

Л.В. Журавлева, Е.М. Кривоносова

Харьковский национальный
медицинский университет

ВЛИЯНИЕ СОЧЕТАННОЙ ТЕРАПИИ АЛЬФА- ЛИПОВОЙ КИСЛОТОЙ И БЕНФОТИАМИНОМ НА ТЕЧЕНИЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Резюме

В статье определены механизмы формирования неалкогольной жировой болезни печени, к которым относятся оксидативный стресс и эндотелиальная дисфункция. Предложен комплексный метод лечения пациентов с применением бенфотиамина и альфа-липоевой кислоты, способный нивелировать данные патогенетические изменения.

Ключевые слова

Неалкогольная жировая болезнь печени, инсулинорезистентность, альфа-липоевая кислота, бенфотиамин.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – одна из распространенных медицинских и социальных проблем современности. Это связано с множеством патофизиологических процессов, участвующих в ее формировании, а также с глобальной эпидемией ожирения и ассоциированного с ним метаболического синдрома, важным компонентом которого является НАЖБП [1-6]. Известно, что заболевание характерно для всех возрастных групп, однако наиболее часто диагностируется в среднем и пожилом возрасте, чаще у женщин [4]. Как известно, выделяют следующие формы НАЖБП: - стеатоз (преобладание жировой дистрофии гепатоцитов); - стеатогепатит ((НАСГ), наличие выраженных воспалительных инфильтратов как в строме, так и в паренхиме, наличие очаговых некрозов); - стеатофиброз (преобладание фиброза портальной стромы, но без нарушения дольковой структуры); - стеатогирроз (нарушение дольковой структуры печени). Принято считать, что жировой гепатоз, развитие которого обусловлено патологическим внутри и/или внеклеточным отложением жировых капель в гепатоцитах предшествует НАСГ, который, в свою очередь, является наиболее значимой клинической формой и характеризуется скрытым прогрессирующим течением с возможным развитием цирроза печени. [7, 8, 9]. Для объяснения патогенеза НАСГ выдвинута гипотеза «двух толчков». «Первый толчок» – развитие стеатоза печени, как правило, вследствие чрезмерного употребления калорийной пищи, избыточной массы тела и ин-

сулинорезистентности, при которой снижается скорость бета-окисления жирных кислот в печени. «Второй толчок» развивается вследствие избыточной мобилизации свободных жирных кислот из периферических депо липидов и их притока в гепатоциты. Причиной этого явления служит снижение чувствительности тканей к инсулину и нарушение поступления глюкозы в клетки, что в конечном итоге ведет к повышению скорости липолиза в жировой ткани с возрастанием концентрации свободных жирных кислот в крови (биохимический цикл Рэндала) [10, 11, 12]. Свободные жирные кислоты, в свою очередь, нарушают эндотелиальную функцию за счет продукции свободных радикалов, активации протеинкиназы C и усугубления дислипидемии. В связи с этим, печень можно рассматривать и как орган-мишень, и как непосредственный источник провоспалительных цитокинов, которые обуславливают каскад воспалительных реакций, приводящий к повреждению гладкомышечных клеток, дисфункции эндотелия и повреждению самих гепатоцитов, формируя таким образом «порочный» круг [13]. Эндотелиальная дисфункция – один из важных патологических процессов при метаболическом синдроме и НАЖБП [14, 15, 16, 17, 18]. Считается, что нарушение функционирования эндотелия в условиях воспалительного процесса является инициатором атерогенеза [19]. Измененные уровень и компоненты эндотелиоцитов отражают активацию клеток и повреждение эндотелиального монослоя и поэтому лишь косвенно могут выступать в качестве показателей дисфункции эндотелия. Повреждение эндотелиального слоя проходит последовательные стадии: изменения

в гликокаликсе эндотелия, увеличение проницаемости клеток и, наконец, повреждение эндотелия, определяемое с помощью циркулирующих в кровотоке эндотелиоцитов [20, 21, 22, 23].

