

Гипергомостеинемия, гиперцистеинемия, глутаматная эксайтотоксичность, дефицит таурина при гепатите С

В.К. Поздеев¹, Н.В. Поздеев², О.Е. Никитина¹

¹ ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, Санкт-Петербург,

² Департамент медицины Университета штата Колорадо, США

Hyperhomocysteinemia, hypercysteinemia, glutamate excitotoxicity, taurine deficiency at hepatitis C

V.K. Pozdeev¹, N.V. Pozdeyev², O.Ye. Nikitina¹

¹ Federal government-financed institution «Research Institute of Influenza», Ministry of healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg

² Department of Medicine, Colorado State University, USA

Цель исследования. Оценка метаболических нарушений, вызванных хроническим течением гепатита С.

Материал и методы. В плазме крови 55 больных гепатитом С и 14 здоровых волонтеров методом высокоэффективной жидкостной хроматографии исследованы уровни общего гомоцистеина (tHCy), общего цистеина (tCys), общего глутатиона (tGSH) и свободных аминокислот (Asp, Asn, Glu, Gln, Tau, Ser).

Результаты. При тотальной статистической обработке данных при гепатите С наблюдаются: гипергомостеинемия (содержание tHCy повышено в 2,5 раза), гиперцистеинемия (содержание tCys повышено в 1,5 раза), глутаматная эксайтотоксичность (содержание Glu повышено в 2,75 раза на фоне относительного снижения уровней tGSH и Gln), дефицит таурина (его содержание снижено в 1,4

Aim of investigation. An estimation of metabolic disorders related to chronic course of hepatitis C.

Material and methods. Total homocysteine (tHCy), total cysteine (tCys), total glutathione (tGSH) and free aminoacids (Asp, Asn, Glu, Gln, Tau, Ser) levels were measured by high-performance liquid chromatography in plasma of 55 hepatitis C patients and 14 healthy volunteers.

Results. Total statistical data processing at hepatitis C revealed: hyperhomocysteinemia (2,5 times increase in tHCy level), hypercysteinemia (1,5 times increase in tCys level), glutamate excitotoxicity (2,75 times increase in Glu level on a background of relative decrease of levels of tGSH and Gln), deficiency of taurine (level was decreased 1,4 times), increase of Gln, Asp, Asn, Ser levels 1,56, 1,75, 1,32, 1,4 times respectively. Data processing by nonnormal histogram

Поздеев Владимир Константинович — доктор медицинских наук, профессор по специальности биохимия, ведущий научный сотрудник отделения экспериментально-клинических исследований ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России. Контактная информация: vkpozdeev@mail.ru; 197376, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 15/17

Pozdeev Vladimir K — MD, professor of biochemistry, research associate, Division of clinical and experimental investigations, Federal government-financed research institute of influenza, Ministry of healthcare of the Russian Federation. Contact information: vkpozdeev@mail.ru; 197376, Saint-Petersburg, Prof. Popova street, 15/17

Поздеев Никита Владимирович — кандидат биологических наук, врач-эндокринолог Департамента медицины Университета штата Колорадо. Контактная информация: nikitapozdeyev@gmail.com; MS 8106, 12801 E. 17th Ave, RC1-South, 7th floor room 7103, Aurora, CO 80045

Pozdeyev Nikita V — MD, PhD, endocrine fellow, Department of medicine, University of Colorado. Contact information: nikitapozdeyev@gmail.com; MS 8106, 12801 E. 17th Ave, RC1-South, 7th floor room 7103, Aurora, CO 80045

Никитина Олеся Евгеньевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения экспериментально-клинических исследований ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России. Контактная информация: nikitina@influenza.spb.ru; 197376, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 15/17

Nikitina Olesya Ye — PhD, senior researcher, Division of clinical and experimental investigations, Federal government-financed research institute of influenza, Ministry of healthcare of the Russian Federation.

Contact information: nikitina@influenza.spb.ru; 197376, Saint-Petersburg, Prof. Popova street, 15/17

паза), увеличение содержания Gln, Asp, Asn, Ser в 1,56, 1,75, 1,32, 1,4 раза соответственно. Обработка данных путем построения полигонов распределения частот по уровням содержания веществ в плазме крови больных гепатитом С выявила гетерогенность патохимии гепатита С по tGSH, tCys и Gln; однако в совокупностях как с относительно низким, так и высоким уровнями этих веществ содержание tHCy, Glu и Asp остается повышенным и отражает явление гипергомоцистеинемии и глутаматной эксайтотоксичности. У пациентов с высоким содержанием в крови tGSH и Gln глутаматная эксайтотоксичность выражена меньше — уровни tHCy, Glu и Asp повышены в меньшей степени, отмечается тесная прямая корреляционная зависимость между tGSH, Gln, tCys и Ser.

Заключение. Метаболическая терапия может существенно снизить негативное влияние метаболических нарушений и повысить эффективность применения ПЭГ-ИФН- α в сочетании с рибавирином для лечения гепатита С.

Ключевые слова: аминотиолы, аминокислоты, плазма крови, гепатит С, метаболическая терапия.

По данным ВОЗ, более 3% населения земного шара инфицировано *вирусом гепатита С* (HCV). Хроническое течение, угроза развития цирроза печени с переходом в гепатоцеллюлярную карциному требуют эффективной противовирусной [1] и метаболической (предупреждающей медикаментозные интоксикации) терапии. В настоящее время стандартом *противовирусной терапии* (ПВТ) является комбинированная схема: *пегилированный интерферон* (ПЭГ-ИФН) в виде инъекции один раз в неделю и рибавирин в виде пероральной формы для ежедневного применения в дозе 800–1200 мг/сут. Продолжительность такой терапии составляет от 16 до 48 нед.

Максимальная эффективность лечения вирусных заболеваний может быть достигнута при условии приема препаратов в полной дозе в течение необходимого периода [2, 3]. Однако токсичность и побочные эффекты остаются главными факторами, ограничивающими эффективность указанного метода: у 60% пациентов ПВТ вызывает слабость и гриппоподобные симптомы, у 20% — депрессию, у 10% — нейтропению, у 10% — анемию, в 2,5–42% наблюдается аутоиммунный тиреоидит — вначале гипертиреоз вследствие поступления в кровь большого количества ранее синтезированных гормонов, в дальнейшем (или минуя гипертиреоидную фазу) — гипотиреоз (снижение уровня Т4 и повышение содержания тиреотропного гормона). Лечение преждевременно прекращается в связи с побочными реакциями — 5% больных отказываются от лечения в начале курса, 20% не доводят его до конца [4, 5].

plotting of substances plasma levels in hepatitis C patients revealed heterogeneity of pathochemistry of hepatitis C for tGSH, tCys and Gln. However in sets both with relatively low and high levels of these substances content of tHCy, Glu and Asp remains increased and reflects hyperhomocysteinemia and glutamate excitotoxicity phenomena. In patients with high content of tGSH and Gln in blood glutamate excitotoxicity was less expressed — levels of tHCy, Glu and Asp were increased to lesser degree, strong positive correlation between tGSH, Gln, tCys and Ser was marked.

Conclusion. Metabolic therapy can essentially decrease negative effect of metabolic disorders and increase efficacy of PEG-IFN- α in combination to ribavirin at hepatitis C treatment.

Key words: aminothiols, aminoacids, blood plasma, hepatitis C, metabolic therapy.

В результате антипролиферативного эффекта ИФН- α и образования антител к клеткам периферической крови развивается лейко- и тромбоцитопения, реже анемия. В основе возникновения рибавирининдуцированной анемии лежат следующие механизмы: накопление фосфорилированного рибавирина в эритроцитах и их гемолиз; индукция рибавирином выработки аутологичных IgG и C3 фракции комплемента, способствующих развитию внесосудистого гемолиза; супрессия пролиферации клеток-предшественников эритроцитов [2, 3]. В настоящей работе обсуждаются метаболические нарушения при гепатите С (гипергомоцистеинемия, дефицит таурина, оксидативный стресс, нарушение метаболизма глутатиона, глутамата-глутамина, серина, таурина) и способы их предупреждения.

