
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Державне підприємство Український науково-дослідний інститут
медицини транспорту

Центральна санітарно-епідеміологічна станція
на водному транспорті

ВІСНИК

МОРСЬКОЇ МЕДИЦИНИ

Науково-практичний журнал
Виходить 4 рази на рік

Заснований в 1997 році. Журнал є фаховим виданням для публікації основних
результатів дисертаційних робіт у галузі медичних наук
(Наказ Міністерства освіти і науки України № 886 (додаток 4) від 02.07.2020 р.)
Свідоцтво про державну реєстрацію
друкованого засобу масової інформації серія КВ № 18428-7228ПР

№ 3 (100)
(липень - вересень)

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Головний редактор **А. І. Гоженко**

О. М. Ігнат'єв (заступник головного редактора), Н. А. Мацегора (відповідальний секретар), Н. С. Бадюк, Є. П. Белобров, Р. С. Вастьянов, В. С. Гойдик, М. І. Голубятніков, А. А. Гудима, Ю. І. Гульченко, О. М. Левченко, Г. С. Манасова, В. В. Огоренко, Т. П. Опаріна, И. В. Савицький, С. М. Пасічник, Е. М. Псядло, Н. Д. Філінець, В. В. Шухтін

РЕДАКЦІЙНА РАДА

Х. С. Бозов (Болгарія), Денисенко І. В. (МАММ), В. А. Жуков (Польща), С. Іднані (Індія), А. Г. Кириченко (Днепр), М. О. Корж (Харків), І. Ф. Костюк (Харків), М. М. Корда (Тернопіль), Н. Ніколіч (Хорватія), М. Г. Проданчук (Київ), М. С. Регеда (Львів), А. М. Сердюк (Київ)

Адреса редакції

65039, ДП УкрНДІ медицини транспорту
м. Одеса, вул. Канатна, 92
Телефон/факс: (0482) 753-18-01; 42-82-63
e-mail nymba.od@gmail.com
Наш сайт - www.medtrans.com.ua

Редактор Н. І. Єфременко

Здано до набору 22.09.2023 р.. Підписано до друку 27.09.2023 р Формат 70×108/164
Папір офсетний № 2. Друк офсетний. Умов.-друк.арк. .
Зам № 2/9/15 Тираж 100 прим.

ISSN 2707-1324

©Міністерство охорони здоров'я України, 1999
©Державне підприємство Український науково-дослідний інститут медицини транспорту, 2005
© Центральна санітарно-епідеміологічна станція на водному транспорті, 2010

Л. С. Кравченко, О. А. Кащенко, Л. М. Унгурян, С. О. Чеботарьова, Я. І. Іванова

ВПЛИВ КВАРЦЕТИНУ У КОМПЛЕКСНІЙ ГІПОЛІПІДЕМІЧНІЙ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ І КОМОРБІДНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ

Одеський національний медичний університет

Authors' Information

Ludmila Kravchenko: ORCID 0000-0002-9228-3313
Olga Kaschenko: ORCID 0000-0002-3169-6691
Liana Unhurian: ORCID 0000-0001-5391-9676
Svetlana Chebotarova: ORCID 0000-0002-8414-8154
Yana Ivanova: ORCID: 0000-0001-7308-5736

Summary. Kravchenko L., Kaschenko O., Unhurian L., Chebotarova S., Ivanova Ya.. **INFLUENCE OF QWERCETIN IN COMPLEX HYPOLIPIDEMIC THERAPY OF PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME AND COMORBID NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE.** – *Odessa National Medical University; - e-mail: lyudmila.kravchenko.52@gmail.com.* The frequent incidence of the nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in patients with MS with the development of inflammation in the liver tissue, which occurs under the oxidative stress influence, substantiates a necessity of using antioxidant drugs that would affect the main pathogenetic components of the disease development. **The purpose:** to improve the effectiveness of therapy in patients with nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. **Material and methods.** 86 patients with metabolic syndrome and comorbid nonalcoholic fatty liver disease were carried out general clinical and laboratory-instrumental examinations. After registration of the initial data, the patients were divided into 2 groups: 41 patients with the use of rosuvastatin were added quercetin 40 mg 3 times a day for 3 months to the basic therapy (group 1). The basic therapy with rosuvastatin only was carried out in 45 patients (group 2). **Results.** After the treatment on the 90th day, positive changes in lipid metabolism were registered in all the patients. The group 2 patients had a decrease in the level of low-density lipoproteins by 21.2 % , an increase in high-density lipoproteins by 43.3 % . The liver transaminase activity was lower by 15.0 % , concentration of pro-inflammatory interleukin-6 and cytoke- ratin-18 – by 10.0 % . In patients of the group 1 the level of low-density lipoproteins decreased by 39.5 % , the triglycerides – twice, activity of transaminase – by 30.0 % . The high-density lipoproteins level increased by 72.0 % . Interleukins and cytoke- ratin-18 concentration reliably decreased by 23.0 % . It was found that the comorbid course of the nonalcoholic fatty liver disease is accompanied by an increase in the oxidative stress intensity, which is determined by increased level in the blood of the end products of lipid peroxidation – malondialdehyde – on average 3.8 times . **Conclusions.** The use of quercetin in the complex therapy of the nonalcoholic fatty liver disease contributes to a reliable reduction in the oxidative stress intensity, an increase in the antioxidant protection activity (superoxide dismutase), the consequence of which is a significant reduction in the hepatocytes apoptosis process (decrease in cytoke- ratin-18 level 1.27 times as much).

Key words: nonalcoholic fatty liver disease, hypolipidemic therapy, inflammation, quercetin, metabolic syndrome.