В состоянии стеатоза гепатоциты становятся высокочувствительными к окислительному стрессу [1, 2, 3, 24]. Это приводит к нарастанию продукции свободных радикалов, развитию окислительного стресса, активации перекисного окисления липидов (ПОЛ). Образующиеся при этом продукты (малоновый диальдегид, 4-гидроксиноненал) вызывают тяжелые повреждения клеток. В условиях окислительного стресса происходит выброс цитокинов, обладающих провоспалительным и профибротическим действием, к числу которых относятся фактор некроза опухоли альфа, трансформирующий фактор роста бета, интерлейкины 6 и 8. В гепатоцитах снижается синтез АТФ, изменяется функция макрофагов (в частности, возрастает их чувствительность к эндотоксинам). Эти процессы сопровождаются повышением скорости гибели клеток и развитием фиброза печени.

Исходя из патогенетических механизмов формирования НАЖБП и непосредственной значимой роли оксидативного стресса и эндотелиальной дисфункции оправдано применение препаратов с антиоксидантной активностью. Одним из таких препаратов является альфа-липоевая кислота, синтезируемая в организме при окислительном декарбоксилировании α -кетокислот и являющаяся эндогенным антиоксидантом [25, 26, 27]. Будучи физиологическим метаболитом тиоктовая кислота регулирует обмен веществ, снижая концентрацию глюкозы в крови, и способствует уменьшению инсулинорезистентности. По характеру биохимического воздействия она близка к витаминам группы В, участвует в регулировании липидного и углеводного обмена, стимулирует функцию печени, способствует нормализации обмена холестерина. Антиоксидантный эффект альфа-липоевой кислоты обусловлен наличием двух тиоловых групп в молекуле, а также способностью связывать молекулы радикалов и свободное тканевое железо, предотвращая его участие в ПОЛ. Получены убедительные доказательства того, что альфа-липоевая кислота не только обладает самостоятельным антиоксидантным потенциалом, но и обеспечивает мощную поддержку работы других антиоксидантных звеньев в организме, существенно замедляет жировое перерождение печени, обладает антиатерогенными свойствами [28, 29, 30]. Благодаря нормализации обменных процессов и восстановлению окислительно-восстановительного равновесия в гепатоцитах данное вещество снижает повреждающее воздействие токсических веществ, т.е. оказывает протективное действие на печень. Антиоксидативный потенциал альфа-липоевой кислоты спо-

собствует более эффективной репарации молекул ДНК после повреждения в результате окислительного стресса.

Большую заинтересованность врачей приобретает сегодня применение комбинации альфа-липоевой кислоты и тиамин, что играет важную коферментную роль в окислительном декарбоксилировании пировиноградной кислоты, α -кетокислот [31]. Альфа-липоевая кислота окисляет связанный с тиамином «активный альдегид», ацильный остаток, образующийся при окислительном декарбоксилировании кетокислоты, присоединяется к ней и далее переносится на ацетилкоэнзим А. Выраженное коферментное значение тиамин объясняется активностью тиаминдифосфата (кокарбоксилазы), что позволяет тиамину принимать участие в функционировании нескольких ферментных систем [32]. Кроме того, тиаминдифосфат необходим для функционирования пируватдегидрогеназного и 2-оксоглутаратдегидрогеназного комплексов, обеспечивающих окислительное декарбоксилирование пировиноградной и альфа-кетоглутаровой кислот с высвобождением метаболической энергии, которая важна для регуляции обмена углеводов и аминокислот. От тиаминдифосфата также зависит функционирование цикла трикарбоновых кислот, а благодаря активности транскетолазы обеспечивается функционирование пентозофосфатного цикла, являющегося поставщиком рибозо-5-фосфата, необходимого для синтеза нуклеиновых кислот и ряда аминокислот [33]. Реакции, обеспечиваемые тиаминдифосфатом, представляют собой альфа-расщепление, приводящее к образованию связанного с тиамином «активного альдегида». Некоферментные функции тиамин (особенно в форме тиаминтрифосфата) участвуют в синаптической передаче нервных импульсов, влияя на высвобождение ацетилхолина из нервных клеток и проявляя антихолинэстеразную активность, что обуславливает повышение нервно-мышечной проводимости [34]. Для обеспечения длительного терапевтического эффекта необходимо проводить терапию препаратами, значительно повышающими концентрацию тиамин внутри клетки. Данный эффект обеспечивается при приеме внутрь жирорастворимого производного тиамин – бенфотиамин. Его широкий терапевтический потенциал позволяет эффективно использовать препараты, содержащие бенфотиамин, для регуляции активности свободнорадикальных процессов в коррекции эндотелиальной дисфункции для стабилизации клинического и антиоксидантного эффекта. Доказано, что бенфотиамин, активируя транскетолазу, препятствует активации патогенетических механизмов путем изменения направления метаболизма промежуточных продуктов распада глюкозы – фруктозо-6-фосфата и