Материал и методы исследования

В плазме крови у 14 здоровых волонтеров (6 мужчин и 8 женщин, возраст 20–45 лет), не принимающих никаких медицинских препаратов и ведущих здоровый образ жизни (контрольная группа), и у 55 больных хроническим гепатитом С (35 мужчин и 20 женщин, 20–49 лет) методом высокоэффективной жидкостной хроматографии определялись *общий гомоцистеин* (tHCy), *общий цистеин* (tCys), *общий глутатион* (tGSH = GSH + GSSG), *свободные аминокислоты* (Asp, Asn, Glu, Gln, Tau, GABA, Ser) [6]. Диагноз подтвержден серологическими методами с установлением наличия HCV Ab, HBsAg, HBsAb, HBcorAb, HBeAg, HBeAb и количественным определением

RNA HCV в крови тест-системами «Амплисенс HCV FRT» (ЦНИИ эпидемиологии МЗ РФ, Москва, Россия), а также с помощью биохимических (АлАТ, АсАТ, билирубин, глюкоза крови) и гематологических методов. В ходе обследования выявлены: тромбоцитопения — у 27% пациентов, уменьшение числа эритроцитов — у 7%, снижение уровня гемоглобина — у 10%, лейкопения — у 10%, лейкоцитоз — у 5%, нейтропения — у 6%, сдвиг лейкоцитарной формулы вправо — у 44%. У большинства больных наблюдался астено-вегетативный синдром — слабость, тяжесть и боли в правом подреберьи, тошнота, снижение работоспособности; доминировали генотипы 1b (42%) и 3a (41%), генотип 2 выявлялся в 6%, 1a — в 2% случаев [7].

Статистическая обработка данных осуществлялась в Microsoft Excel (в μM как среднее арифметическое $\pm$ стандартное отклонение, $\text{Me} \pm \text{SD}$). С целью выявления гетерогенности патохимии гепатита С сформированы полигоны распределения частот по уровням tHcy, tCys, tGSH, Gln, Glu, Asp в плазме крови этих больных.

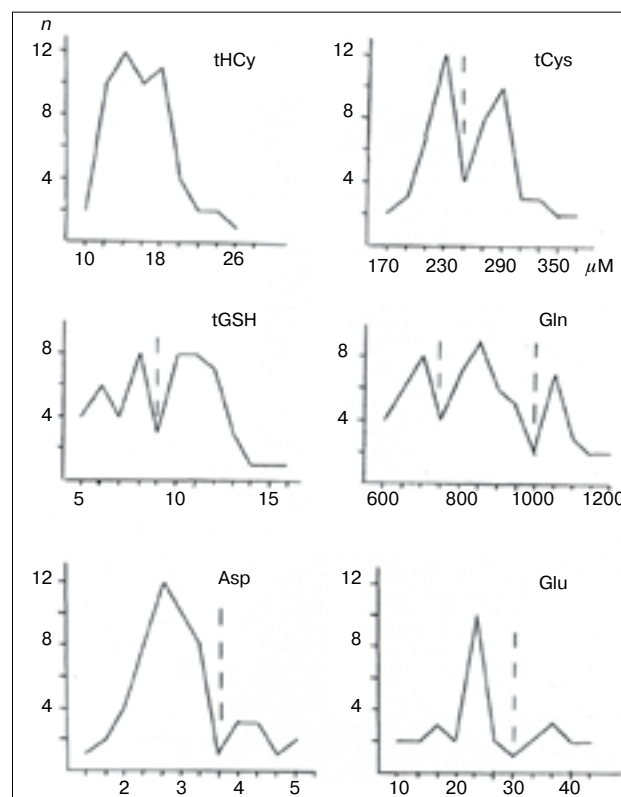
Результаты исследования и их обсуждение

Согласно результатам тотальной статистической обработки полученных данных, при гепатите С в плазме крови наблюдаются: гипергомоцистеинемия (содержание tHcy повышено в 2,5 раза), гиперцистеинемия (содержание tCys повышено в 1,5 раза), глутаматная эксайтотоксичность (содержание Glu повышено в 2,75 раза на фоне относительного снижения уровней tGSH, Tau и Gln), дефицит таурина (содержание Tau снижено в 1,4 раза). Концентрация Gln, Asp, Asn, Ser увеличена в 1,56, 1,75, 1,32 и 1,4 раза соответственно (табл. 1). Выделение групп больных с помощью построения полигонов распределения частот по уровням содержания метаболитов в плазме (см. рисунок и табл. 1) выявило гетерогенность патохимии в наибольшей степени по tGSH — у 43% пациентов отмечено низкое (ниже нормы на 20%) и у 56% — повышенное (выше нормы на 43%) содержание tGSH, а также по Cys и Gln. В совокупности с высоким содержанием Gln (выше нормы в 2,12 раза) наблюдался наиболее высокий уровень tGSH (выше нормы на 52%), существенно было увеличено содержание Asn (на 60%), Ser (на 74%), Glu (в 1,9 раза). В группе с низким уровнем Gln содержание Glu было выше нормы в 2,7 раза.

В группе больных, выделенных по высокому содержанию tGSH, зарегистрирован уровень Glu ниже на 31% по сравнению с группой пациентов, у которых отмечено низкое содержание tGSH. В совокупности с низким содержанием tGSH (на 20% ниже контрольных величин) и относи-

тельно низким содержанием Gln наблюдаются наиболее высокие концентрации Glu (повышение в 2,8 и 2,5 раза соответственно) и Asp (повышение в 2,0 и 1,9 раза). При высоком содержании tGSH и Gln обнаруживается тесная прямая корреляционная зависимость между tGSH и Gln ($r=0,521$, $p=0,003$ и $0,05$ соответственно). В совокупностях с относительно низким содержанием tGSH и Gln нет корреляционной связи между tGSH и Gln. При высоком уровне tCys проявляется прямая корреляционная зависимость между уровнями tGSH и tCys ($r=0,5$, $p=0,02$), при низком уровне Cys корреляционная зависимость между ними отсутствует.

Абсолютные величины tGSH, Gln и tCys проявляют параллелизм — субстраты имеют одинаковую направленность изменений концентраций в сторону увеличения, но только при повышенном уровне метаболических процессов. Вероятно, это связано с сохранностью метаболических цепей и способностью к компенсаторным реакциям. По мере истощения метаболических ресурсов — снижении уровней субстратов в крови — корреляция между ними утрачивается. При высоких уровнях tGSH и Gln глутаматная эксайтотоксичность проявляется меньше (в меньшей степени повышены уровни Glu и Asp, а tGSH, Gln и Ser — выше нормальных величин). Содержание Glu во всех сово-



Полигоны распределения частот по уровням tHcy, tCys, tGSH, Gln, Glu, Asp в плазме крови больных гепатитом С. Пунктирной линией обозначены полигоны, включающие данные с целью выявления гетерогенности патохимии гепатита С

Таблица 1

Содержание (μM , $\text{Me} \pm \text{SD}$) общих аминокислот (tGSH, tHSCy, tCys), соотношение tCys/tHSCy, уровень свободных аминокислот (Gln, Glu, Asp, Asn, Ser, Tau) в плазме крови здоровых волонтеров (контрольная группа) и больных хроническим гепатитом С (объединенная группа и совокупности, выделенные путем построения полигонов распределения частот по уровням содержания tGSH, tCys, Glu и Gln)

