

ВПЛИВ ТІОТРИАЗОЛІНУ НА БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ ТА ЦИТОКІНОВИЙ БАЛАНС У СКЛАДІ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ

В. Ф. Орловський, д-р мед. наук, професор;

Н. О. Муренець; О. В. Орловський, канд. мед. наук;

М. В. Прокопішек*,

Медичний інститут Сумського державного університету, м. Суми;

*Сумська обласна клінічна лікарня, м. Суми

Досліджували вплив тіотриазоліну на біохімічні та імунологічні прояви неалкогольної жирової хвороби печінки. Не виявили достовірної різниці функціонального стану печінки та стану ліпідного профілю у групах із стандартним лікуванням та з додаванням тіотриазоліну. Додаткове застосування тіотриазоліну призводило до зниження С-реактивного білка та прозапальних цитокінів на відміну від стандартного лікування.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, субклінічне запалення, цитокіни, лікування.

ВСТУП

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є однією з актуальних проблем сучасної гастроентерології, особливо останніми роками, що пов'язано з великою поширеністю цієї патології як в Україні, так і в інших країнах світу та неухильною тенденцією до зростання [1, 8]. Так, наприклад, серед захворювань печінки у США поширеність НАЖХП займає на перше місце і становить 20-30 % [12].

НАЖХП являє собою широкий спектр захворювань від стеатозу печінки, який має доброякісний перебіг, до неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), більш вагомій форми НАЖХП, яка може у 25 % випадків прогресувати до цирозу печінки та печінкової недостатності [4]. Частіше за все, НАЖХП асоційована із компонентами метаболічного синдрому (МС), причому основною патогенетичною ланкою, яка об'єднує ці стани, є синдром інсулінорезистентності. Деякі автори вважають НАЖХП печінковим компонентом МС [14].

На даному етапі відсутні стандартні схеми лікування НАЖХП на різних її етапах, а також недостатньо лікарських рекомендацій щодо ведення пацієнтів із НАЖХП, що базуються на великих рандомізованих контрольованих дослідженнях. Зважаючи на це, існують стратегії ведення, спрямовані на індивідуальне лікування компонентів МС, оскільки це не тільки знижує ризик кардіоваскулярних захворювань, але й може виявитись корисним для печінки. Інші дослідження присвячені призначенню препаратів, що впливають на патогенетичні ланки НАЖХП, такі, як інсулінорезистентність, оксидативний стрес, прозапальні цитокіни, апоптоз, надмірний бактеріальний ріст [10, 11].

При НАСГ патогенетично виправданим є диференційоване призначення гепатопротекторів. Так, отримані певні результати при використанні препаратів урсодезоксихолієвої кислоти (УДХК). УДХК має пряму цитопротекторну та мембраностабілізуючу дію, внаслідок пригнічення апоптозу, також виявлений імуномодулюючий вплив. Однак у рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні пацієнтів із НАСГ ці властивості не підтвердилися. При порівнянні із плацебо у групі із застосуванням УДХК не виявлено статистично достовірного зниження рівнів амінотрансфераз, стеатозу, запалення та фіброзу [13]. Хоча в інших дослідженнях відзначений позитивний вплив УДХК на біохімічні

показники цитолізу та холестази при НАСГ, а також вираженість стеатозу [7].

У літературі є доказова база щодо використання препаратів есенційних фосфоліпідів у пацієнтів із захворюваннями печінки, у тому числі і при НАЖХП. Основні його позитивні ефекти пов'язані із нормалізацією структурно-функціональної цілісності клітинних мембран гепатоцитів і відновлення метаболізму клітини [3].

Останніми роками сформувалися чіткі фармакологічні вимоги до препаратів, що використовуються як гепатопротектори. Зокрема, гепатопротекторні препарати повинні мати анаболічну, мембраностабілізуючу, антиоксидантну, протизапальну, холатосинтетичну, жовчовидільну, імуномодулюючу та спазмолітичну активність [9]. Усі вищеперераховані фармакологічні властивості гепатопротекторів характерні для тіотриазоліну [2]. Перевагу тіотриазоліну надає його імуномодулюючий вплив на імунну систему, що робить цей препарат дуже перспективним у лікуванні НАЖХП. Проте праць, де цей препарат використовувався б серед пацієнтів на різних етапах НАЖХП, ми не знайшли.