глицеральдегид-3-фосфата. Также бенфотиамин способен сделать обратимыми нейрональный и сосудистый дефицит с помощью процессов, проходящих при участии NO [21]. Абсорбция тиамин из бенфотиамин происходит в 5 раз быстрее, чем из препарата, содержащего водорастворимые формы тиамин. На клеточном уровне эффект от действия бенфотиамин превышает эффект гидрофильного тиамин в 25 раз. Кроме того, благодаря своей жирорастворимой форме, бенфотиамин гораздо легче проходит кишечный резорбционный барьер, что приводит к более высокому уровню его концентрации в крови и тканях при сравнительно низких дозах [35, 36].

Цель исследования – определение сочетанного влияния альфа-липоевой кислоты и бенфотиамин на течение НАЖБП.

Материалы и методы

Было обследовано 36 пациентов с НАЖБП на фоне метаболического синдрома (22 женщины и 14 мужчин), средний возраст которых составлял $46,5 \pm 6,3$ лет, имеющие избыточную массу тела ($\text{ИМТ} = 34,07 \pm 2,05 \text{ кг/м}^2$) в условиях эндокринологического и гастроэнтерологического отделений КУОЗ «ОКБ и ЦЭМП» г. Харькова. Диагноз НАЖБП верифицировался на основании ультразвуковых признаков поражения печени (гепатомегалия или диффузное повышение эхогенности) и биохимических показателей крови. Всем пациентам проводились следующие лабораторные методы исследования: определение аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ)), исследование липидного спектра крови (общий холестерин (ОХ), триглицериды (ТГ), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП)). Для уточнения чувствительности тканей к инсулину использовался показатель НОМА-IR, который рассчитывался по формуле: $\text{Индекс НОМА-IR} = \text{инсулин натощак (ммоль/л)} \times \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} / 22,5$. Для определения выраженности ПОЛ применяли метод учета биохемилюминесценции сыворотки крови, основанный на регистрации электромагнитных излучений оптического диапазона, которые образуются при неферментативном свободнорадикальном окислении липидов сыворотки крови с помощью хемилюминометра ХЛМ1Ц-01. Определяли следующие показатели: спонтанная хемилюминесценция (СХЛ), хемилюминесценция, индуцируемая железом (ХЛ Fe^{2+} , (светосумма и вспышка)) и хемилюминесценция, индуцируемая перекисью водорода ($\text{ХЛ H}_2\text{O}_2$, (светосумма и вспышка)). Так же определяли содержание в крови циркулирующих десквамированных эндотелиоцитов до и после манжеточной пробы методом изоляции клеток эн-

дотелия вместе с тромбоцитами с последующим их осаждением с помощью аденозиндифосфата. Цитологический контроль исследуемой клеточной популяции осуществлялся иммунохимически с помощью стрептавидин-биотинового метода с моноклональными антителами к антигену CD-31. В исследование не включали пациентов, принимающих гепатотоксичные препараты, имеющих маркеры вирусных гепатитов в сыворотке крови, больных циррозом печени, пациентов с НАСГ в стадии фиброза.

Все обследованные больные были разделены на две группы в зависимости от метода лечения: 1-я группа пациентов ($n=18$) получала комплексную терапию, применяемую при НАЖБП (гипокалорийная диета, физическая нагрузка, эссенциальные фосфолипиды), 2-я группа ($n=18$) дополнительно к комплексной терапии применяла Диалипон®, Фармак по 600 мг в сутки внутривенно капельно №10 с последующим приемом внутрь по 600 мг в сочетании с Витаксоном, Фармак в таблетках по 1 таблетке 3 раза в сутки в течение 6 недель. Контрольную группу составили 10 человек призывного возраста, находившиеся на обследовании.

Результаты проводимого исследования определялись через 6 недель после начала терапии. Статистическая обработка результатов исследования была проведена с помощью пакета программ, адаптированных для медико-биологических исследований.