Обследуемые	tGSH	Gln	Glu	Asp	Asn	tHSCy	Ser	tCys	tCys/tHSCy	Tau
Контрольная группа, $n=14$	8,2 $\pm$ 1,4	524,5 $\pm$ 96,2	11,7 $\pm$ 7,1	1,6 $\pm$ 0,6	49,0 $\pm$ 10,3	6,2 $\pm$ 2,4	75,2 $\pm$ 21,7	172,3 $\pm$ 35,5	27,8	40,9 $\pm$ 13,2
Больные гепатитом С, $n=55$:	9,4 $\pm$ 3,4	821,0 $\pm$ 134,0*	32,2 $\pm$ 16,9*	2,8 $\pm$ 0,8*	64,7 $\pm$ 15,8*	15,9 $\pm$ 5,6*	105,7 $\pm$ 21,1*	252,8 $\pm$ 49,7*	15,9	29,2 $\pm$ 8,8* ($n=15$)
группа с низким содержанием tGSH, $n=24$	6,6 $\pm$ 1,4*	829,0 $\pm$ 138,7*	32,5 $\pm$ 13,3*	3,2 $\pm$ 0,8*	60,1 $\pm$ 14,5*	16,1 $\pm$ 4,6*	101,5 $\pm$ 23,6	233,7 $\pm$ 40,4*	14,5	—
группа с высоким содержанием tGSH, $n=30$	11,8 $\pm$ 2,6**	920,8 $\pm$ 169,6**	22,6 $\pm$ 10,8**	2,7 $\pm$ 0,8*	69,1 $\pm$ 16,1*	16,3 $\pm$ 6,4*	109,0 $\pm$ 16,3	261,7 $\pm$ 50,8*	16,1	—
группа с относительно низким содержанием Gln, $n=18$	8,5 $\pm$ 2,8	705,8 $\pm$ 46,6*	31,4 $\pm$ 13,2*	2,7 $\pm$ 0,8*	52,8 $\pm$ 7,0	15,2 $\pm$ 4,0*	88,4 $\pm$ 14,0	244,1 $\pm$ 39,7*	16,1	—
группа с высоким содержанием Gln, $n=15$	12,5 $\pm$ 5,5**	1114,0 $\pm$ 84,2**	22,6 $\pm$ 10,8**	2,8 $\pm$ 0,7*	81,81 $\pm$ 15,9**	16,0 $\pm$ 4,1*	130,9 $\pm$ 21,2**	265,0 $\pm$ 56,7*	16,6	—
группа с относительно низким содержанием tCys, $n=22$	8,49 $\pm$ 2,5	866,0 $\pm$ 135,6*	26,19 $\pm$ 8,79*	2,7 $\pm$ 0,7*	61,34 $\pm$ 14,6*	14,9 $\pm$ 3,8*	99,1 $\pm$ 15,2	207,6 $\pm$ 20,8*	13,9	—
группа с высоким содержанием tCys, $n=22$	9,9 $\pm$ 3,5	899,0 $\pm$ 161,4*	27,3 $\pm$ 15,6*	3,0 $\pm$ 0,9*	68,6 $\pm$ 15,6*	16,2 $\pm$ 5,2*	107,7 $\pm$ 20,5	289,2 $\pm$ 31,8**	17,9	—
группа с относительно низким содержанием Glu, $n=18$	11,2 $\pm$ 2,9*	898,3 $\pm$ 160,6*	19,9 $\pm$ 3,5*	2,5 $\pm$ 0,6*	62,6 $\pm$ 15,7*	16,8 $\pm$ 4,7*	104,1 $\pm$ 20,8*	243,7 $\pm$ 52,6*	14,5	—
группа с высоким содержанием Glu, $n=12$	8,1 $\pm$ 2,5**	872,1 $\pm$ 132,7*	39,8 $\pm$ 8,7**	3,2 $\pm$ 0,6**	66,6 $\pm$ 12,5*	13,3 $\pm$ 3,5**	107,1 $\pm$ 15,7*	258,0 $\pm$ 49,8*	19,4	—

* $p < 0,01$ – $0,05$, t -тест Стьюдента относительно контрольных величин; ** $p < 0,05$, t -тест Стьюдента внутри совокупностей, выделенных путем построения полигонов распределения частот по уровню данного метаболита; tGSH = GSH + GSSG (общий глутатион, представляющий сумму свободной и связанной с белками фракций); tHSCy и tCys представляют сумму свободной и связанной с белками фракций.

купностях (от 19,9 $\pm$ 3,5 до 39,8 $\pm$ 8,7 μM) в 1,7–3,4 раза выше нормы (11,7 $\pm$ 7,1 μM). Уровень Asp также во всех совокупностях (от 2,5 $\pm$ 0,6 до 3,2 $\pm$ 0,6 μM) в 1,6–2 раза выше нормы (1,6 $\pm$ 0,6 μM). При максимальном увеличении содержания Glu (в 3,4 раза выше контроля) наблюдается наибольшее (в 2 раза) повышение концентрации Asp. Содержание их амидов также повышено: Gln – от 705,8 $\pm$ 46,6 до 1114,0 μM (в норме 524,5 $\pm$ 96,2); Asn – от 52,8 $\pm$ 7,0 до 69,1 $\pm$ 16,1 μM (в норме 49,0 $\pm$ 10,3). Во всех совокупностях, выделенных как с относительно низким, так и высоким уровнями веществ, повышено содержание tHSCy в 2,1–2,7 раза (от 13,3 $\pm$ 3,3 до 16,8 $\pm$ 4,7 μM ; в норме 6,2 $\pm$ 2,4); tCys – в 1,2–1,7 раза (от 207,6 $\pm$ 20,8 до 289,2 $\pm$ 31,8 μM ; в норме 172,3 $\pm$ 31,5) и отражает явление гипергомоцистеинемии и гиперцистеинемии.

Таким образом, на основании выявленной гетерогенности патохимии гепатита С и наличия или отсутствия корреляционной зависимости между метаболитами возникает предположение о действии компенсаторной метаболической связи у больных с высоким содержанием в плазме крови tGSH и Gln (глутаматная эксайтотоксичность у них формируется в меньшей степени). При относительно низких уровнях tGSH и Gln компенсаторные метаболические связи существенно ниже или нарушены (глутаматная эксайтотоксичность проявляется в наибольшей степени).

Показатели уровня Ser в плазме крови не коррелировали ни с tHSCy ($r=0,113$, $p=0,559$), ни с tCys ($r=0,176$, $p=0,362$) несмотря на непосредственную метаболическую связь между ними. Возможно, это обусловлено уча-

Таблица 2

Содержание (μM , $\text{Me} \pm \text{SD}$) общих аминотиолов и свободных аминокислот в плазме крови больных хроническим гепатитом С с различной длительностью инфицирования HCV

Длительность инфицирования	tHcy	tCys	Ser	Gln	Glu	Asp	Asn	tGSH
5 лет, $n=16$	14,5 $\pm$ 4,1	253,2 $\pm$ 40,6	104,0 $\pm$ 21,7	821,1 $\pm$ 167,8	29,3 $\pm$ 15,6	2,7 $\pm$ 0,7	62,3 $\pm$ 13,2	8,4 $\pm$ 2,4
6–10 лет, $n=26$	15,4 $\pm$ 4,5	246,6 $\pm$ 49,5	114,7 $\pm$ 21,5	899,4 $\pm$ 149,8	23,8 $\pm$ 9,9	4,7 $\pm$ 0,9**	66,3 $\pm$ 16,9	10,2 $\pm$ 3,9
11–15 лет, $n=20$	17,0 $\pm$ 4,0	265,7 $\pm$ 62,1	134,2 $\pm$ 26,5*	920,1 $\pm$ 179,3	25,0 $\pm$ 9,1	3,2 $\pm$ 0,8	68,9 $\pm$ 17,8	9,2 $\pm$ 3,4

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$; t-тест Стьюдента относительно пациентов с длительностью инфицирования до 5 лет.