МЕТА РОБОТИ

Вивчення впливу ефективності стандартної терапії із використанням препаратів УДХК або есенційних фосфоліпідів та поєднання стандартної терапії із тіотриазоліном (Лекхим-Харків) на біохімічні показники та цитокіновий баланс у хворих із НАЖХП на різних її етапах.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежили 128 хворих у віці від 19 до 73 років (середній вік $(50,4 \pm 1,71)$ року) з НАЖХП. Наявність стеатозу печінки визначали за даними УЗД [6], а при підвищенні активності сироваткових трансаміназ (АЛТ, АСТ) (не вище 4 норм) діагностували НАСГ. Усі хворі не мали алкогольного анамнезу, маркерів гепатиту В і С, ознак аутоімунного та медикаментозного гепатитів.

У обстежених визначали біохімічні параметри крові (білірубін, АЛТ, АСТ, лужну фосфатазу (ЛФ), -глутамілтранспептидазу (ГГТП)), ліпідний профіль (рівень загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїдів високої густини (ХС ЛПВГ), і тригліцеридів (ТГ)) за стандартними методиками. Вміст холестерину в складі ліпопротеїдів низької густини (ХС ЛПНГ) вираховували за формулою W. T. Friedewald, концентрацію холестерину у складі ліпопротеїдів дуже низької густини (ХС ЛПДНГ) визначали за значенням співвідношення ТГ/2,22. Індекс атерогенності (ІА) розраховували за формулою А. М. Клімова: $IA = (ЗХС - ХС ЛПВГ) / ХС ЛПВГ$. С-реактивний білок (СРБ) визначали високочутливим імунотурбодиметричним методом з використанням наборів "Beckman Coulter" (США) за методикою виробника (чутливість 0,15 мг/л).

Концентрацію цитокінів (ФНП-, ІЛ-8 та ІЛ-4) визначали імуноферментним методом з використанням комерційних тест-систем ТЗОВ «Укрмедсервіс» (Донецьк).

Пацієнти були згруповані таким чином: 1-шу групу склали 30 пацієнтів з неалкогольним стеатозом печінки (НАСП), які отримували базисну терапію, 2-гу групу - 32 пацієнти з НАСГ, які отримували базисну терапію. Іб групу - 33 пацієнти із НАСП, які отримували у додаток до базисної терапії тіотриазолін по 2 мл 2,5 % розчину внутрішньом'язово 2 рази на день 5 днів, потім по 100 мг (1 табл.) 3 рази на день 20 днів. Іб групу - 33 пацієнти із НАСГ, які отримували у доповнення до базисної терапії тіотриазолін по 2 мл 2,5 % розчину внутрішньом'язово 2 рази на день 5 днів, потім - по 100 мг (табл.1) 3 рази

на день 20 днів. Групу порівняння склали 20 практично здорових осіб. Хворі у зазначених групах були репрезентативні за віком та статтю. Дослідження параметрів, що вивчалися, відбувалося при госпіталізації до стаціонару, через 25 днів та через 3 місяці від початку лікування. Отримані результати обробляли статистично з використанням критерію Стюдента, кореляційного аналізу за Пірсоном за допомогою комп'ютерної програми «Microsoft Excel».