Результаты и их обсуждение

При проведении биохимических исследований у всех обследованных нами пациентов с НАЖБП до проводимого лечения были диагностированы синдромы цитолиза и холестаза, что проявлялось увеличением уровня трансаминаз, ЩФ и ГГТП (табл. 1). На фоне назначенной терапии более выраженного снижения уровня данных показателей удалось добиться во 2-й группе пациентов, что по видимому связано с нормализацией обменных процессов и восстановлением окислительно-восстановительного равновесия в гепатоцитах, т.е. оказанием протективного действия на печень с помощью предложенной терапии.

У всех обследованных нами пациентов с НАЖБП было обнаружено увеличение уровней ОХ, ТГ, ЛПНП и снижение уровня ЛПВП. На фоне проводимого лечения воздействия на дислипидемию удалось добиться в обеих группах, однако во 2-й группе при применении сочетанной терапии альфа-липоевой кислотой и бенфотиамином, в большей степени выраженности (табл. 1), что можно связать со снижением концентрации жирных кислот, общего холестерина и его эфиров в плазме при применении предложенной терапии.

На фоне проводимого лечения лучших результатов нормализации индекса инсулинорези-

Таблица 1. Биохимические показатели крови у обследуемых пациентов

Показатель	Контроль (n=10)	1-я группа (n=18)		2-я группа (n=18)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
О. холестерин, ммоль/л	4,80±0,78	5,33 ±1,69*	5,31±1,12*/**	5,31 ±1,59*	4,98±0,55*/**
Триглицериды, ммоль/л	0,75±0,32	1,27±0,65*	1,15±0,52*/**	1,26±0,53*	1,01±0,05*/**
ЛПВП, ммоль/л	0,98±0,05	0,88 ±0,04 *	1,04±0,05 */**	0,87 ±0,04*	1,08±0,06 */**
ЛПНП, ммоль/л	2,04±0,76	5,52±1,21 *	3,03±0,96 */**	5,51±1,20*	2,45±0,99 */**
АлАТ, ЕД/л	17,22±11,12	42,79±18,46 *	26,20±15,93 */**	43,09±18,26*	20,55±10,02 */**
АсАТ, ЕД/л	16,01±10,31	40,48±17,17 *	37,96±12,73 */**	41,47±19,15*	20,14±9,00 */**
ГГТП, ЕД/л	18,71±10,13	37,96±26,66 *	36,30±32,86 */**	36,96±26,56*	25,70±13,42 */**
ЩФ, ЕД/л	55,21±12,04	97,19±29,12 *	96,30±31,15 */**	97,19±28,11*	85,21±24,0 */**
Индекс НОМА-IR	15,1±1,2	39,7±0,9 *	20,0±0,7 */**	39,8±0,9*	18,1±0,8 */**

Примечания: * $p < 0,05$ – при сравнении с контролем; ** $p < 0,05$ – при сравнении идентичных показателей после лечения между группами

Таблица 2. Показатели биохемилюминесценции крови у больных НАЖБП

Показатель	Контроль (n=10)	1-я группа (n=18)		2-я группа (n=18)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
СХЛ, имп/с	28±2	78±1*	66±1*/**	76±2*	35±2*/**
ХЛ H_2O_2 , имп/с, вспышка	2970±50	3720±70*	3570±60*/**	3340±80*	2870±50*/**
ХЛ H_2O_2 , имп/с, светосумма	1176±30	1630±40*	156±30*/**	1635±50*	1178±30*/**
ХЛ Fe^{2+} , имп/с, вспышка	606±18	780±12*	772±18*/**	805±15*	608±19*/**
ХЛ Fe^{2+} , имп/с, светосумма	91±4	150±8*	144±7*/**	142±7*	94±4*/**

Примечания: $p < 0,05$; * различия статистически достоверны по сравнению с контрольной группой, ** $p < 0,05$ – при сравнении идентичных показателей после лечения между группами

стенности удалось достичь во 2-й группе с применением Витаксона и Диалипона. Преодоление этого патогенетического звена НАЖБП могло быть обусловлено как улучшением обменных процессов на фоне активации транскетолазы, изменения направления метаболизма промежуточных продуктов распада глюкозы – фруктозо-6-фосфата и глицеральдегид-3-фосфата при использовании бенфотиамина, так и регуляцией обмена веществ альфа-липоевой кислотой, снижающей концентрацию глюкозы в крови, и, таким образом, способствующей уменьшению инсулинорезистентности.