ствием Ser в большом количестве других метаболических цепей, определяющих его концентрацию в плазме крови. Так, в совокупностях как с высоким, так и относительно низким содержанием tCys наблюдается тесная прямая корреляция между Gln и Ser ($r=0,81$, $p=0,002$; $r=0,9$, $p=0,001$ соответственно) — проявляются непосредственные метаболические связи между Gln и Ser.

Показатели АлАТ и АсАТ у 50% пациентов двукратно превышали норму. Активность АсАТ намного выше 2 нормальных величин наблюдалась у 30% больных. Слабая положительная корреляционная зависимость отмечена между tHcy и АлАТ ($r=0,28$, $p=0,04$), tHcy и уровнем глюкозы ($r=0,298$, $p=0,042$). Наибольшее повышение активности ферментов было у пациентов со стеатозом печени: АсАТ в 2 раза, АлАТ в 1,5 раза по сравнению с пациентами без стеатоза ($p=0,003$ и $p=0,009$ соответственно). С увеличением давности инфицирования показатели tHcy и Gln имели тенденцию к повышению; уровень Asp и Ser после 10-летнего периода заболевания был существенно (на 74 и 30% соответственно) выше относительно первого периода. С увеличением продолжительности инфицирования увеличивается число случаев выраженной гипергомоцистеинемии (выше $15 \mu\text{M}$): длительность до 5 лет — 37%, от 6 до 10 лет — 50%, свыше 10 лет — 77% пациентов ($p=0,037$). Показатели tCys, Glu, Asn, tGSH не зависели от давности заболевания (табл. 2).

Обнаруженная нами в плазме крови больных гепатитом С концентрация tHcy $15,9 \text{ мкМ}$ (у здоровых волонтеров $6,2 \text{ мкМ}$) соответствует более ранним наблюдениям [8]. Hcy — биохимически активный метаболит, трансформирующийся в Hcy-тиолактон, Hcy-содержащие дисульфиды, гомоцистеиновую кислоту, S-нитрозо-Hcy [9]. Hcy-тиолактон интегрируется в структуру белков посредством реакции с ϵ -аминогруппой лизина, что приводит к утрате функции этих белков и запускает аутоиммунные реакции, окислительный стресс, стресс эндоплазматического ретикула, активацию провоспалительных цитокинов — NF- $\kappa\beta$, IL-1b, IL-6, IL-8 [10]. Активация NF- $\kappa\beta$ стимулирует продукцию цитокинов, хемокинов,

интерферонов, лейкоцитарные молекулы адгезии, гемопоэтический фактор роста, главный комплекс гистосовместимости 1. NF- $\kappa\beta$ и JNK-протеинкиназы запускают программы апоптоза [10, 13].

Нейротоксичность Hcy связана со сверхстимуляцией NMDA-рецепторов глутамата и повреждением DNA (Hcy-AMP присоединяется к t-RNA, образуется Hcy-t-RNA, затем посредством метионил-t-RNA-синтазы образуются Hcy-белок-SH-дисульфиды) [9, 11]. Инактивация токсического действия Hcy осуществляется путем реметилирования в метионин при участии витамин-независимой бетаин-гомоцистеинметилтрансферазы, метионинсинтазы (в присутствии витамина B₁₂), а также метилентетрагидрофолатредуктазы (при участии метилентетрагидрофолатата) [10]. Однако основной путь инактивации Hcy происходит в печени и почках с образованием цистеина в результате транссульфирования. В ходе реакции Hcy с Ser вначале образуется цистатионин (реакцию катализирует пиридоксальевый фермент цистатионин- β -синтаза), затем цистатионин дезаминируется и расщепляется на Cys и α -кетобутират под действием еще одного пиридоксалевого фермента цистатиониназы [12]. Таким образом, эти три субстрата имеют непосредственные метаболические связи. Концентрации tHcy, Ser, tCys в крови больных гепатитом С существенно (в 2,5, 1,4, 1,5 раза) выше нормы (см. табл. 1).

Между уровнями tHcy и tCys имеется прямая корреляционная зависимость. Коэффициент корреляции (по Пирсону) между ними $r=+0,312$ статистически достоверен ($p=0,022$). Повышение уровня tCys, вероятно, является компенсаторным механизмом детоксикации Hcy посредством транссульфирования. Однако вследствие снижения функции печени проявляется недостаточность детоксикации Hcy, так как соотношение концентраций этих субстратов — коэффициент tCys/tHcy (см. табл. 1) в 1,9 раза меньше (15,9), чем у здоровых волонтеров (27,8) [6, 7, 13]. В определенной степени компенсировать недостаточность детоксикации Hcy можно включением в терапию витаминов B₁₂, B₆, фолиевой кислоты [6, 13].

GSH, HСy, Cys, Tau тонко реагируют на изменение метаболического статуса организма, определяют окислительно-восстановительную систему крови и уровень свободных радикалов [9, 10, 11, 13]. Концентрация Cys в плазме крови достигает 200–300 μM (т. е. в 20–30 раз больше, чем HСy). HСy химически более активен, чем Cys, поэтому легко его замещает в белках. Cys в физиологических концентрациях не вытесняет HСy из белков [14]. Благодаря образованию дисульфидных мостиков Cys стабилизирует пространственную структуру белков, участвует в синтезе GSH [15]. Однако гипергомоцистеинемия в сочетании с гиперцистеинемией оказывает нейротоксичное действие [14] и в данной ситуации пероральное введение *N*-ацетил-*L*-цистеина (НАС) с целью дальнейшего увеличения концентрации Cys, по нашему мнению, нецелесообразно. Пероральный прием НАС может быть рекомендован при дефиците Cys, так как низкое содержание последнего в крови приводит к нарушению функции почек, печени, мышечной системы и кожи, вызывает задержку развития, депигментацию волос, повышенную сонливость [16], дефицит GSH [17].

Серин (Ser) — заменимая аминокислота, синтезируется из промежуточного продукта гликолиза — 3-фосфоглицерата, аминогруппу получает от Glu. Ser участвует в синтезе Cys, Met, Try, фосфолипидов, сфинголипидов, в образовании активных центров ряда ферментов (сериновых пептидаз, эстераз, пептидгидролаз), обеспечивая их функцию [15]. Из *L*-серина при помощи фермента серин-рацемазы образуется *D*-серин (оптический изомер), который является наиболее эффективным эндогенным лигандом глицинового сайта NMDA-глутаматного рецептора. Одна треть общего пула *DL*-Ser в *центральной нервной системе* (ЦНС) представлена *D*-Ser [18], который активно участвует в формировании эпилептиформного синдрома [19].

В печени человека присутствует специфический фермент — сериндегидратаза, катализирующий неокислительное дезаминирование Ser (при участии пиридоксальфосфата) с образованием пирувата (включающегося в цикл Кребса) и *аммиака* (NH_3). Детоксикация NH_3 происходит под действием глутаминсинтетазы с образованием Gln ($\text{Glu} + \text{NH}_3 + \text{ATP} \rightarrow \text{Gln} + \text{ADP} + \text{Pi}$) [15].

Таким образом, роль Ser в патогенезе гепатита С сложна и заключается в участии в энергетическом обмене; гиперпродукции Gln (в ходе детоксикации NH_3); сглаживании гипергомоцистеинемии (посредством участия в транссульфировании HСy), в формировании эпилептиформного синдрома и гепатоцеребральной энцефалопатии (через сверхактивацию NMDA-глутаматных рецепторов ЦНС после преобразования в *D*-серин).

Образование большого количества Gln обеспечивает его высокие концентрации в крови (0,5–

0,7 μM). У больных гепатитом С содержание Gln в 1,35–2,1 раза выше нормального (см. табл. 1). Основными тканями-поставщиками Gln являются мышцы, мозг, печень. Gln транспортируется через клеточные мембраны путем облегченной диффузии и поступает из тканей в кровь (для Glu возможен только активный транспорт).