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналізуючи стан ліпідного профілю пацієнтів на 25-й день, в усіх групах спостерігали статистично достовірне зниження рівнів ЗХС, ТГ, ХС ЛПНГ та ХС ЛПДНГ ($p < 0,05$), більш виражене у пацієнтів із НАСГ (Па та Пб групи), що узгоджується з точкою зору про зміни показників ліпідного профілю при НАЖХП [8]. Так, рівні ЗХС знижувалися на 10 % та 14 % у пацієнтів Іа та Іб груп; на 19 % та 21 % серед хворих Па та Пб груп відповідно. Рівні ТГ знижувалися на 25 % та 26 % у хворих Іа та Іб груп; на 28 % і 33 % у хворих Па та Пб груп відповідно. Стосовно рівнів ХС ЛПНГ, то вони знижувалися в усіх групах приблизно на 25 %. Рівні ХС ЛПДНГ в Іа та Іб групах знижувалися на 20 % та 22 % відповідно, в Па та Пб – на 30 %. Визначили достовірне підвищення рівнів ХС ЛПВГ в усіх групах хворих ($p < 0,01$). Так, в Іа та Іб групах рівні ХС ЛПВГ збільшувалися на 30 % та 35 %, тоді як у Па та Пб групах – на 25 %. Зважаючи на вищенаведені зміни, в усіх групах достовірно зменшувався показник індексу атерогенності ІА ($p < 0,001$). Однак достовірної різниці між групами з різними методами лікування нами не відмічено. Була лише незначна тенденція до зниження рівнів ЗХС, ТГ, ХС ЛПНГ та ХС ЛПДНГ у хворих із додаванням тіотриазоліну до базисної терапії (І б та П б групи), що може бути пов'язано з кумулятивним гіполіпідемічним ефектом базисної терапії та тіотриазоліну.

Через 3 місяці від початку лікування у пацієнтів І б та П б груп ми спостерігали показники ліпідного обміну, більш наближені до показників групи контролю, тоді як при застосуванні тільки базисної терапії вищезазначені показники дещо погіршуються, але недостовірно і найбільше в групі пацієнтів із НАСГ (Па група). Тобто через 3 місяці відмічено більш стабільний вплив на показники ліпідного обміну терапії з додаванням тіотриазоліну, ніж тільки базисної терапії.

Зважаючи на те, що показники функціонального стану печінки достовірно змінювалися лише у пацієнтів із НАСГ, ми аналізували тільки рівні показників Па та Пб груп в різні терміни після початку лікування (табл. 1).

На 25-й день після початку лікування спостерігали зниження рівнів трансаміназ, загального білірубіну, ЛФ та ГГТП практично до рівнів у контрольній групі в обох обстежуваних групах. Проте достовірної різниці між групою хворих, які лікувалися стандартно та з додаванням тіотриазоліну, не відмічали. Через 3 місяці від початку лікування спостерігали тенденцію до підвищення рівнів трансаміназ в Па групі, тоді як у Пб групі виявили незначну тенденцію до зниження цих показників.

Таким чином, включення тіотриазоліну до традиційного лікування не впливає на рівні показників функціонального стану печінки в різні терміни від початку лікування. Відзначена лише тенденція до зниження рівнів трансаміназ у групі з включенням тіотриазоліну через 3 місяці. Це може бути пов'язано із сумациєю протизапальної дії препаратів, які застосовувалися в базисній терапії, тіотриазоліна.

У Іа групі через 25 діб та 3 місяці вміст СРБ мав тенденцію до зниження, тоді як у Іб групі його рівень вірогідно знижувався ($p < 0,001$) через 25 діб, а через 3 міс. наближався до показників у групі контролю. Також ми відзначали вірогідне зниження рівня СРБ в Іб групі після

проведеного лікування щодо аналогічних показників Іа групи ($p < 0,05$). Вміст СРБ в Іа та Іб групах вірогідно знижувався у ході лікування ($p < 0,001$). Проте у групі із застосуванням тіотриазоліну його рівень вірогідно знижувався не тільки стосовно показників до лікування, але й показників у групі з використанням лише базисного лікування ($p < 0,05$). Це стверджує один із відомих протизапальних механізмів дії тіотриазоліну – здатність знижувати рівень білка гострої фази запалення – СРБ [5]. Через 3 міс. від початку лікування в Іа групі рівень СРБ мав тенденцію до підвищення, тоді як у Іб групі продовжував знижуватися, наближаючись до показників групи контролю.