Проведенные исследования антиокислительного состояния сыворотки крови методом биохемилюминесценции показали снижение антиокислительного потенциала сыворотки крови у больных НАЖБП (табл. 2). Было установлено повышение показателей хемилюминесценции, индуцируемой как перекисью водорода, так и двухвалентным железом у данных больных. Величина реакции спонтанной хемилюминесценции, являющаяся основным параметром активности процессов ПОЛ, была достоверно повышена у всех обследованных пациентов. При проведении лечения у пациентов 1-й группы с применением

традиционного лечения не удалось добиться желаемых результатов – показатели биохемилюминесценции практически не изменились. Во 2-й же группе больных выраженность ПОЛ значительно снизилась и нормализовалась, что, очевидно, необходимо связать с антиоксидантным эффектом предложенной терапии за счет связывания свободных радикалов, свободного тканевого железа, восстановления глутатиона при использовании предложенной терапии.

Содержание циркулирующих в крови эндотелиоцитов у больных НАЖБП было повышено по сравнению с группой контроля. После манжеточной пробы уровни клеток также превышали аналогичные значения у здоровых (табл. 3). Полученные данные свидетельствуют о наличии эндотелиальной дисфункции при НАЖБП, что характеризует важный вклад нарушений функционирования эндотелия в патогенез данного заболевания. В 1-й группе больных после применения традиционной терапии показатели циркулирующих эндотелиоцитов достоверно не снижались, в отличие от 2-й группы пациентов, где терапия бенфотиамином и альфа-липоевой кислотой приводила к значительному снижению данных клеток как до, так и после

Таблица 3. Содержание десквамированных циркулирующих эпителиоцитов у больных с НАЖБП в динамике лечения

Показатель	Контроль, (n=10)		1-я группа				2-я группа			
			До лечения		После лечения		До лечения		После лечения	
	до	после	до	после	до	после	до	после	до	после
Циркулирующие десквамиро- ванные эпителиоциты (количество клеток × 10 ⁴ /л)	3,05±0,2	5,9±0,33	4,64±0,33*	9,23±0,78*	4,6±0,71 */**	9,2±0,88 */**	4,66±0,37*	9,2±0,88*	3,3±0,36 */**	5,99±0,35 */**

Примечания: * $p < 0,05$ – при сравнении с контролем; ** $p < 0,05$ – при сравнении идентичных показателей после лечения между группами; до – до манжетки; после – после манжетки

манжеточной пробы (табл. 3). Данный факт следует связать как с подавлением синтеза оксида азота гепатоцитами, т.е. купированием реологических расстройств и сосудистых нарушений на фоне лечения альфа-липоевой кислотой (Диалипон®), так и с эндотелий-протективным действием бенфотиамина (Витаксона).

Таким образом, НАЖБП сопровождается инсулинорезистентностью на фоне метаболического синдрома, что ведет к нарушению поступления глюкозы в клетки, повышению скорости липолиза в жировой ткани с возрастанием концентрации свободных жирных кислот в крови. Свободные жирные кислоты, в свою очередь, нарушают эндотелиальную функцию за счет продукции свободных радикалов, активации протеинкиназы C и усугубления дислипидемии. В состоянии стеатоза гепатоциты становятся высокочувствительными к окислительному стрессу. Это приводит к нарастанию продукции свободных радикалов, развитию окислительного стресса, активации ПОЛ. Исходя из патогенетических механизмов формирования НАЖБП и непосредственной роли оксидативного стресса и эндотелиальной дисфункции, в данном случае оправдано применение препаратов с антиоксидантной активностью. Предложенная сочетанная терапия НАЖБП альфа-липоевой кисло-

той и бенфотиамином способна в должной мере ингибировать оксидативный стресс и эндотелиальную дисфункцию у пациентов, таким образом, внося свой вклад в купирование механизмов формирования данного заболевания.

Выводы

1. Одними из патогенетических механизмов формирования НАЖБП являются оксидативный стресс и эндотелиальная дисфункция, которые связаны с накоплением свободных жирных кислот в крови, что ведет к усугублению дислипидемии.
2. Традиционная терапия не способна ингибировать данные патогенетические механизмы НАЖБП. Предложенная комплексная терапия, включающая также альфа-липоевую кислоту (Диалипон®, Фармак) и бенфотиамин (Витаксон®, Фармак), в большей мере воздействует на дислипидемию и ферментный обмен в печени, уменьшение инсулинорезистентности, а также компенсирует оксидативный стресс и эндотелиальную дисфункцию. Это связано с улучшением обменных процессов, антиоксидантным и эндотелий-протективным действием данных веществ.