Реферат. Кравченко Л. С., Кашенко О. А., Унгурян Л. М., Чеботарьова С., Иванова Я. **І. ВПЛИВ КВАРЦЕТИНУ У КОМПЛЕКСНІЙ ГІПОЛІПІДЕМІЧНІЙ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ І КОМОРБІДНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ.** – *Одеський національний медичний університет; e-mail: lyudmila.kravchenko.52@gmail.com.* Часте виявлення неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) у пацієнтів з МС з розвитком запалення в тканині печінки, що виникає під впливом оксидативного стресу, обґрунтовує доцільність використання антиоксидантних препаратів, що впливали б на основні патогенетичні ланки розвитку захворювання. **Метою** нашого дослідження було підвищення ефективності терапії пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки при метаболічному синдромі. **Матеріал та методи дослідження.** Проведено загальноклінічні та лабораторно-інструментальні обстеження 86 пацієнтів з метаболічним синдромом і коморбідним захворюванням на неалкогольну жирову хворобу печінки. Після реєстрації вихідних даних, хворих поділили на 2 групи: до базисної терапії 41 пацієнтам із застосуванням розувастатину додавали кварцетин 40 мг 3 рази на день протягом 3 місяців (1 група). Базисну терапію проводили у 45 хворих (2 група). **Результати.** Після лікування на 90-у добу у всіх пацієнтів були зареєстровані позитивні зміни в обміні ліпідів. У пацієнтів 2 групи було виявлено зменшення рівня ліпопротеїнів низької щільності на 21,2% ($p < 0,05$), підвищення ліпопротеїнів високої щільності на 43,3% ($p < 0,05$). Активність АЛТ була меншою на 15,0%, АСТ – на 7,5%, концентрація ІЛ-6 та ЦК-18 – 10,0% та 8,2% відповідно ($p > 0,05$). У пацієнтів першої групи рівень ліпопротеїнів низької щільності зменшився на 39,5% ($p < 0,05$), вміст тригліцеридів у 2 рази, активність АЛТ- на 28,0%, АСТ-30,0% ($p < 0,05$). Рівень ЛПВЩ підвищувався на 72,0% ($p < 0,05$). Концентрація ІЛ-6 вірогідно зменшилась на 23,0% ($p < 0,05$), ЦК-18 – на 22,0% ($p = 0,001$). Встановлено, що коморбідний перебіг неалкогольної жирової хвороби печінки супроводжується зростанням інтенсивності оксидативного стресу, який визначається підвищеним вмістом в крові кінцевих продуктів пероксидного окислення ліпідів – МДА в середньому у 3,8 рази ($p < 0,05$). **Висновки.** Застосування кварцетину у комплексній терапії неалкогольної жирової хвороби печінки сприяє вірогідному зниженню інтенсивності оксидативного стресу, підсиленню активності антиоксидантного захисту (супероксиддисмутази), наслідком чого є істотне зниження процесу апоптозу гепатоцитів.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, гіполіпідемічна терапія, запалення, кварцетин, метаболічний синдром.

Робота є фрагментом НДР «Коморбідні стани у хворих з метаболічним синдромом: сімейна гіперхолестеринемія, жировий гепатоз, пародонтопатії (патогенез, діагностика, корекція). № державної реєстрації 0121U00263

Розповсюдженість метаболічного синдрому (МС), який асоціюється з субклінічним ураженням життєво важливих органів, зростає. Надзвичайно поширеними ланками патогенезу МС, які викликають порушення у клітинах, тканинах та органах, є дефекти ліпідного та вуглеводного обміну. Ключова роль у порушенні ліпідного та вуглеводного обміну належить печінці. Встановлено, що інсулінорезистентність на тлі МС індукує накопичення ліпідів у гепатоцитах, збільшуючи вразливість печінки. Системне запалення, яке розгортається на тлі накопичення ліпідів в тканинах печінки при МС, сприяє її пошкодженню, запаленню та фіброзу [7,9]. Часте виявлення неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) у пацієнтів з МС з розвитком запалення в тканині печінки, що виникає під впливом оксидативного стресу, обґрунтовує доцільність використання антиоксидантних препаратів, що впливали б на основні патогенетичні ланки розвитку захворювання. Тому, особливу увагу привертає можливість використання в лікувальних схемах пацієнтів з НАЖХП на тлі МС антиоксидантів рослинного походження, здатних корегувати показники окислювального стресу, запалення, зокрема, сполук з ряду флавоноїдів, таких як кварцетин.

Метою нашого дослідження було підвищення ефективності терапії пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки при метаболічному синдромі.

Матеріал та методи дослідження

Обстежено 86 хворих, середній вік 46+8 років) з метаболічним синдромом. Метаболічний синдром діагностували відповідно до Консенсусу з метаболічного синдрому [11].

Усім обстеженим особам проведено загально-клінічне обстеження, що включало збір анамнестичних даних, фізикальний огляд, лабораторні (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічні дослідження сироватки крові: печінкові ферменти (аланінамінотрансфераза (АЛТ), аспаратамінотрансфераза (АСТ), гамма-глутамілтрансептидаза (ГГТп), ліпідограма (загальний холестерин (ЗХ), ліпопротеїни дуже низької щільності (ЛПДНЩ), ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїни високої щільності (ЛПВЩ), тригліцериди (ТГ), показники ПОЛ, АОЗ [4] імуноферментний аналіз із визначенням концентрації ІЛ-6 і ЦК-18 [5].

Вміст малонового діальдегіду (МДА) визначали за реакцією з тіобарбітуровою кислотою, яка при високій температурі в кислому середовищі протікає з утворенням забарвленого триметильного комплексу. Активність супероксиддисмутази (СОД) визначали за рівнем інгібування ензимом відновлення нітротетразолію синього за участі нікотинамідаденіндинуклеотиду відновленого (НАДН) і феназинметасульфату [4].

Проводили інструментальні ультразвукове дослідження (УЗД) печінки, еластографію печінки, ехокардіографічне (ЕКГ) дослідження серця.

Діагноз «Неалкогольна жирова хвороба печінки» встановлювали згідно з діючою настановою «Неалкогольна жирова хвороба печінки» (2014), рекомендаціями «Діагностика та лікування неалкогольної жирової хвороби печінки: практичне керівництво Американської Асоціації з вивчення хвороб печінки Коледжу Гастроентерології та Американської Гастроентерологічної Асоціації (2012) та EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of nonalcoholic fatty liver disease (2016) [6,15].