Таблиця 1- Динаміка основних біохімічних показників у хворих на неалкогольний стеатогепатит у залежності від схеми лікування

Показник	Контроль (n = 20)	Термін спостереження від початку лікування		
		початкові дані	через 25 діб	через 3 місяці
АЛТ, Од/л	20,6 ± 1,1	69,31 ± 5,07	35,94 ± 2,17	38,5 ± 2,84
		69,69 ± 4,89	33,33 ± 2,57	31,69 ± 1,88
АСТ, Од/л	22,2 ± 1,02	64,22 ± 5,53	40,16 ± 2,46	40,75 ± 2,72
		59,27 ± 4,72	36,61 ± 2,95	36,34 ± 3,35
Заг. білірубін мкмоль/л	13,9 ± 0,65	33,49 ± 7,83	17,28 ± 1,78	17,25 ± 1,58
		24,65 ± 5,13	14,22 ± 0,76	14,59 ± 0,82
ЛФ, Од/л	125,1 ± 6,7	236,4 ± 19,23	167,5 ± 10,44	159,6 ± 7,9
		219,6 ± 15,71	158,3 ± 8,58	158,1 ± 8,97
ГГТП, Од/л	19,9 ± 1,16	59,56 ± 7,9	36,53 ± 3,28	34,61 ± 3,5
		54,79 ± 7,64	33,27 ± 3,78	30,69 ± 3,87

Примітки:
1. Чисельник – хворі Іа групи (n = 32).
2. Знаменник – хворі Іб групи (n = 33).
3. Достовірні зміни ($p < 0,05$) порівняно з показниками до лікування; достовірні зміни ($p < 0,01$) порівняно з показниками до лікування

Рівень ФНП- вірогідно знижувався в усіх групах через 25 діб після початку лікування ($p < 0,01$). Проте в Іб та Іб групах рівень ФНП- вірогідно знижувався не тільки стосовно показників до лікування, а й аналогічних показників у Іа та Іа групах і продовжував знижуватись далі. Так, рівні ФНП- в групах пацієнтів з додаванням тіотриазоліну до стандартного лікування через 3 місяці наближалися до показників контрольної групи.

У Іа групі рівень ІЛ-8 мав лише тенденцію до зниження, тоді як у Іб групі його рівень вірогідно знижувався на 25-й день лікування та залишався на такому ж рівні і через 3 місяці. Але вірогідної різниці між Іа та Іб групами в ході лікування нами не виявлено. Стосовно рівнів ІЛ-8 в Іа та Іб групах, то ми відмічали вірогідне зниження на 25-ту добу та через 3 місяці на фоні і базисного лікування, і з додаванням тіотриазоліну, проте у Іб групі спостерігали більше зниження рівнів ІЛ-8 і на 25-ту добу, і через 3 місяці лікування порівняно з Іа групою, але недостовірне.

Рівні ІЛ-4 мали лише тенденцію до зниження в усіх групах хворих у різні терміни від початку лікування. Достовірних відмінностей між групами з базисним лікуванням та з додаванням тіотриазоліну не відмічено. Так, у Іа та Іа групах рівні ІЛ-4 знижуються на 6 % та на 14 % на 25-ту добу лікування, тоді як у Іб та Іб групах – на 17 % та 18 % відповідно. Через 3 міс. рівні ІЛ-4 залишалися практично без змін в усіх групах хворих. Проте треба відмітити, що і на 25-ту добу, і через

З місяці рівні ІЛ-4 наближалися до показників у групі контролю в усіх групах хворих (табл. 2, 3).

Таблиця 2 - Динаміка рівнів С-реактивного білка та цитокінів у хворих на неалкогольний стеатоз печінки залежно від схеми лікування

Показник	Контроль (n = 20)	Термін спостереження від початку лікування		
		початкові дані	через 25 діб	через 3 місяці
СРБ, мг/л	2,02 ± 0,13	3,2 ± 0,21	2,81 ± 0,18	2,82 ± 0,21
		3,2 ± 0,2	2,24 ± 0,18	2,18 ± 0,19
ФНП- , пг/мл	24,2 ± 2,25	48,36 ± 2,67	35,57 ± 2,08	36,15 ± 2,24
		49,93 ± 3,82	28,91 ± 2,18	26,23 ± 2,1
ІЛ-8, пг/мл	21,6 ± 1,72	38,87 ± 3,99	30,13 ± 2,64	31,73 ± 2,78
		43,62 ± 4,04	27,3 ± 2,79	26,73 ± 3,0
ІЛ-4, пг/мл	33,1 ± 2,11	37,66 ± 4,84	35,4 ± 4,0	36,35 ± 4,47
		39,79 ± 3,34	33,12 ± 2,69	31,77 ± 2,81