В организме в результате дезаминирования аминокислот образуется большое количество аммиака, для его обезвреживания присутствует несколько типов реакций. Во всех тканях преимущественной реакцией является связывание NH_3 с Glu с образованием Gln при участии глутаминсинтетазы и Mg^{2+} . Далее из печени, мышц и ЦНС Gln с током крови транспортируется в почки и кишечник.

В почках под влиянием глутаминазы Gln гидролизуется до Glu и NH_3 , который в виде аммонийных солей экскретируется с мочой (5% аммиака удаляется с фекалиями). В кишечнике аминогруппа Gln (после преобразования его в Glu) в результате трансаминирования переносится на пируват с образованием аланина (Ala) и на 3-фосфооксипируват с образованием 3-фосфосерина, который гидролизуется серинфосфатазой до свободного Ser. Однако наибольшее количество NH_3 обезвреживается в печени путем синтеза мочевины в орнитиновом цикле. В митохондриях гепатоцитов под действием карбамоилфосфатсинтетазы I NH_3 связывается с CO_2 с образованием карбамоилфосфата. Затем под действием орнитин-карбамоилтрансферазы карбамоильная группа карбамоилфосфата переносится на орнитин с образованием цитруллина. Так NH_3 (это первый атом азота мочевины) включается в орнитиновый цикл. Цитруллин связывается с Asp (это второй атом азота мочевины) и образует аргининосукцинат.

В мышцах и кишечнике аминокислоты посредством трансаминирования переносятся на пируват (образовавшийся в результате окисления глюкозы) с образованием аланина. Отсюда Ala поступает в печень, где дезаминируется, выделившийся NH_3 также обезвреживается в орнитиновом цикле, а пируват включается в глюконеогенез. Глюкоза поступает из печени в ткани и опять окисляется до пирувата (глюкозо-аланиновый цикл) [15].

Выявленные нами повышенные уровни Glu, Gln, Asp, Asn, Ser, Cys при гепатите С (см. табл. 1) определяются тесными взаимными метаболическими и функциональными связями между ними. Gln входит в клетку, где преобразуется в Glu, из которой синтезируется Ser. Далее Gln и Ser высвобождаются в кровь. Помимо участия в большом количестве анаболических процессов Gln и Ser обеспечивают энергетические циклы в клетке с участием пируваткиназы. В клетках глутаминаза и NAD(P)-зависимая малатдегидрогеназа участвуют в деградации Gln до Glu, Asp и лактата — процесс, обозначаемый как глута-

минолизис (*glutaminolysis*). Другим источником лактата является деградация Ser до пирувата и лактата — процесс, обозначаемый как серинолизис (*serinolysis*) [15]. Наиболее вероятно резкое повышение концентраций Gln и Ser в крови при гепатите С связано со снижением ряда функций печени, и прежде всего со снижением детоксикации NH_3 в орнитиновом цикле.

В физиологических условиях биосинтез мочевины (обезвреживание аммиака) в орнитиновом цикле происходит в перипортальных гепатоцитах. При дистрофических и некротических процессах в печени возникает гипераммониемия, активируется другой механизм утилизации NH_3 : в мышцах и эндоплазматическом ретикулуме астроцитов головного мозга образуется в большом количестве Gln из Glu и NH_3 в реакции, катализируемой глутаминсинтетазой. При неполноценной работе печени мышцы и головной мозг берут на себя значительную часть ее функции по обезвреживанию аммиака. Продолжительное воздействие повышенных концентраций NH_3 приводит к накоплению в тканях Gln, истощению Glu, набуханию и повреждению астроцитов, отеку мозга, гепатоцеребральной энцефалопатии [20].

Одно из возможных следствий гиперглутаматемии (HGLu) — активация синтеза Ser в тканях (посредством взаимодействия 3-фосфоглицерата с повышенной концентрацией Glu). Отсюда следует вывод: при повышенных уровнях в крови Glu, Gln, Ser нецелесообразно использование этих аминокислот в качестве терапевтического средства при гепатите С.

Необходимо отметить также возможные компенсаторные механизмы гиперглутаминемии. Высокий уровень Gln в крови и легкость поступления в клетки обуславливают использование его во многих анаболических процессах. Gln участвует в поддержании гомеостаза (особенно в период критических состояний) и нормализации кислотно-щелочного равновесия, транспортирует азот в ткани и органы, являясь основным донором азота для клеток организма, поддерживает энергетический обмен, является предшественником нуклеиновых кислот и GSH [15], в частности, в клетках иммунной системы [21]. Под влиянием Gln повышается чувствительность к инсулину и снижается гипергликемия во время критических состояний [22]. Азот, переносимый Gln, используется клетками для синтеза пуринового и пиримидинового колец, гуанозинмонофосфата, Asn, глюкозамино-6-фосфата (предшественника всех остальных углеводов) [15]. Gln способствует экспрессии моноцитарного HLA-DR, относящегося к главному комплексу гистосовместимости II. HLA-Dr контролирует синтез трансмембранных гликопротеинов на мембранах антигенраспознающих клеток — макрофагах и CD4 лимфоцитах, которые играют решающую

роль в развитии иммунного ответа. Gln способен предотвращать гипореактивность иммунной системы («*immunoparalysis*») в период критических состояний [23].

Дефицит таурина (Tau) — один из основных механизмов патогенеза гепатита С. Его уровень в плазме крови снижен в 1,4 раза — $29,2 \pm 8,8 \mu\text{M}$, в норме $40,9 \pm 13,2 \mu\text{M}$ ($p < 0,05$) — см. табл. 1. Дефицит Тау обычно связан с дефектом питания, недостатком витамина B_6 , нарушением функции печени и почек. Тау (2-аминоэтансульфоновая кислота, $\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-SO}_3\text{H}$) — заменимая кислота, в ее синтезе принимают участие серусодержащие аминокислоты (метионин, цистеин, цистин). Тау не входит в состав белков, так как не имеет в своей структуре карбоксильную группу, он содержит сульфогруппу.

Наиболее мощный путь биосинтеза Тау — окисление Cys в цистеиновую кислоту, которая декарбоксилируется в гипотаурин, окисляющийся до Тау. Декарбоксилаза цистеиновой и цистеинсульфиновой кислот использует пиридоксаль-5-фосфат в качестве кофермента [24, 25]. Гипотаурин и Тау катаболизируются в изотионовую кислоту, тиотаурин, таурохолат [24–26]. Внутриклеточная концентрация Тау определена в пределах 5–20 мкмоль/г сырового веса. Внутрь клетки он проникает с помощью транспортера TaT (SLC6a6). Блокада этого транспортера через 48 ч приводит к тяжелым нарушениям функции большинства органов (зрения, скелетной мускулатуры, ЦНС) и кардиомиопатии [27]. Тау синтезируется, по существу, во всех тканях организма и в мозгу [28], но при этом сохраняется необходимость его поступления в организм с продуктами животного происхождения (мясо птицы, рыбы, говядины). С пищей поступает 58% Тау, 29% синтезируется *de novo*, а 13% представлено остаточным пулом тканей. Адаптивные механизмы поддержания уровня Тау в тканях реализуются за счет активации его синтеза и реабсорбции в почках [29]. Тау находится преимущественно в свободном состоянии, выводится с мочой и желчью. Посредством почечной реабсорбции поддерживается гомеостаз таурина [24, 26].

На нейроны Тау, подобно ГАМК, оказывает ингибирующее влияние, но не является нейромедиатором, так как не имеет своей сигнальной системы. Он оказывает модулирующее воздействие на глутамат- и ГАМК-ергическую системы, индуцирует гиперполяризацию, ингибирование всплеск нейронов, стабилизирует мембраны [30]. Нейромодуляторы NMDA-глутаматных рецепторов (Gly и D-Ser) активируют нейроны; Тау ингибирует — уравнивает их действие, нормализует соотношение тормозных и возбуждающих аминокислот-трансмисмиттеров в ЦНС [19], в частности при печеночной энцефалопатии [31], защищает нейроны при глутаматной эксайтоток-

сичности [32]. Он блокирует проявление глутаматной эксайтотоксичности путем воздействия на глутаматные NMDA-рецепторы (предупреждает быстрый неконтролируемый вход ионов Ca^{2+} в клетки) или посредством влияния на текучесть мембран и активность ключевых мембранных энзимов [24, 25, 30].

