

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

Журавлева Л.В., Кривоносова Е.М.

*Харьковский национальный медицинский университет, Украина*

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); - стеатоцирроз (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 инсулинорезистентности, 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 Рэндла) [10, 11, 12]. Свободные жирные кислоты, в свою очередь, нарушают эндотелиальную функцию за счёт 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]. Измененный 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  $\alpha$ -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 антиатератогенными 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 способствует 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,  $\alpha$ -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 тиаминем «активного альдегида». Некоферментные функции тиамина (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 тиамина внутри клетки. Данный эффект обеспечивается при приеме внутрь жирорастворимого производного тиамина – бенфотиамина. 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 тиамина из бенфотиамина происходит в 5 раз быстрее, чем из препарата, содержащего водорастворимые формы тиамина. На клеточном уровне эффект от действия бенфотиамина превышает эффект гидрофильного тиамина 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].

**Целью** нашего исследования явилось определение сочетанного влияния альфа-лиipoвой кислоты и бенфотиамина 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 ( $ИМТ = 34,07 \pm 2,05$  кг/м<sup>2</sup>) 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: Индекс НОМА-IR = инсулин натощак (ммоль / л) X глюкоза натощак (ммоль / л) / 22,5. Для определения выраженности ПОЛ применяли метод учета биофлуоресценции сыворотки крови, основанный на регистрации электромагнитных излучений оптического диапазона, которые образуются при неферментативном свободнорадикальном окислении липидов сыворотки крови с помощью хемиллюминетра ХЛМ1Ц-01. Определяли следующие показатели: спонтанная хемиллюминесценция (СХЛ), хемиллюминесценция, индуцируемая железом (ХЛ Fe<sup>2+</sup>, (светосумма и вспышка)) и хемиллюминесценция, индуцируемая перекисью водорода (ХЛ H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, (светосумма и вспышка)). Так же определяли содержание в крови циркулирующих десквамированных эндотелиоцитов до и после манжеточной пробы методом изоляции клеток эндотелия 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 приёмом 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 нормализацией обменных процессов и восстановлением окислительно-восстановительного равновесия в гепатоцитах, т.е. оказанием протективного действия на печень с помощью предложенной терапии.

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±11,1 2	42,79±18,46 *	26,20±15,93*/ **	43,09±18,26 *	20,55±10,02 */ **
АсАТ, ЕД/л	16,01±10,3 1	40,48±17,17 *	37,96±12,73*/ **	41,47±19,15 *	20,14±9,00*/ **
ГГТП, ЕД/л	18,71±10,1 3	37,96±26,66 *	36,30±32,86*/ **	36,96±26,56 *	25,70±13,42 */ **
ЩФ, ЕД/л	55,21±12,0 4	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*/ **

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

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  $\alpha$ -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 инсулинорезистентности удалось достичь во 2-й группе с применением  $\alpha$ -липоевой кислоты и бенфотиамин. 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 бенфотиамин, так и регуляцией обмена веществ альфа-липоевой кислотой, снижающей концентрацию глюкозы в крови, и, таким образом, способствующей уменьшению инсулинорезистентности.

**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 <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , имп/с, вспышка	2970±50	3720±70*	3570±60*/** *	3340±80*	2870±50*/**

ХЛ H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , имп/с, светосумма	1176±30	1630±40*	156±30*/**	1635±50*	1178±30*/**
ХЛ Fe <sup>2+</sup> , имп/с, вспышка	606±18	780±12*	772±18*/**	805±15*	608±19*/**
ХЛ Fe <sup>2+</sup> , имп/с, светосумма	91±4	150±8*	144±7*/**	142±7*	94±4*/**

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

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.

**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 манжетки	после манжетки	до манжетки	после манжетки	до манжетки	после манжетки	до манжетки	после манжетки	до манжетки	после манжетки
Цркулирующие десквамированные эпителиоциты (количество клеток × 10 <sup>4</sup> /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*/**

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

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  $\alpha$ -липоевой кислотой и бенфотиамином приводила к значительному снижению данных клеток как до, так и после 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 счёт 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 кислотой 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 и бенфотиамин, 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.

### **Литература**

1. Зилов А.В. Печень при метаболическом синдроме и инсулинорезистентности: взгляд эндокринолога / А.В. Зилов // 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. Мехтиев С.П., Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А., Бращенко А.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение.Лечащий врач. 2008; 2:29-37.
  6. Подымова С. Д. Жировой гепатоз, неалкогольный стеатогепатит. Клинико-морфологические особенности. Прогноз. Лечение. РМЖ.2005; 2:61.
  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. – 2011, №01, Москва.
  9. Бабак О.Я., Колесникова Е.В. От механизмов повреждения - к фармакологической коррекции стеатоза и стеатогепатита. Здоров'я України. 2010; 9: 60-1.
  10. Medina J, Fernández-Salazar LI, García-Buey L, Moreno-Otero R. Approach to the pathogenesis and treatment of nonalcoholic steatohepatitis. Diabetes Care 2004; 27 (8): 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 Tolman<sup>1</sup> and Anthony S Dalpiaz Treatment of non-alcoholic fatty liver disease // Ther Clin Risk Manag. 2007 December; 3(6): 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. Нигиян З.В. Эндотелиальная дисфункция и возможности ее медикаментозной коррекции при неалкогольной жировой болезни печени / З.В. Нигиян, Г.Г. Бабашева // 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 (а-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): 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.

## Резюме

### **Влияние сочетанной терапии альфа-липоевой кислотой и бенфотиамином на течение неалкогольной жировой болезни печени**

Журавлева Л.В., Кривоносова Е.М.

Харьковский национальный медицинский университет

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.

## Summary

### **Effect of combination therapy with alpha-lipoic acid and benfotiamin for a non-alcoholic fatty liver disease**

Zhuravlyova, L. V., Krivonosova E. M.

Kharkiv National Medical University

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.

**Key words:** non-alcoholic fatty liver disease, insulin resistance, alpha lipoic acid, benfotiamin.