Примітки:
1. Чисельник – хворі Іа групи (n = 30).
2. Знаменник – хворі Іб групи (n = 33).
3. Достовірні зміни (p < 0,05) порівняно з показниками до лікування;
достовірні зміни (p < 0,05) між групами в однакові терміни від початку лікування

Таблиця 3 - Динаміка рівнів С-реактивного білка та цитокінів у хворих на неалкогольний стеатогепатит залежно від схеми лікування

Показники	Контроль (n = 20)	Термін спостереження від початку лікування		
		початкові дані	через 25 діб	через 3 місяці
СРБ, мг/л	2,02 ± 0,13	6,02 ± 0,37	3,31 ± 0,29	3,54 ± 0,3
		6,3 ± 0,36	2,55 ± 0,22	2,46 ± 0,19
ФНП- , пг/мл	24,2 ± 2,25	82,39 ± 4,94	55,78 ± 4,40	58,89 ± 4,64
		87,87 ± 5,41	33,36 ± 2,78	31,33 ± 2,16
ІЛ-8, пг/мл	21,6 ± 1,72	62,62 ± 5,24	40,06 ± 4,34	38,11 ± 4,25
		62,21 ± 4,59	32,82 ± 2,8	33,8 ± 2,98
ІЛ-4, пг/мл	33,1 ± 2,11	45,49 ± 4,46	39,34 ± 3,5	39,68 ± 3,5
		41,2 ± 4,3	34,52 ± 3,42	35,73 ± 3,6

Примітки:
1. Чисельник – хворі ІІа групи (n = 32).
2. Знаменник – хворі ІІб групи (n = 33).
3. Достовірні зміни (p < 0,05) порівняно з показниками до лікування;
достовірні зміни (p < 0,05) між групами в однакові терміни від початку лікування

У результаті проведених досліджень ми бачимо більш виражене зниження СРБ, ФНП- , ІЛ-8 у пацієнтів на різних етапах НАЖХП при застосуванні тіотриазоліну у поєднанні із базисним лікуванням. Тобто тіотриазолін посилює протизапальну ефективність базисного лікування у пацієнтів із НАСП та НАСГ, сприяючи уповільненню прогресування захворювання.

Також, оскільки динаміка як прозапальних цитокінів так і СРБ у сироватці крові хворих на НАЖХП є визначальним показником при оцінці ступеня активності запального процесу та ефективності проведеного лікування, можна стверджувати, що тіотриазолін сприяє зменшенню вираженості хронічного системного субклінічного запалення

шляхом зменшення вмісту маркерів запалення та нормалізації цитокінового балансу.

Таким чином, застосування тіотриазоліну у поєднанні із базисним лікуванням у хворих на НАЖХП на різних етапах її розвитку сприяло вірогідному зниженню СРБ, ФНП-, ІЛ-8 до показників у групі контролю. Також рівні протизапального цитокіну (ІЛ-4) мали тенденцію до зниження до показників у групі контролю при застосуванні тіотриазоліну. Тобто, можна зробити висновок, що при додатковому застосуванні тіотриазоліну нівелювався цитокіновий дисбаланс, який відіграє одну з ключових ролей у патогенезі прогресування НАСП в НАСГ.

Отримані результати щодо протизапальної та імуномодуючої дії тіотриазоліну дають підстави для його широкого застосування у клінічній практиці для лікування НАЖХП на різних етапах її розвитку.

ВИСНОВКИ

1. У хворих на різних етапах неалкогольної жирової хвороби печінки показники ліпідного профілю та рівні трансаміназ знижувались як при застосуванні базисної терапії, так і у поєднанні її із тіотриазоліном. Проте достовірної різниці між групами з різними методами лікування не виявлено.

2. Додаткове застосування тіотриазоліну, на відміну від базисного лікування при неалкогольній жировій хворобі печінки, призводило до зниження рівня СРБ до рівнів показників контрольної групи, нормалізації цитокінового дисбалансу, що свідчить про зменшення вираженості хронічного системного субклінічного запалення у цих хворих.