Тау обладает радиопротекторным, антиоксидантным действием (активирует глутатионпероксидазу, предупреждает липопероксидацию), проявляет гепато- и кардиопротекторные, антиаритмические и нормотензивные свойства, предупреждает дисфункцию митохондрий, стресс эндоплазматического ретикулума, глутамат-индуцированную эксайтотоксичность, модулирует кальциевую сигнальную систему и осмос [24, 30, 33], предупреждает апоптоз [28, 32]. Вступая в связь со свободными ионами Fe^{2+} , Cu^{2+} и металлопротеинами, уменьшает их прооксидантное действие, а также предотвращает формирование резистентности к инсулину при высоких уровнях глюкозы в крови [33]. Дефицит Тау приводит к повышению продукции супероксид-аниона [26], формированию оксидативного стресса [32, 33]. При пероральном приеме он способствует преодолению последнего [33].

Тау подавляет образование оксида азота, ингибируя iNOS (*inducible nitric oxide synthase*) [34]; нейтрализует действие гипохлорид-аниона (HClO), продуцируемого нейтрофилами [35]. В нейтрофилах и моноцитах высокий уровень Тау контролирует продукцию HClO посредством конъюгации — перевода в taurinechloramine, который, в свою очередь, ингибирует продукцию NO , $\text{TNF-}\alpha$, [35], $\text{IL-6}\beta$, IL-8 , $\text{NF-}\kappa\beta$ [36]. Наряду с глицином Тау участвует в образовании в печени парных желчных кислот (включая гепатопротектор — таурохолевую). Их присутствие способствует абсорбции липидов, липолизу, всасыванию жирных кислот в кишечнике, элиминации холестерина из организма [25]. Тау предупреждает осмотический стресс путем активации Ca^{2+} -зависимой АТФ-азы, накопления K^+ , Mg^{2+} в цитоплазме, предупреждает агрегацию тромбоцитов, снижает уровень сахара в крови [27, 33].

Глутатион (*L-γ-glutamyl-L-cysteinylglycine*, GSH) — важнейший представитель эндогенных пептидов, функции которого в организме чрезвычайно широки. Синтез GSH происходит в две стадии: вначале при участии L-Glu, L-Cys, глутамилцистеинлигазы и АТФ образуется Glu-Cys, затем к L-Glu-L-Cys присоединяется L-Glu и в реакции, катализируемой GSH-синтетазой (также АТФ-зависимой), образуется GSH [37]. Контроль за содержанием GSH осуществляется ингибированием первого этапа — повышенным уровнем GSH [15]. В большинстве клеток на его долю приходится 90% всех тиоловых соединений.

GSH существует в двух основных формах: восстановленной (GSH) и окисленной (GSSG). В норме внутриклеточное содержание GSSG составляет около 0,2–1,0% от его восстановленной формы (GSH) [37, 38]. Нами в плазме крови определен микромолярный уровень tGSH ($8,2 \pm 1,4 \mu\text{M}$). Это сумма восстановленной, окисленной и связанной с белками фракций tGSH = GSH + GSSG [6, 13]; внутри клеток существенно выше — миллимолярный уровень (0,5–10,0 мМ) [37]. В митохондриях содержится 10–15% от общего содержания tGSH в клетке [38]. Это особенно важно для митохондрий, где нет каталазы, присутствующей только в пероксисомах [40].

При развитии оксидативного стресса происходит быстрое снижение уровня GSH и увеличение содержания GSSG. GSH истощается вследствие взаимодействия с гипохлорной кислотой, образующейся как часть бактериально-кillingового процесса [37], а также в ходе GSH-пероксидазной реакции [37, 38]. Соотношение GSH/GSSG является ключевым фактором для сигнальной системы транслокации фактора транскрипции $\text{NF-}\kappa\beta$, который регулирует синтез провоспалительных цитокинов и молекул адгезии, поэтому GSH можно обозначить как противовоспалительный фактор [40], но GSH требуется также для цитотоксической Т-клеточной активности и функции нейтрофилов при инфекционных и воспалительных процессах [41].

Скорость восстановления GSSG под действием флавоэнзима глутатионредуктазы зависит от NADPH, который образуется в результате пентозофосфатного пути метаболизма углеводов при участии глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, что и лимитирует редокс-циклирование GSH [15, 37]. Для нормальной работы глутатионзависимых ферментов необходим восстановленный глутатион. В клетках при участии глутатионпероксидазы GSH выполняет роль главного антиоксиданта, нейтрализуя токсическое действие путем восстановления H_2O_2 . Благодаря наличию высокореактивной сульфгидрильной группы и обратимости реакции окисления сульфгидрильных групп GSH поддерживается гомеостаз тиоловых антиоксидантов в клетке. GSH участвует в передаче нервных импульсов, синтезе белков и DNA, транспорте аминокислот, регуляции активности ферментов, детоксикации ксенобиотиков [37–39, 41]. Многие липопероксиды GSH-конъюгируются при участии GSH-S-трансферазы либо восстанавливаются под действием глутатионпероксидазы.

В восстановленном состоянии GSH поддерживает цистеиновые остатки гемоглобина и других белков эритроцитов, сохраняет гемоглобин в ферроформе, защищает тиоловые ферменты (оксидоредуктазы, трансферазы, гидролазы, лиазы, лигазы) от окисления [15]. Он восстанавливает поврежденные воспалительным процессом и окси-

данным стрессом тиоловые группы цистеина в белках, возобновляя функции [42]. Кроме защиты от пероксидов и гипохлорной кислоты, GSH снижает содержание NO и пероксинитритов, высокие уровни которых генерируются при сепсисе и воспалительных процессах. При воспалительном или инфекционном процессе GSH предупреждает чрезмерное превышение физиологического уровня NO и его разрушающее действие (посредством нитрозилирования белков) [42]. GSH связывает NO с образованием S-нитрозоглутатиона, денитрозилирует белки, восстанавливая их функцию [43]. Затем при участии нитрозоглутатионредуктазы GSH восстанавливается [15, 42]. Так, его адекватные уровни защищают нейтрофилы и макрофаги (участвующие в бактериальном киллинге посредством продукции активных форм кислорода), предупреждают индуцированное инфекциями, воспалением неконтролируемое развитие оксидативного стресса, приводящего к нарушению функции органов [15, 37]. Физиологический уровень GSH в клетках иммунной системы и высокая активность ферментов — глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы — является важным фактором защиты от инфекции и сепсиса [41].

Взаимодействие белков с GSH восстанавливает их функцию — глутатионилирование цистеиновых остатков обозначено как редокс-чувствительный механизм [42]. Биосинтез тимидиловых нуклеотидов (входящих в DNA) происходит при участии глутаредоксина и тиоредоксина. Тиоредоксин, содержащий свободные SH-группы, легко окисляется, превращаясь в дисульфидную S-S-форму, благодаря чему рибоза восстанавливается в 2-дезоксирибозу (рибонуклеотиды трансформируются в дезоксирибонуклеотиды) [15]. Дефицит GSH и недостаточность ферментов (врожденная или приобретенная), отвечающих за его синтез, могут привести к летальному исходу. Врожденный дефицит гамма-глутамилцистеинлигазы наблюдается очень редко, GSH-синтазы — чаще [44, 45]. Дефицит глутатионпероксидазы связан как с недостаточным поступлением селена с пищей, так и с врожденным дефектом [46]. Свое воздействие на организм селен реализует через систему селенопротеинов, в структуру которых он входит. Ключевыми компонентами системы GSH являются селенсодержащие ферменты — глутатионпероксидазы I, II, III и IV [15, 37, 46].