Для діагностики неалкогольного стеатозу використовували ультразвуковий метод дослідження, який дозволяє не тільки оцінити стан печінки (як морфологічний компонент, так і акустичні властивості), але й виявити відхилення з боку жовчного міхура, судин печінки. Наявність стеатогепатиту діагностували при поєднанні ультразвукових ознак жирової дистрофії печінки з підвищенням рівнів печінкових трансаміназ.

Пацієнти були розподілені на 4 групи. Шляхом «простої рандоомізації»: перша група – 41 хворих на НАЖХП при МС, які отримували стандартну гіполіпідемічну терапію, інгібітором «ГМК-КоА – редуктази розувастатином «Розувастатин ІС» («Інтерхім», Україна) *per os* 20 мг/добу та препарат кверцетину (жувальні таблетки «Квертин» виробництва ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ») дозою 80 мг тричі на добу тривалий час, протягом 3-х місяців; друга група – 45 хворих на НАЖХП із МС застосовували такій же термін (90 діб) тільки курс розувастатину в середину 20 мг/добу 3-група були 20 хворих з МС без ускладнень з боку печінки, які не підпадали в гіполіпідемічну терапію; 4-контрольна група складалася з 14 практично здорових осіб.

Після реєстрації вихідних даних всім пацієнтам досліджуваних груп призначали базисну терапію і кверцетин.

Проведення комплексного лабораторно-інструментального обстеження відбувалося на початку лікування, 40-ту та 90-ту добу лікування.

Математичне комп'ютерне опрацювання результатів дослідження проведено за допомогою програмного пакета «Statistica 8,0» - (Stat Soft Inc, США). Відмінності вважали достовірними при рівні статистичної значущості $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

На початку дослідження хворі на НАЖХП при МС скаржились на швидке втомлювання, відчуття загальної слабкості, тяжкості у правому підребер'ї, відсутність апетиту, метеоризм та схильність до запорів. Під час об'єктивного обстеження відмічалось помірне збільшення печінки, подекуди болісність при пальпації. Збільшення печінки підтверджувалося даними УЗД, спостерігалось нерівномірне підвищення ехогенності тканини печінки. У хворих першої групи скарги на відчуття важкості та дискомфорту у правому підребер'ї – у 37 (90,2%), зниження апетиту у 34 (82,9%), у пацієнтів другої групи важкість і дискомфорт у правому підребер'ї відзначалися у 40 осіб (88,8%), у 37 (82%) –

зниження апетиту, стомлюваність у 98,6% обстежених. У першій групі, за даними УЗД, стеатоз печінки 2-го ступеня виявлений у 25 (60,9%) хворих, здебільшого стеатоз мав дифузний характер, затухання У-звуку діафрагмального краю мали 37 (90,2%) хворих, за даними еластографії, щільність печінки до 5,8 кПа була у 32 (78%) хворих. У пацієнтів другої групи жирова інфільтрація 2-го ступеня виявлялась у 26 (57,7%) хворих, мала дифузний характер, затухання У-звуку мали 38 (84,4%), а 35 (77,7%) хворих мали щільність печінки до 5,8 кПа згідно з результатами еластографії.

Біохімічні показники сироватки крові хворих у порівнянні з пацієнтами контрольної групи були підвищеного рівня: печінкові ферменти АЛТ, АСТ тригліцериди, загальний холестерин, ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ), вміст МДА концентрація ІЛ-6, ЦК-18 при зниженні активності СОД та рівня ліпопротеїнів високої щільності (ЛНВЩ). Показників ГГТп у всіх групах коливалися у межах референсних значень (Табл. 1).

Таблиця 1

Досліджувані показники сироватки крові у хворих метаболічним синдромом та з НАЖХП до лікування

Показники	Групи досліджування							
	Контроль на група, n=14	МС n=20	Перша група			Друга група		
			НАЖХП n=11	Стеатоз n=22	НАСГ n=8	НАЖХП n=12	Стеатоз n=23	НАСГ n=10
1	2	3	4	5	6	7	8	9
ГГ, ммоль/л, р P ₁	1,15±0,07	1,90±0,07 <0,05	1,96±0,08 <0,05 >0,05	2,08±0,08 <0,05 >0,05	2,26±0,09 <0,05 <0,05	1,9±0,09 <0,05 >0,05	2,10±0,08 <0,05 >0,05	2,32±0,09 <0,05 <0,05
ЛПДНЩ, ммоль/л, р P ₁	0,38±0,12	0,68±0,11 <0,05	0,72±0,10 <0,05 >0,05	0,76±0,13 <0,05 >0,05	0,80±0,14 <0,05 >0,05	0,74±0,12 <0,05 >0,05	0,78±0,13 <0,05 >0,05	0,82±0,16 <0,05 >0,05
ЛПНЩ, ммоль/л, р P ₁	2,78±0,11	4,40±0,20 <0,05	5,18±0,18 <0,05 <0,05	5,20±0,20 <0,05 <0,05	5,22±0,19 <0,05 <0,05	5,15±0,16 <0,05 <0,05	5,18±0,19 <0,05 <0,05	5,20±0,22 <0,05 <0,05
ЛНВЩ, ммоль/л, р P ₁	1,25±0,08	1,10±0,09 >0,05	1,10±0,09 >0,05 >0,05	1,30±0,08 >0,05 >0,05	1,10±0,07 >0,05 >0,05	1,00±0,07 <0,05 >0,05	1,20±0,09 >0,05 >0,05	1,18±0,09 >0,05 >0,05
ЗХ, ммоль/л, р P ₁	4,25±0,06	8,00±0,60 <0,05	8,28±0,54 <0,05 >0,05	8,34±0,60 <0,05 >0,05	8,40±0,64 <0,05 >0,05	8,16±0,58 <0,05 >0,05	8,26±0,60 <0,05 >0,05	8,30±0,58 <0,05 >0,05
АЛТ, ОД/л, р P ₁	24,20±2,2	105,80±7,60 <0,05	102,60±5,8 <0,05 >0,05	106,80±6,4 <0,05 >0,05	107,4±6,2 <0,05 >0,05	106,80±5,8 <0,05 >0,05	108,00±6,50 <0,05 >0,05	107,60±6,68 <0,05 >0,05
АСТ, ОД/л, р P ₁	27,10±1,60	94,00±8,20 <0,05	92,50±6,80 <0,05 >0,05	93,00±7,00 <0,05 >0,05	94,00±8,00 <0,05 >0,05	94,00±7,60 <0,05 >0,05	93,80±8,00 <0,05 >0,05	94,00±8,20 <0,05 >0,05