SUMMARY

TIOTRASOLIN INFLUENCES CLINICAL, BIOCHEMICAL, IMMUNOLOGICAL INDICES AS A PART OF COMPLEX THERAPY IN PATIENTS WITH NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

V.F. Orlovsky, N.A. Murenets, O. V. Orlovsky, M.V. Prokopishek*

Medical Institute of Sumy State University, Sumy

*Sumy Regional Clinical Hospital, Sumy

Effect of Tiotriasolin on biochemical indices and cytokine balance was researched in patients with nonalcoholic fatty liver disease. No reliable functional indices of the liver, lipid profile were found between patients with standart treatment and with Tiotriasolin as a part. Additional usage of Tiotriasolin leads to decreasing CRP level to the levels of control groupe, cytokine disbalance was disappeared instead of standart therapy.

Key words: Tiotriasolin, nonalcoholic fatty liver disease.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бабак О.Я. Патофизиологические и молекулярные механизмы развития стеатоза и стеатогепатита / О.Я. Бабак, Н.А. Кравченко, С.В. Виноградов // Укр. тер. журнал. – 2007. - № 3. – С. 98–106.
2. Волошин Н.А. Тиотриазолин: достижение и перспективы применения в гепатологии / Н.А. Волошин, А.Д. Визир, В.В. Дунаев и др. // 36. наук. праць співробітників КМАПО ім П.Л. Шупика. - К., 2000. – Вип. 9, Кн. 4. – С. 30-36.
3. Звягинцева Т.Д. Современные аспекты применения «Эссенциале Форте Н» при неалкогольном стеатогепатите: настоящее и будущее / Т.Д. Звягинцева, А.И. Чернобай // Сучасна гастроентерологія. – 2008. - № 4 (42). – С. 54 – 57.
4. Карнейро М. де Мур. Неалкогольный стеатогепатит / Карнейро М. де Мур // Клинические перспективы в гастроэнтерологии. – 2001. - №2. – С. 12–15.
5. Мішенін В.А. Досвід використання тіотриазоліну в лікуванні гострих вірусних гепатитів / В.А. Мішенін, О.М. Винокуров // Інфекційні хвороби. – 2001. – № 2. – С. 15-18.
6. Панчишин Ю.М. Ультрасонографічні критерії стеатозу печінки / Ю.М. Панчишин // Укр. мед. часопис. – 2008. - № 4 (66). – С. 106-112.

7. Ткач С.М. Эффективность и безопасность гепатопротекторов с точки зрения доказательной медицины / С.М. Ткач // Здоров'я України. – 2006. - № 17. – С. 2–5.
8. Фадеенко Г.Д. Патофизиологические и молекулярные механизмы развития стеатоза и стеатогепатита / Г.Д. Фадеенко, Н.А. Кравченко, С.В. Виноградова // Сучасна гастроентерологія. – 2005. - № 3. – С. 89–95.
9. Харченко Н.В. Порівняльна характеристика сучасних гепатопротекторів / Н.В. Харченко // Вісн. фармакол. та фармації. – 2001. - № 3. – С. 18-25.
10. Lam Brian Treatment Options for Nonalcoholic Fatty Liver Disease / Brian Lam, Zobair M. Younossi // Ther. Adv. Gastroenterol. – 2010. - Vol. 13(2). – P. 121–137.
11. Comar K.M. Review Article: Drug Therapy for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease / K.M. Comar, R.K. Sterling // Aliment. Pharm. Ther. – 2006. - Vol. 23(2). – P. 207–215.
12. Adams Leon A. Nonalcoholic fatty liver disease / Leon A. Adams, Paul Angulo, Keith D. Lindor // CMAJ. – 2005. - Vol. 172(7). – P. 899–905.
13. Lindor K.D. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial / K.D. Lindor, K.V. Kowdley, E.J. Heathcote, et al. // Hepatology. – 2004. - Vol. 39. – P. 770–778.
14. Marchesini G. Nonalcoholic fatty liver disease a feature of the metabolic syndrome / G. Marchesini, M. Brizi, G. Bianchi, et al. // Diabetes. – 2001. - Vol. 50. – P. 1844–1850.

Надійшла до редакції 26 листопада 2010 р.