Заключение

Патогенез гепатита С определяется нарушением функции печени инфекционным процессом, приводящим, с одной стороны, к гипергомоцистеинемии (и аутоиммунному процессу), глутаматной эксайтотоксичности (и гепатоцеребральной энцефалопатии), дефициту таурина [13], с другой стороны, при терапии ПЭГ-ИФН- α с рибовери-

ном — к тяжелой медикаментозной интоксикации и в результате к кумулятивному эффекту. Хронический гепатит С в 40–65% случаев осложняется аутоиммунным гепатитом — вследствие ИФН- α терапии и гипергомоцистеинемии, индуцирующей аутоиммунные процессы, у 5,2–12,5% больных формируется перекрестный аутоиммунный синдром (*overlap*-синдром) с поражением щитовидной железы [47, 48]. Белки вируса гепатита С активируют экспрессию TNF- α , ингибируют рецепторы инсулина [49]. В результате снижается функция транспортера глюкозы (GLUT-4) и липопроteinлипазы, формируются инсулиновая резистентность, стеатоз, фиброз, повышаются липидная пероксидация, образование активных форм кислорода [50], снижается эффективность противовирусной ПЭГ-ИФН- α плюс рибавириновой терапии [51]. Гипергомоцистеинемия и дефицит Тау увеличивают тяжесть оксидативного стресса; гипергомоцистеинемия запускает аутоиммунные процессы [10, 11]. Эти негативные проявления возможно предупредить посредством метаболической терапии [13].

Так, коррекция синтеза холестерина и метаболизма жирных кислот с помощью модуляторов может снизить стеатоз и репликацию вирусов HCV. С этой целью М. Enjōji и соавт. [52] рекомендуют комбинировать ПЭГ-ИФН- α и рибавириновую терапию с приемом питавастина (2 мг/день) и эйкозапентаеновой кислоты (1,8 мг/день). Уменьшение инсулиновой резистентности сенситизаторами инсулиновых рецепторов — метформином (500 мг 3 раза в день в течение 4 месяцев) [53] и тиазолидиндионами [54] также повышает эффективность ПЭГ-ИФН- α в сочетании с рибавирином.

Негативное действие гипергомоцистеинемии может быть существенно снижено посредством комплексной витаминотерапии, активирующей катаболизм гомоцистеина [13]. *Во-первых*, путем транссульфирования в цистатионин при участии цистатионин- β -синтазы и витамина B₆ (40–80 мг пиридоксальфосфата 2–4 раза в день на протяжении 1–2 месяцев). *Во-вторых*, путем реметилирования в метионин с помощью метионинсинтазы и B₁₂. Последний вводится в мышцы по 100 мкг через день в течение 1–1,5 месяцев, рекомендуется полноценное B₁₂-содержащее питание (рыбное, мясное), а также поддержание нормального функционирования желудочно-кишечного тракта, обеспечивающего всасывание этого кофактора. Реметилирование в метионин осуществляется с помощью метилентетрагидрофолатредуктазы и фолиевой кислоты, которая дозируется от 100–200 до 400 мкг/сут внутрь на протяжении 1–2 месяцев (вначале 1–2 недели B₁₂, а затем фолиевая кислота одновременно с витаминами B₁₂ и B₆). Первое проявление дефицита фолиевой кислоты и/или B₁₂ — мегалобластная (макроцитарная) анемия. Она характеризуется уменьшением

количества эритроцитов, снижением содержания в них гемоглобина, что вызывает увеличение размера эритроцитов. Причина этих симптомов — нарушение синтеза DNA и RNA из-за недостатка их предшественников — тимидиловой кислоты и пуриновых нуклеотидов вследствие дефицита производных H_4 -фолатов. При гиповитаминозе фолиевой кислоты синтез DNA замедляется, появляются аномальные DNA, которые легко распадаются из-за замены тиминового нуклеотида уридиновыми. Клетки кроветворной ткани быстро делятся, поэтому они в первую очередь реагируют на нарушение синтеза нуклеиновых кислот снижением скорости эритропоэза [55, 56].

Классические антиоксиданты — витамины А, С, Е, каротиноиды восстанавливают активные формы кислорода без участия ферментов. Аскорбиновая кислота также инактивирует свободные радикалы, является кофактором пероксидазы [15, 57]. Ряд антиоксидантов (среди них α -токоферол) служит «ловушками» для свободных радикалов кислорода. Гидрофобный антиоксидант — витамин Е медленно встраивается в мембраны, поэтому не оказывает быстрого лечебного эффекта. Его антиоксидантное действие благодаря возможности накапливаться в печени и нервной системе [58] проявляется как в наномолярных концентрациях (модулируя сигнальные системы), так и в микромолярных (реагируя непосредственно со свободными радикалами) [58]. Токоферол назначают (пациентам, не страдающим диабетом) от 100–300 до 600 мг в сутки внутримышечно в течение 2–3 недель (избыточное введение снижает антиоксидантный эффект); витамин А — 100 000–300 000 МЕ в сутки внутрь на 1–2 месяца (при более высоких дозах и регулярном потреблении возможны токсические проявления); витамин С — 300–500 мг внутрь 2 раза в день на 1–2 месяца (при более высоких дозах возможно прооксидантное действие) [13, 54, 57, 58]. В случае дефицита витамина D рекомендуются продукты с высоким содержанием этого витамина (рыба, грибы) [59].

Необходим контроль уровня в крови селена. Его недостаток ведет к снижению продуцирования антител, нарушению дифференцировки тимоцитов (уменьшаются количество клеток с фенотипом CD8+ и численность других субпопуляций тимоцитов), снижению фагоцитарной активности макрофагов. Селен входит в структуру селенопротеинов, в этом качестве его антиоксидантные эффекты значительно возрастают [60]. Применение препаратов селена снижает концентрацию провоспалительных цитокинов — IL-1 β , TNF- α , INF- γ и NO, отмечается редукция активности iNOS [61]. Концентрация селена в норме в плазме — 70–150 мкг/л. Недостаток этого элемента в организме развивается при его поступлении в количестве 5 мкг/день и менее, порогом токсичности является доза 5 мг/день. Суточная

потребность — от 10–20 мкг (для детей) до 40–70 мкг (для взрослых). При очевидном дефиците вводится от 20 до 200 мг селена в сутки в мышцы или принимается СЕЛЕН-АКТИВ (50 мг селена) внутрь 1 раз в сутки в течение месяца. Основным источником селена — пшеничная грубая необработанная мука, сыр, говядина, желтки яиц, чеснок, морепродукты [13, 62].

Тау-терапия гепатита приводит к снижению уровня гомоцистеина в крови [63], гипогликемическому [33] и антиэксцитотоксическому [32] эффекту, нормализации в плазме крови уровней пирувата, лактата, мочевины, орнитина (свидетельство активации цикла мочевинообразования). Необходима курсовая Тау-терапия — по 400 мг 1–2 раза в день внутрь после еды на протяжении 2 месяцев [13, 64]. С целью повышения уровня GSH (при установлении гипохлестеинемии) целесообразен пероральный прием N-acetyl-cysteine [17, 40]. При протоковом холестазе, аутоиммунном холангите используется урсодезоксихолевая кислота (обладающая холеретическим, иммуномодулирующим, антиапоптотическим действием) внутрь по 250 мг 2–4 раза в день до полного разрешения симптомов [48]. С целью уменьшения образования в кишечнике аммиака рекомендуются контроль за потреблением белков (до 1 г на 1 кг массы тела), энергоподдержка за счет легкоусвояемых углеводов растительного происхождения, назначается лактулоза, уменьшающая pH среды в кишечнике и таким образом подавляющая аммониегенные бактерии, снижающая абсорбцию аммиака; в тяжелых случаях применяются антибактериальные средства (ципрофлоксацин, рифаксимин) в течение 5–7 дней, препараты, усиливающие обезвреживание аммиака в печени — L-орнитин-L-аспартат (Гепамерц) и бензоат натрия. Введение в пищевой рацион пробиотиков (молочнокислые бактерии, бифидобактерии, казеин, витамины) нормализует уровни в крови АлАТ, TNF- α при стеатозе [65]. Производные Met — гомоцистеин, меркаптаны приносят существенный вклад в формирование гепатоэнцефалопатии, аутоиммунного гепатита, поэтому использование метионина в качестве лечебного препарата при гипергомоцистеинемии противопоказано [13, 15].