1	2	3	4	5	6	7	8	9
МДА, ммоль/л р р ₁	2,10±1,04	8,04±1,10 <0,05	7,98±0,90 <0,05 >0,05	8,14±1,08 <0,05 >0,05	8,00±1,06 <0,05 >0,05	7,84±1,20 <0,05 >0,05	8,08±1,12 <0,05 >0,05	8,16±0,98 <0,05 >0,05
СОД, Од/л р р ₁	26,60±3,80	12,08±4,20 <0,05	11,98±3,60 <0,05 >0,05	12,20±4,00 <0,05 >0,05	10,84±2,80 <0,05 >0,05	12,24±3,60 <0,05 >0,05	11,46±2,80 <0,05 >0,05	10,96±2,40 <0,05 >0,05
ГГТп, Од/л р р ₁	48,34±1,80	51,4±3,00 >0,05	47,20±2,80 >0,05 >0,05	46,80±3,00 0 >0,05 >0,05	48,40±4,20 >0,05 >0,05	48,60±3,80 >0,05 >0,05	48,00±4,20 0 >0,05 >0,05	52,60±4,80 0 >0,05 >0,05
ІЛ-6 р р ₁	1,18±0,20	5,00±0,18 <0,05	4,86±0,22 <0,05 >0,05	4,92±0,23 <0,05 >0,05	4,95±0,22 <0,05 >0,05	4,95±0,22 <0,05 >0,05	4,98±0,23 <0,05 >0,05	5,00±0,23 <0,05 >0,05
ЦК-18 р р ₁	40,60±6,80	365,80±14,00 <0,05	356,60±14,00 <0,05 >0,05	360,00±15,00 <0,05 >0,05	364,00±16,00 <0,05 >0,05	366,80±16,00 <0,05 >0,05	371,40±14,80 <0,05 >0,05	368,00±16,00 <0,05 >0,05

Примітки: 1. Р-вірогідність відмінності відносно показників контрольної групи.

2. Р₁-вірогідність відмінності відносно показників групи з метаболічним синдромом.

Через 40 діб лікування у всіх хворих визначалася тенденція до зниження активності печінкових ферментів, показників ліпідограми, але статистичної вірогідності між групами не констатовалося.

Після 90-денної гіполіпідемічної терапії тільки розувастином у хворих спостерігалось зменшення скарг: важкість і відчуття дискомфорту мали 33 (73,3%) хворих, зниження апетиту 29 (64,4%), 15 (33,3) хворих – метеоризм. При фізикальному огляді у 8 (17,7%) хворих виявлений вздутий живіт, у 32 (71,1%) – збільшення печінки. Стеатоз печінки 2-го ступеня, за даними УЗД, мали 23 (51,1%) хворих, затухання У-звуку у 32 (71,1%) пацієнтів.

На 90 добу у хворих другої групи виявлялось достовірне зниження рівня ЛПНЩ на 21,2% (p<0,001) порівняно з початком лікування, проте рівень ЛПНЩ не досягав даних контрольної групи, був вищим на 47,4%. Рівень ЛПВЩ перевищував дані до лікування на 43,3% (p<0,001). ТГ зменшувався на 19,1%. Активність печінкових ферментів, зокрема АЛТ, знижувалась в середньому на 15%, АСТ – на 7,5% у порівнянні до лікування, при цьому показники їх не досягали статистично значущої різниці. Активність ГГТп відзначалася на рівні вихідних даних. Рівень ІЛ-6 на 90-у добу був нижче в середньому на 10%, а рівень ЦК-18 – на 8,2% без статистичної достовірності показників.

В процесі лікування розувастином визначено зміни показників перекісного окислення ліпідів (ПОЛ) та стану антиоксидантної системи в сироватці крові хворих МС із НАЖХП. Виявлено зниження вмісту кінцевого продукту вільнорадикального окислення – МДА на 35% (p<0,05) у порівнянні до лікування. Активність ключового антиоксидантного ферменту – СОД підвищувалася в середньому на 27,3% (p>0,05).

Порівняльний аналіз клінічних даних хворих першої групи, яким разом із розувастином надавали кверцетин, визначив більш виразну тенденцію до зменшення

скарж, зокрема на важкість і дискомфорт у правому підребер'ї – скаржилися 17 (41,4%) хворих, на зниження апетиту – 12 (29,2%), метеоризм – 10 (24,3%). Фізикальне обстеження виявило здуття живота у 3 (7,3%) хворих, збільшення печінки у 21 (51,2%). За даними УЗД, стеатоз 2-го ступеня мали 18 (43,9%) хворих, а затухання У-звуку було виявлено у 27 (65,8%) пацієнтів.

Аналіз біохімічних показників сироватки крові цієї групи пацієнтів на 90 у добу лікування виявив достовірне зниження рівня ЛПНЩ на 39,5% ($p < 0,05$) у порівнянні до лікування, та був меншим достовірно на 22% порівняно з другою групою ($p < 0,01$). Рівень ТГ визначався достовірно ($p < 0,05$) в 2 рази меншим порівняно до лікування, складаючи в середньому ($1,06 \pm 0,08$) ммоль/л, також достовірно у 1,6 рази меншим за показника у другій групі хворих. Рівень ЛПВЩ був достовірно вищим в середньому на 72% ($p < 0,05$) порівняно до лікування, на 12% вищим за середнього показника другої групи. Активність АСТ була достовірно меншою на 27% ($p < 0,001$) порівняно до лікування та на 16% порівняно з показником другої групи. Активність ГГПп коливалась у межах референсних значень. Відзначено значуще зменшення концентрації ІЛ-6 в середньому на 23% ($p < 0,05$) та рівня ЦК-18 на 22% ($p < 0,001$) порівняно до лікування.

