-ра, 2011. 176 с.
7. Григорьева И. Н., Романова Т. И., Рагино Ю. И. Перекисное окисление липидов у больных острым и хроническим панкреатитом. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2011. № 7. С. 24–27.
8. Особливості показників прооксидантно-антиоксидантної рівноваги у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки, які зазнали дії іонізуючого випромінювання внаслідок аварії на ЧАЕС / О. В. Носач, Л. М. Овсяннікова, А. А. Чумак, С. М. Альохіна, Е. О. Саркісова, О. В. Гасанова, О. Я. Плєскач, Г. А. Незговорова, А. В. Зелінська, О. М. Ка-

2. In the treatment of NASH, hepatoprotectors and I have established a positive dynamics of the functional state of the liver: a decrease in the number of patients with cholestasis syndrome, both in terms of total bilirubin from 20 % to 6.7 %, and direct bilirubin – from 60 % to 30 % ($p < 0.05$), a significant decrease in the activity of GGTP (57.9 ± 9.28) and (27 ± 3.35) cond/U, $p < 0.01$) and the number of patients with elevated indicators (60 % and 33.3 %, $p < 0.05$), decrease in the incidence of hypercholesterolemia (60 % and 30 %, $p < 0.05$), as well as the decrease in the average total cholesterol (5.9 ± 0.4 and 5.2 ± 0.4) mmol/l and blood glucose (6.2 ± 0.4) and (5.6 ± 0.3) mmol/l.

3. Treatment by hepatoprotectors with the antioxidant I of NASH in the sufferers of the accident at the Chernobyl NPP has led to an improvement in structural liver changes according to ultrasound data.

Acknowledgement

The work was carried out with the financial support of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, state research registration #0116U003568.

REFERENCES

1. Zak MYu. [IX Ukrainian gastroenterological week: new advances in the diagnosis and treatment of diseases of the digestive system]. *Modern gastroenterology*. 2016;6(92):7-11. Russian.
2. Nosach OV. Comorbidity and radiation: methodological aspects of health assessment of persons exposed to the Chernobyl accident factors. *Probl Radiac Med Radiobiol*. 2013;18:240-52.
3. Filippova AYU. [Disorders of oxidative metabolism and activity of enzymatic antioxidants in patients with non-alcoholic steatohepatitis combined with obesity and biliary tract pathology]. *Ukrainian therapeutical journal*. 2016;(3):19-26. Ukrainian.
4. Chernadchuk S. S. [Methods for assessing the state of the oxidative and antioxidant systems of biological objects: guidelines]. Odessa; 2011. 52 p. Russian.
5. Korolyuk MA, Ivanova LI, Mayorova IG, Tokarev VE. [Method for the determination of catalase activity]. *Laboratornoe delo*. 1988;(1):16-9. Russian.
6. Blyut EI. [Ultrasound diagnosis. A practical solution to clinical problems]. Moscow: Meditsinskaya literatura; 2011. 176 p. Russian.
7. Grigorieva IN, Romanova TI, Ragino Yul. [Peroxidation in patients with acute and chronic pancreatitis]. *Experimental and Clinical Gastroenterology Journal*. 2011. № 7. С. 24-27. Russian.
8. Nosach OV, Ovsyannikova LM, Chumak AA, Alekhina SM, Sarkisova EO, Hasanova OV, Pleskach OY, Nezhovorova GA, Zelinska AV, Kadyuk OM. Peculiarity of prooxidant-antioxidant balance indicators in patients with nonalcoholic fatty liver disease who

- дук. *Проблеми радіаційної медицини та радіобіології*. 2015. Вип. 20. С. 420–431.
9. Племянникова Е. В. Метаболический синдром у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС: дис. ... канд. мед. наук. ФГУЗ Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А. М. Никифорова МЧС России. СПб., 2011. 167 с.
10. Byrne C. D., Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J. Hepatol.* 2015. Vol. 62, Suppl. 1. P. S 47–64.
11. Вялов С. С. Поражение печени и сопутствующая патология: рациональная комбинация гепатопротекторов. *Русский медицинский журнал*. 2013. № 31. С. 16–21.
12. Структура коморбідної патології у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки, які зазнали впливу іонізуючого випромінювання внаслідок аварії на ЧАЕС / О. В. Гасанова, А. А. Чумак, Л. М. Овсяннікова, Е. О. Саркісова. *Проблеми радіаційної медицини та радіобіології*. 2014. Вип. 19. С. 231–240.
13. Порівняльна характеристика гепатопротекторів, застосованих для лікування неалкогольного стеатогепатиту, асоційованого з герпесвірусною інфекцією, у постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС / О. В. Гасанова, Е. О. Саркісова, А. А. Чумак, Л. М. Овсяннікова, О. В. Носач, С. М. Альохіна, В. А. Гасанов, В. В. Крижанівська. *Проблеми радіаційної медицини та радіобіології*. 2017. Вип. 22. С. 339–352.
- have been exposed to ionizing radiation due to the Chernobyl NPP accident. *Probl Radiac Med Radiobiol.* 2015;20:420-31.
9. Backhed F. Programming of host metabolism by the gutmicrobiota. *Ann Nutr Metab.* 2011;58:44-52.
10. Племянникова Е. В. [Metabolic syndrome in liquidators of the consequences of the Chernobyl accident] [dissertation]. St. Petersburg: The Federal State Budgetary Institute «The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine»; 2011. 167 p.
11. Corrales F, Ochoa P, Rivas C. Inhibition of glutathione synthesis in the liver leads to S-adenosyl-L-methionine synthetase reduction. *J Hepatol.* 1991;14:528-33.
12. Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol.* 2015;62(1 Suppl):S47-64.
13. Vyvalov SC. [Liver affection and comorbidities: a rational combination of hepatoprotectors]. *Russian Medical Journal.* 2013;(31):16-21.
14. Gasanova OV, Sarkisova EO, Ovsyannikova LM, Chumak AA, Nosach OV, Nezgovorova GA, Gromadska VM. Structure of comorbid diseases in patients with non-alcoholic fatty liver disease, exposed to ionizing radiation as a result of the Chernobyl NPP accident. *Probl Radiac Med Radiobiol.* 2014;19:231-40.
15. Gasanova OV, Sarkisova EO, Chumak AA, Ovsyannikova LM, Nosach OV, Alohina SM, Gasanov VA, Kryzhanivska W. Comparative characteristics of hepatoprotectors used for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis associated with herpesvirus infection in sufferers of the Chernobyl accident. *Probl Radiac Med Radiobiol.* 2017;22:339-52.

Стаття надійшла до редакції 13.08.2018

Received: 13.08.2018