Список использованной литературы

1. Зиллов А.В. Печень при метаболическом синдроме и инсулинорезистентности: взгляд эндокринолога / А.В. Зиллов // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. - 2005. - №5. - С. 14-18.
2. Звягинцева Т.Д. Метаболический синдром и органы пищеварения / Т.Д. Звягинцева, А.И. Чернобай // Мистецтво лікування. - № 6/1, 2009, С. 38-39.
3. Корнеева О.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени у пациентов с метаболическим синдромом. / О.Н. Корнеева, О.М. Драпкина // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии (приложение №29). - Том 1 № XVII. - 2007. - С. 65.
4. Almeda-Valdes, P. Metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease / P. Almeda-Valdes, D. Cuevas-Ramos, C.A. Aguilar-Salinas // Annals of Hepatology. - 2009. - Vol. 8 (1). - S. 18-24.
5. Мехтиева С.П., Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А., Браценкова А.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение. Лечащий врач. - 2008. - №2. - С. 29-37.
6. Подымова С.Д. Жировой гепатоз, неалкогольный стеатогепатит. Клинико-морфологические особенности. Прогноз. Лечение. РМЖ. - 2005. - №2. - С. 61.
7. Буеверов А.О. Неалкогольная жировая болезнь печени и неалкогольный стеатогепатит / А.О. Буеверов // Врач. - 2006. - №7. - С. 33-37.
8. Грищенко Е.Б. Неалкогольная жировая болезнь печени: фармакоэкономические аспекты терапии / Е.Б. Грищенко, М.И. Щекина // Гастроэнтерология. - №1. - 2011.
9. Бабак О.Я., Колесникова Е.В. От механизмов повреждения - к фармакологической коррекции стеатоза и стеатогепатита. Здоров'я України. 2010. - №9. - С 60-61.
10. Medina J., Fernández-Salazar L.I., GarcTa-Buey L., Moreno-Otero R. Approach to the pathogenesis and treatment of nonalcoholic steatohepatitis. Diabetes Care. - 2004. - №27 (8). - P. 2057-66.
11. Ekstedt M. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes / M. Ekstedt, L.E. Franzen, U.L. Mathiesen [et al.] // Hepatology. - 2006. - Vol. 44 (4). - P. 802-805.
12. Keith G Tolman1 and Anthony S Dalpiaz Treatment of non-alcoholic fatty liver disease // Ther Clin Risk Manag. 2007, December. - Vol. 3(6). - P. 1153-1163.
13. Егорова Е.Г. Инсулинорезистентность - основа метаболического синдрома. Эксп. и клин. гастроэнтерол. 2007. - №1.
14. Ягода А.В. Метаболический синдром и сосудистый эндотелий / А.В. Ягода, В.М. Яковлев. - Ставрополь, 2008. - 208 с.
15. Нугиян З.В. Эндотелиальная дисфункция и возможности ее медикаментозной коррекции при неалкогольной жировой болезни печени / З.В. Нугиян, Г.Г. Бабаева // Вестник молодого ученого, Ставрополь. - 2012, № 1 (1). - С. 9-12.
16. Волошин П.В. Эндотелиальная дисфункция при цереброваскулярной патологии / П.В. Волошин, В.А. Малахов, А.Н. Завгородняя. - Харьков, 2006. - 92 с.
17. Shankar S.S. Endothelial function is impaired in non-alcoholic steatohepatitis / S.S. Shankar, N. Chalasani, H.O. Steinberg // Antiviral. Therapy. - 2005, Suppl. 3. - P. 36 (abstr. 57).
18. Villanova N. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk profile in nonalcoholic fatty liver disease / N. Villanova, S. Moscatiello, S. Ramilli [et al.] // Hepatology. - 2005. - Vol. 42 (2). - P. 473-480.
19. Erdbruegger U. Circulating endothelial cells: A novel marker of endothelial damage / U. Erdbruegger, M. Haubitz, A. Woywodt // Clinica Chimica Acta. - 2006. - Vol. 373. - P. 17-26.
20. Minchali R.D. Transport across the endothelium: regulation of endothelial permeability / R.D. Minchali, A.B. Malik // Handb. Exp. Pharmacol. - 2006. - Vol. 176 (1). - P. 107-144.
21. Tiritilli A. Nitric oxide (NO), vascular protection factor. Biology, physiological role and biochemistry of NO / A. Tiritilli // Presse Med. - 1999. - V. 13/27, №21. - P. 1061-1064.