У хворих першої групи динаміка МДА була виразніше: зниження відбувалося в середньому на 62% порівняно до показників до лікування ($p < 0,05$), та було майже вдвічі значніше ніж у хворих другої групи. Підвищення активності СОД відзначено в середньому у 2,25 рази порівняно до лікування. Активація антиоксидантного ферменту була на 66,4% вище у хворих цієї групи ніж у пацієнтів тільки базисної терапії.

Таким чином, основні скарги у хворих МС з НАЖХП були на тяжкість у правому підребер'ї. При оцінці об'єктивного статусу було виявлено збільшення розмірів печінки на 2-3 см нижче рівня реберної дуги. При УЗД у всіх пацієнтів знайдено підвищення ехогенності печінки, переважно дифузного характеру. При оцінці біохімічних показників крові у хворих з МС і НАЖХП виявлено підвищення активності трансаміназ у 42% випадків та ГГТп у 32% обстежених з вірогідною різницею від групи контролю, що свідчить про наявність у хворих лабораторних синдромів цитолізу та холестазу, які підтверджують розвиток стеатогепатиту і можуть бути зіставлені з літературними даними [2,7].

Таблиця 2

Зміни показників сироватки крові у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки на тлі метаболічного синдрому після лікування

Показники	Групи досліджування						
	Перша група				Друга група		
	Контрольна група n=14	НАЖХП n=10	Стеатоз n=18	НАСГ n=8	НАЖХП n=11	Стеатоз n=17	НАСГ n=7
1	2	3	4	5	6	7	8
ТГ, ммоль/л	1,15±0,07	1,00±0,06 >0,05	1,08±0,08 >0,05	1,12±0,10 >0,05	1,58±0,08 <0,05 <0,05	1,64±0,10 <0,05 <0,05	1,80±0,08 <0,05 <0,05
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,38±0,12	0,60±0,11 <0,05	0,68±0,10 <0,05	0,70±0,11 <0,05	0,72±0,12 <0,05 >0,05	0,78±0,10 <0,05 >0,05	0,80±0,08 <0,05 >0,05
ЛПНЩ, ммоль/л	2,78±0,11	3,10±0,13 >0,05	3,19±0,15 <0,05	3,24±0,14 <0,05	4,10±0,12 <0,05	4,10±0,13 <0,05 <0,05	4,28±0,15 <0,05 <0,05
ЛНВЩ, ммоль/л	1,25±0,08	1,96±0,15 <0,05	1,92±0,12 <0,05	1,94±0,20 <0,05	1,68±0,12 <0,05 >0,05	1,72±0,13 <0,05 >0,05	1,76±0,15 <0,05 >0,05
ЗХ, ммоль/л	4,25±0,06	6,46±0,56 <0,05	6,50±0,62 <0,05	6,55±0,58 <0,05	7,48±0,48 <0,05 <0,05	7,64±0,54 <0,05 >0,05	7,86±0,50 <0,05 >0,05

1	2	3	4	5	6	7	8
АЛТ, ОД/л	24,20±2,2	76,10±6,70 <0,05	79,00±7,20 <0,05	78,00±6,40 <0,05	92,50±7,10 <0,05 >0,05	90,40±6,70 <0,05 >0,05	92,30±5,80 <0,05 >0,05
АСТ, ОД/л	27,10±1,60	66,40±4,20 <0,05	69,80±4,00 <0,05	70,80±3,60 <0,05	78,40±3,80 <0,05 >0,05	82,60±5,00 <0,05 >0,05	85,90±3,60 <0,05 >0,05
МДА, ммоль/л	2,10±1,04	2,80±0,80 >0,05	3,20±0,52 >0,05	3,00±0,60 >0,05	5,80±0,65 <0,05 <0,05	4,80±0,80 <0,05 >0,05	5,20±0,75 <0,05 <0,05
СОД, ОД/л	26,60±6,75	24,80±4,60 >0,05	25,60±3,60 >0,05	28,40±5,20 >0,05	16,20±3,60 >0,05 >0,05	15,90±4,40 >0,05 >0,05	12,20±4,00 >0,05 >0,05
ГГТп, ОД/л	48,34±1,80	41,40±3,80 >0,05	42,40±4,20 >0,05	41,80±4,30 >0,05 >0,05	58,00±5,20 >0,05 >0,05	56,40±5,00 >0,05 >0,05	55,60±5,12 >0,05 >0,05
ІЛ-6	1,18±0,20	3,75±0,22 <0,05	3,80±0,20 <0,05	3,85±0,28 <0,05	4,54±0,30 <0,05 >0,05	4,42±0,36 <0,05 >0,05	4,38±0,80 <0,05 >0,05
ЦК-18	40,60±6,80	280,00±20,00 <0,05	286,00±22,00 <0,05	288,00±22,00 <0,05	340,00±20,00 <0,05 <0,05	339,00±21,00 <0,05 >0,05	335,00±22,00 <0,05 >0,05

Примітки: 1. р-вірогідність відмінності відносно показників контрольної групи.

2. р₁-вірогідність відмінності показників між першою і другою групою хворих.

Дослідження показників ліпідного обміну показали підвищення рівня ЗХ у 80% хворих у порівнянні з групою контролю. Підвищення вмісту ЛПНЩ відзначалось у 68% хворих та вірогідно відрізнялось від групи здорових. Проте, вміст ЛНВЩ був зниженим у 72% пацієнтів. Рівень ТГ визначався підвищеним у 1,8 разу у 76% хворих у порівнянні з групою контролю. Відношення ТГ/ЛПВЩ можна використовувати для косвенної оцінки інсулінорезистентності, яка лежить в основі розвитку МС. В наших дослідженнях у здорових людей відношення ТГ/ЛПВЩ складало у середньому 0,92±0,14, у той час як у хворих НАЖХП при МС 1,78±0,22, що свідчило про наявність інсулінорезистентності (ІР).

Відомо, що основною зв'язуючою ланкою всіх компонентів МС і ураження печінки вважають ІР [8, 9]. Початковим впливом ІР є накопичення вільних жирних кислот у гепатоцитах, які призводять до стеатозу печінки. На тлі стеатозу та утворення активних форм кисню за рахунок складних взаємодій між цитокінами, ендотоксинами, макрофагами, гепатоцитами підвищується ліполіз в жировій тканині, формується жирова дистрофія гепатоцитів [10, 14]. Одночасно розвивається оксидативний стрес з формуванням запальної реакції і трансформацією в стеатогепатит і далі в неалкогольний цироз печінки. Вільні жирні кислоти, які виділяються в портальний кровообіг, поступають у печінку, становляться джерелом формування ЛПНЩ, що служать транспортними формами холестерину [3]. НАЖХП часто приводить до розвитку високоатерогенної дисліпідемії з високими титрами тригліцеридів, ЛПНЩ, низьким вмістом ЛПВЩ, підтримуючи стан субклінічного запалення за рахунок підвищення концентрації прозапальних цитокінів, лейкоцитів, СРБ, підсилення процесів ПОЛ [7, 9].

В наших дослідженнях у хворих з МС і НАЖХП була визначена активізація ПОЛ, яка проявлялась вірогідним підвищенням вмісту МДА у 3,8 рази у порівнянні з групою контролю. При дослідженні антиоксидантного захисту за активністю СОД у сироватці крові хворих було виявлено вірогідне зменшення її у порівнянні із здоровими людьми у 2,2 рази. Отримані результати вказують на зниження функціональної здатності антиоксидантної системи при НАЖХП на тлі МС. Пригнічення активності антиоксидантної системи є одною з причин розвитку у хворих МС окислювального стресу, тому що у даному випадку СОД

відповідальна за вилучення первинних активних форм кисню – супероксидного аніон-радикалу. Наші результати підтверджуються даними дослідників [1, 3], які виявили прямі достовірні взаємозв'язки МДА з АЛТ, ЛПНЩ, вказуючи на паралелізм активації ПОЛ і тяжкості синдрому цитолізу, дисліпідемії, підвищенням жирової тканини в печінці при МС. Активність СОД демонструє достовірні зворотні взаємозв'язки з трансаміазами [3].

Аналіз впливу лікування на перекисне окислення ліпідів і стан антиоксидантного статусу показав, що в групі пацієнтів з НАЖХП і МС, які додатково до базисної терапії приймали кверцетин, виявлено значне зниження вмісту вторинного продукту вільнорадикального окислення – МДА в плазмі крові в порівнянні з групою, що отримувала лише базис терапію. Одночасно відмічено підвищення активності СОД, що вказує на активацію антиоксидантного захисту організму [12, 13].

Дані досліджень свідчать про те, що розвиток хронічного субклінічного запалення у хворих МС з НАЖХП характеризується підвищенням концентрації маркерів системного запалення – прозапальних цитокінів ІЛ-6, які визначалися у чотири рази вищими за показники контрольної групи, що напевно зумовлено вираженістю метаболічних порушень і було порівняно зі змінами даних УЗД печінки та еластографії. У хворих, які отримали монотерапію розувастатином виявлено зменшення рівнів, однак пацієнти, яким додатково до розувастатину призначали кверцетин, мали більш виражений протизапальний та гіполіпідемічний ефекти і достовірно менші рівні ІЛ-6 та ЦК-18 [5, 10].

Динаміка прозапального цитокіну ІЛ-6, що характеризує активність системної неспецифічної запальної відповіді після проведеного лікування, показала, що відбувалося зниження його значень в обох досліджуваних групах, але суттєво більше в групі лікованих комбінованої терапії з додаванням кверцетину в порівнянні з групою, що отримувала базисну терапію.

Отже, комбінована гіполіпідемічна терапія з додаванням кверцетину, позитивно впливаючи як на оксидантну так і антиоксидантну системи, що проявляється у гальмуванні ПОЛ і активації компенсаторних процесів, які забезпечують в нормі утримання вільних радикалів на рівні, необхідному для забезпечення нормально протікаючих метаболічних процесів в клітині, сприяють зменшенню хронічного системного запалення та реалізації додаткової патогенетично необхідної дії на метаболічні показники (достовірне зниження ЛПНЩ, ТГ, ЗХ, підвищення ЛПВЩ) проявляє більш виражену антиоксидантну дію.

Отримані у ході дослідження результати відкривають нові перспективи корекції метаболічних зсувів, усунення оксидативного стресу у хворих на НАЖХП з МС шляхом впровадження комплексної гіполіпідемічної терапії з використанням кверцетину, що значно зменшить ризик розвитку ускладнень метаболічного синдрому.

Висновки

1. У хворих з МС відзначено високий ризик розвитку НАЖХП (за 72,8% за даними УЗД) з відповідними відхиленнями клініко-лабораторних показників у порівнянні із здоровими пацієнтами. Виявлено взаємозв'язок лабораторних показників (гіперхолестеримії, гіпертригліцеридемії, цитолізу гепатоцитів, системного запалення) та клінічною характеристикою, результатами інструментальних методів дослідження, які свідчать про тяжкість ураження печінки при МС.

2. Гіполіпідемічна терапія розувастатином у хворих НАЖХП упродовж 3 місяців приводила до зниження рівня ТГ на 21,1% ($p < 0,05$), ЛПНЩ – на 21,2% ($p < 0,05$), ЗХ – на 9% ($p > 0,05$). Було виявлено зниження ІЛ-6 на 10,0% та ЦК-18 на 8,2%, однак статичної значущості ці дані не набували. Активність печінкових ферментів і результати УЗД печінки після лікування значно не змінювалися.

3. На фоні комбінованої терапії розувастатином з кверцетином спостерігався виразний регрес клінічних проявів захворювання у хворих з НАЖХП і МС ніж у хворих, які приймали тільки розувастатин: виявлялося майже в 2 рази менша кількість скарг, а саме, періодичний ниючий біль лу правому підребір'ї, симптоми астеновегетативного та диспептичного синдромів. Позитивна динаміка клінічних симптомів супроводжувалася зниженням активності запального процесу в тканині печінки: рівня сироватних трансаміаз, маркерів ПОЛ і ліпідного обміну, концентрації ІЛ-6 та ЦК-18. Отримані біохімічні та імунологічні показники відповідали змінам за даними еластографії: зниження ступеню

стеатозу печінки (n=9, 23,8%), зменшення розміру печінки (n=8, 18,6%), затухання У-звуку до діафрагмального краю (n=6, 15,6%).