22. Govers R. Cellular regulation of endothelial nitric oxide synthase / R. Govers, J. Rabelink // *Am. J. Physiol.* - 2001. - V. 280. - P. 193-206.
23. Rongen G.A. Endothelium and the regulation of vascular tone with emphasis on the role of nitric oxide. *Physiology, pathophysiology and clinical implications* / G.A. Rongen, P. Smits, T. Thien // *Neth. J. Med.* - 1994. - V. 44, №1. - P. 26-35.
24. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты / Е.Б. Меньщикова, В.З. Ланкин, Н.К. Зенков и др. - М.: Слово, 2006. - 553 с.
25. Генделека Г.Ф. Антиоксидантная терапия с помощью альфа-липоевой кислоты / Г.Ф. Генделека // *Международный эндокринологический журнал.* - 2011, № 5 (37).
26. Антонова К.Б. Роль и место тиоктовой кислоты в комплексной терапии сахарного диабета / К.Б. Антонова, А.В. Недосугова // *Трудный пациент.* - 2008. - № 6. - С. 17-22.
27. Бустаманте Дж. Метаболизм альфа-липоевой кислоты в печени при различных формах патологии / Бустаманте Дж., Лодж Дж., Маркочи А. и др // *Международный мед. журнал.* - 2001. - № 2. - С. 133-141.
28. Лукьянчук В.Д. Современный взгляд на фармакологию альфа-липоевой кислоты / В.Д. Лукьянчук, О.Д. Немятых // *Журнал практич. лікаря.* - 2003. - № 3. - С. 61-64.
29. Маев И.А. Роль тиоктовой (альфа-липоевой) кислоты в терапии неалкогольной жировой болезни печени / И.В.Маев, Д.Т. Дичева, Д.Н. Андреев // «Гастроэнтерология, приложение Consilium medicum». - 2011, № 2. - С. 82-84.
30. Schupke H., Hempel R., Peter G. et al. New metabolic pathways of alpha-lipoic acid. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals* 2001. - №29 (6). - P. 855-62.
31. Мурашко Н.К. Бенфотіамін - новий шлях корекції ендотеліальної дисфункції в лікуванні серцево-судинних захворювань / Н.К. Мурашко, П.П. Кравчун // *Ліки України.* - 2009, № 5 (131). - С. 87-91.
32. Ромейко Д.И. Роль витаминов группы В в лечении и профилактике диабетической нейропатии / Д.И. Ромейко // *Медицинские новости.* - 2008, №3.
33. Malecka S.A. Prophylactic and therapeutic application of thiamine (vitamin B₁) - a new point of view / S.A. Malecka, K. Poprawski, B. Bilski // *Wiad. Lek.* - 2006. - V. 59, №5-6. - P. 383-387.
34. Bolander F.F. Vitamins: not just for enzymes / F.F. Bolander // *Curr. Opin. Invest. Drugs.* - 2006. - V. 7, №10. - P. 912-915.
35. Harper C. Thiamine (vitamin B₁) deficiency and associated brain damage is still common throughout the world and prevention is simple and safe! / C. Harper // *Eur. J. Neurol.* - 2006. - V. 13, №10. - P. 1078-1082.
36. Mitochondrial function and toxicity: role of B vitamins on the one-carbon transfer pathways / F. Depeint, W.R. Bruce, N. Shangari // *Chem. Biol. Interact.* - 2006. - V. 163, №1-2. - P. 113-132.

Надійшла до редакції 23.10.2014

EFFECT OF COMBINATION THERAPY WITH ALPHA-LIPOIC ACID AND BENFOTIAMIN FOR A NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

L.V. Zhuravlyova, E.M. Krivonosova

Summary

The article defines the mechanisms of non-alcoholic fatty liver disease which include oxidative stress and endothelial dysfunction. A comprehensive treatment of patients with the use of benfotiamin and alpha-lipoic acid capable of leveling data pathogenetic changes.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, insulin resistance, alpha lipoic acid, benfotiamin.