4. Проведений порівняльний аналіз даних комплексного обстеження хворих на НАЖХП при МС визначив ефективність застосування кверцетину у довготривалій комбінованій гіполіпідемічній терапії та доцільність для упередження розвитку і прогресування метаболічних порушень, асоційованих із захворюванням. Подальші дослідження будуть спрямовані на вивчення показників системного запалення, метаболічних зсувів ліпідного та вуглеводного обмінів у хворих із коморбідними станами МС з метою оцінки застосовної терапії і тривалості дії ефектів, з визначенням відстрочених результатів лікування.

References:

1. Біловол О.М., Князькова І.І., Кузьміна Н.В., Кирієнко О.М., Абрамова Л.П., Гаврилюк А.О. Терапевтична ефективність кверцетину у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та метаболічним синдромом //Світ медицини та біології – 2021-№1(75)-С.18-22 DOI 10.26724/2079-8334-2021-1-75-18- 22 . [Bilovol O.M., Kniazkova I.I., Kuzminova N.V., Kyriienko O.M., Abramova L.P., Havryliuk A.O. *Terapevtychna efektyvnist kvartsetynu u patsientiv z arterialnoiu hipertenziieiu ta metabolichnym syndromom* //Svit medytsyny ta biolohii – 2021-№1(75)-S.18-22 DOI 10.26724/2079-8334-2021-1-75-18- 22 [in Ukrainian].
2. Bischoff SC, Bernal W., Dasarathy S., Merli M., Plank LD, Schuútz T. et al. *Praktychni nastanovy Yevropeiskoyi asotsiatsiyi Klinichnoho Kharchuvannia ta metabolizmu (ESPEN). Klinichne kharchuvannia pry zakhvoriuvanniakh pechinky. Suchasna hastroenterolohiya.* 2021; 2(118): 28-40. Doi: <http://doi.org/10.30978/MG-2021-2-28> [in Ukrainian].
3. Булатова И.А. Щекотова А.П., Карлышева К.Н. Особенности окислительного стресса при метаболическом синдроме с жировым поражением печени //Современные проблемы науки и образования – 2014 – 2- С.41-47 . [Bulatova I.A. *Schekotova A.P., Karlyisheva K.N. Osobennosti oksislitel'nogo stressa pri metabolicheskome sindrome s zhirovym porazheniem pecheni* //Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya – 2014 – 2- S.41-47 [in Russian].
4. Goryachkovskiy A.M., *Klinicheskaya biokhimiya v laboratornoy diagnostike.* Odessa, 2005. 616 p. [in Russian].
5. Dynnyk N.V., *Zastosuvannya neinvazyvnykh biomarkeriv ta mistse tsytokeratynu 18 u diahnozytsii patsiyentiv z nealkolnoyu zhyrovoyu khvoroboyu pechinky.* Ukrayinskyy naukovo-medychnyy molodizhnyy zhurnal, 2016; 2(95), 12-18 [in Ukrainian].
6. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias/Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention Rehabilitation (EACPR). *Russ. J. Cardiol.* 2017. N5(145). P. 7-77.
7. Chorna VV, Khlyestova SS, Humenyuk NI, Makhnyuk VM. *Pokaznyky zakhvoryuvanosti I poshyrenosti ta suchasni pohlyady na profilaktiku khvorob.* Visnyk Vinnytskoho natsionalnoho medychnoho universytetu 2020;24(1):158- 164. [https://doi.org/10.31393/reports-vinmedical-2020-24\(1\)-31](https://doi.org/10.31393/reports-vinmedical-2020-24(1)-31) [in Ukrainian]. 14
8. Finck BN *Fargeting Metabolism, Insulin Resistance and Diabetes to treat Nonalcoholic steatohepatitis.* *Diabetes.* 2018; 67(12):2485-2493. doi:0.2337/dbi 18-0024.
9. Hernandez-Baixaui J., Quesada-Vazquez S., Marine Casado R. Cardoso KG Caimari A, delBas JM et al. *Detection of early disease risk factors associated with metabolic syndrome: a new era with the NMR metabolomics assessment.* *Nutrients.* 2020; 12(3): 806. doi:10.3390/nu 12030806.
10. Kang YE, Kim JM, Joung KH, Lee JH, You BR, Choi MJ et al. *The Roles of Adipokines, Proinflammatory Cytokines, and Adipose Tissue Macrophages in Obesity – Associated Insulin Resistance in Modest Obesity and Early Metabolic Dysfunction.* *PloS One.* 2016; 11(4):.e0154003.doi:10.1371/journal.pone. 0154003.
11. Консенсус Экспертов по междисциплинарному подходу к ведению, диагностике и лечению больных метаболическим синдромом//Кардиоваскулярная терапия и профилактика – 2013-№12(6)- С.41-81 doi:10/15829/1728-8800-2013-6-78-

82 [Konsensus Ekspertov po mezhdistsiplinarnomu podhod k vedeniyu, diagnostika i lechenie bolnyih metabolicheskim sindromom//Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika – 2013-#12(6)-S.41-81 doi:10/15829/1728-8800-2013-6-78-82 [in Russian].

12. Miltonprabu S, Tomczyk M., Skalicka Wozniak K. et al. Hepatoprotective effect of quercetin: From chemistry to medicine. Food Chem. Toxicol. 2017, 108(Pt B):365-374. DOI:10.1016/j.fct.2016.08.034.

13. Parkhomenko A., Kozhukhov S., Lutay Y. Multicenter randomized clinical trial of the efficacy and safety of intravenous quercetin in patients with STElevation acute myocardial infarction. European Heart journal.2018: 39(SI): 431.doi:10.1093/eurheartj/ehy 565.2152.

14. Sporea I., Popescu A., Dumitrascu D., Brise C., Nedelcu L., Trifan A., Braticevici CF. Nonalcoholic Fatty liver Disease: Status Quo. Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases. 2018;27(4): 439-448.doi: 10.15403/jgld.2014.1121.274.quo.

14. Уніфікований клінічний протокол «Неалкогольний стеатогепатит» Наказ МОЗ України №826 від 06.11.2014 року /М. К. Хобзей, Н.В. Харченко, О.М. Ліщина та ін. 2014ю URL: http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2014.826Gepatyty/2014_826_UKPMД_NSTPT.pdf. [Unifikovanyi klinichni protokoli «Nealkoholnyi steatohepatyt» Nakaz MOZ Ukrainy №826 vid 06.11.2014 roku /M. K. Khobzei, N.V. Kharchenko, O.M. Lishchyna ta in. 2014yu URL: http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2014.826Gepatyty/2014_826_UKRMД_NSTPT.pdf. [in Ukrainian].

1. **Внесок авторів / authors' contribution:** Всі автори зазначають про рівномірний вклад в концепцію, написання та затвердження статті. Автори прочитали й погодились з опублікованою версією рукопису.

2. **Фінансування /Funding.** Це дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

3. **Висновок комісії по біоетиці/Institutional ReviewBoard Statement**

Для проведення дослідження отримано позитивне рішення комісії з біоетики Одеського національного медичного університету МОЗ України (протокол №15 від 13.09.2023), дотримано основних морально-етичних принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації з біомедичних досліджень.

4. **Заява про поінформовану згоду /Informed Consent Statement**

Від пацієнтів, що приймали участь в дослідженні було отримано письмову поінформовану згоду на обробку персональних даних та їх подальше використання.

5. **Заява про доступність даних / DataAvailabilityStatement**

Вся інформація знаходиться у відкритому доступі, дані щодо конкретного пацієнта можуть бути отримані на запит у провідного автора.

6. **Конфлікт інтересів /Conflicts of Interest**

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів

Робота надійшла в редакцію 27.07.2023 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

Лісовий В. М., Аркатов А. В.
Панасовський М. Л., Семчишин Ю. Р.
**ДОСВІД ВИКОРИСТАННЯ
ПРОДУКТІВ БДЖІЛЬНИЦТВА В
КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ
ХРОНІЧНОГО ПРОСТАТИТУ**148

Lisovyi V. M., Arkatov A. V.
Panasovskiy M. L., Semchyshyn Yu. R.
**EXPERIENCE OF USING BEEKEEPING
PRODUCTS IN THE COMPLEX
TREATMENT OF CHRONIC
PROSTATITIS**148

Кравченко Л. С., Кашченко О. А.
Унгурян Л. М., Чеботарьова С.
Іванова Я. І.
**ВПЛИВ КВАРЦЕТИНУ У КОМПЛЕКС-
НИЙ ГІПОЛІПІДЕМІЧНІЙ ТЕРАПІЇ
ХВОРИХ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИН-
ДРОМОМ І КОМОРБІДНИМ ЗАХВО-
РЮВАННЯМ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ
ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ**155

Kravchenko L., Kaschenko O.
Unhurian L., Chebotarova S.
Ivanova Ya.
**INFLUENCE OF QWERCETIN IN
COMPLEX HYPOLIPIDEMIC
THERAPY OF PATIENTS WITH
METABOLIC SYNDROME AND
COMORBID NONALCOHOLIC FATTY
LIVER DISEASE**155

**МЕДИЧНІ ТА ЕКОЛОГІЧНІ ПРОБЛЕМИ
ПРИМОРСЬКИХ РЕГІОНІВ**

**MEDICAL AND ECOLOGIC PROBLES
OF SEACOAST REGIONS**

Бабієнко В. В., Мокієнко А. В.
Валькевич Д. В.
**УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ
ГІГІЄНИЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ЯКОСТІ
ПИТНОЇ ВОДИ ОДЕСЬКОЇ ОБЛАСТІ**
.....165

Babienko V. V., Mokienko A. V.
Valkevich D. V.
**GENERALIZATION OF THE RESULTS
OF HYGIENIC RESEARCH ON THE
QUALITY OF DRINKING WATER IN
THE ODESSA REGION**.....165

**ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-
ТЕОРЕТИЧНІ ПИТАННЯ БІОЛОГІЇ
ТА МЕДИЦИНИ**

**EXPERIMENTAL AND THEORETICAL
ASPECTS OF BIOLOGY AND
MEDICINE**

Гоженко А. І., Шафран Л. М.
Пихтеева О. Г., Большой Д. В.
Сірман В. М.
**ОСОБЛИВОСТІ НАКОПИЧЕННЯ
РТУТІ ТА КАДМІЮ В НИРКАХ**
.....170

Gozhenko A. I., Shafran L. M.
Pykhteeva O. G., Bolshoi D. V.
Sirman V. M.
**FEATURES OF MERCURY AND
CADMIUM ACCUMULATION IN THE
KIDNEYS**.....170

Олекшій П. В., Регада М. С.
Гайдучок І. Г.
**ХАРАКТЕРИСТИКА ЗМІН
ПРОТЕЇНАЗНО-ІНГІБІТОРНОЇ
СИСТЕМИ В ТКАНИНАХ
ПАРОДОНТА В ДИНАМІЦІ
РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬ-
НОГО ПАРОДОНТИТУ**175

Olekshij P. V., Regeda M. S.
Hayduchok I. G.
**CHARACTERISTICS OF CHANGES IN
THE PROTEINASE-INHIBITORY
SYSTEM IN PERIODONTAL TISSUES
IN THE DYNAMICS OF
EXPERIMENTAL PERIODONTITIS
DEVELOPMENT**175

Пискливець Т. І., Шульгай А. Г.
**ФУНКЦІОНАЛЬНІ ТА МЕТАБОЛІЧНІ
ПОРУШЕННЯ ПЕЧІНКИ ЗА УМОВ
СКЕЛЕТНОЇ ТРАВМИ,
УСКЛАДНЕНОЇ ГОСТРОЮ
КРОВОТРАТОЮ РІЗНОГО
СТУПЕНЯ, ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ**180

Pysklyvets T. I., Shulhai A. H.
**FUNCTIONAL AND METABOLIC
DISORDERS OF THE LIVER IN CASE
OF SKELETAL TRAUMA
COMPLICATED BY ACUTE BLOOD
LOSS OF VARYING DEGREES AND
THEIR CORRECTION**180