Безинтерфероновая противовирусная терапия хронического гепатита С, состоящая из сочетания ингибитора протеазы АВТ-450 (Velprevir), бустированного ритоновиром, с ингибитором NSSA-комплекса АВТ-267 (Ombitasvir) и ингибитором полимеразы АВТ-333 (Dasabuvir), расценивается как очень эффективная (особенно в отношении генотипа 1b) и щадящая в плане медикаментозной интоксикации, однако она не исключает необходимость комбинации с рибавирином и весьма дорогостоящая [66, 67]. Ее результативность также может быть существенно повышена с помощью метаболической терапии.

Список литературы

- Word Health Organization Initiative for vaccine research (IVR) Hepatitis C page. Available at: http://www.who.int/vaccine_research/diseases/viral_cancers/en/index2.html Accessed January 15, 2008.
- Keating Gillian M., Curran Monique P. Peginterferon-2a (40 kD) plus ribavirin. A review of its use in the management of chronic hepatitis C. *Drugs* 2003; 63 (7):701-30.
- Zeuzem S., Welsch C., Herrmann E. Pharmacokinetics of peginterferons. *Semin Liver Dis* 2003; 23(1):23-8.
- Oppenheim Y., Ban Y., Tomer Y. Interferon induced autoimmune thyroid disease (AITD): a model for human autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2004; 3:388-93.
- Головченко А.И. Проблемные вопросы диагностики и терапии хронического вирусного гепатита С. *Сучасні медичні технології* 2010; 2:132-6.
- Golovchenko A.I. Challenging issues of diagnostics and treatment of chronic viral hepatitis C. *Suchasni medichni tekhnologii*, 2010; 2:132-6.
- Pozdeev V.K., Pozdeyev N.V. Determination of total aminothiols and neuroactive amino acids in plasma by high performance liquid chromatography with fluorescence detection. *Biochemistry (Mosc.) Suppl Ser B: Biomedical Chemistry* 2010; 4(3):288-95.
- Никитина О.Е., Поздеев В.К. Гомоцистеин и цистеин в плазме крови больных хроническим гепатитом С. *Гастроэнтерол С.-Петербурга* 2009; 2(3):60.
- Nikitina O.Ye., Pozdeyev V.K. Homocysteine and cysteine in blood plasma of patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterol S-Peterburga* 2009; 2(3):60.
- Ventura P., Rosa M.C., Abbati G., et al. Hyperhomocysteinaemia in chronic liver diseases: role of disease stage, vitamin status and methylenetetrahydrofolate reductase genetics. *Liver Int* 2005; 25:49-56.
- Chwatko G., Jakubowski H. The determination of homocysteine-thiolactone in human plasma. *Anal Biochem* 2005; 337:271-7.
- Ji C., Karlowitz N. Hyperhomocysteinemia, endoplasmic reticulum stress, and alcoholic liver injury. *World J Gastroenterol* 2004; 10(12):1669-708.
- Jakubowski H. Molecular basis of homocysteine toxicity in humans. *Cell Mol Life Sci* 2004; 61:470-87.
- Moat S.J., Bao L., Fowler B. The molecular basis of cystathionine-beta-synthase (CBS) deficiency in UK and US patients with homocystinuria. *Hum Mutat* 2004; 23:206-10.
- Поздеев В.К., Поздеев Н.В. Методы нейробиохимических исследований в клинике. СПб: Реноме, 2013; 312 с.
- Pozdeev V.K., Pozdeyev N.V. Neurochemical methods of investigations in the clinic. SPb: Reputation, 2013; 312 p.
- Tagawa Tadayasu, Sengupta Shantanu, Chen Hong. Mechanisms for the formation of protein-bound homocysteine in human plasma. *Biochem Biophys Res Communications* 2000; 277:668-74.
- Биохимия: учебник / Под ред. Е.С.Северина. 5-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 768 с.
- Biochemistry: textbook / ed. E.S.Severin. 5th revised and corrected edition. M.: GEOTAR-Media, 2013. 768 p.
- Wang W., Rusin O., Xu X., et al. Detection of homocysteine and cysteine. *J Am Chem Soc* 2005; 127(12):15949-58.
- Droge W., Holm E. Role of cysteine and glutathione in HIV infection and other diseases associated with muscle wasting and immunological dysfunction. *FASEB J* 1997; 11:1077-89.
- Radzishewsky I., Sason H., Wolosker H. D-serine: physiology and pathology. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2013; 16(1):72-5.
- Поздеев В.К. Роль нейромодуляторов — глицина, D-серина и таурина в формировании эпилептиформного синдрома. *Рос нейрохирург журн им. А.Л. Поленова* 2014; 6:366-70.
- Pozdeev V.K. Role of neuromodulators: glycine, D-serine and taurine in development of epileptiform syndrome. *Ros neyrokhirurg zhurn im. A.L. Polenova* 2014; 6:366-70.
- Olde Damink S.W., Jalan R., Dejong C.H. Interorgan ammonia trafficking in liver disease. *Metab Brain Dis* 2009; 24(1):169-81.
- Roth E. Immune and cell modulation by amino acids. *Clin Nutr* 2007; 26(5):535-44.
- Bakalar B., Duska F., Pacht J., et al. Parenterally administered dipeptide alanyl- glutamine prevents worsening of insulin sensitivity in multiple trauma patients. *Crit Care Med* 2006; 34:381-6.
- Spittler A., Sautner T., Gornikiewicz A., et al. Post-operative glycyl-glutamine infusion reduces immunosuppression: partial prevention of the surgery induced decrease in HLA-DR expression on monocytes. *Clin Nutr* 2001; 20(1):37-42.
- Ярцев Е.И., Гольдберг Е.Д., Коменников Ю.А. Таурин (фармакологические и противолучевые свойства). М.: Медицина, 1975. 158 с.
- Yartsev Ye.I., Goldberg E.D., Komennikov Yu.A. Taurine (pharmacological and radioprotective properties). M.: Meditsina, 1975. 158 p.
- Wright C.E., Tallan H.H., Lin Y.Y. Taurine: biological update. *Ann Rev Biochem* 1986; 55:427-53.
- Huxtable R.J. Physiological action of taurine. *Physiol Rev* 1992; 72:101-63.
- Pion P. D., Kittleson M.D., Thomas W.P., et al. Response of cats with dilated cardiomyopathy to taurine supplementation. *J Am Vet Med Assoc* 1992; 201(2):275-84.
- Kumari N., Prentice H., Wu J-Y. Immune system, diabetes and the cardiovascular system / Taurine. Springer Science; New York; London. 2013; 8(1):19-30.
- Wu H., Jin Y., Wei J., et al. Mode of action of taurine as a neuroprotector. *Brain Res* 2005; 1038:123-31.
- Sturman J.A. Dietary taurine and reproduction and development. *J Nutr* 1991; 121(11):166-70.
- Bernardini P., Fisher E. Amino acid imbalance and hepatic encephalopathy. *Ann Rev Nutr* 1982; 2:419-54.
- French E.D., Vezzani A., Whetsell Jr. W.O., et al. Antiexcitotoxic actions of taurine in the rat hippocampus studied in vivo and vitro. *Adv Exp Med Biol* 1986; 203:349-62.
- Schaffer S.W., Azuma J., Mozaffari M. Role of antioxidant activity of taurine in diabetes. *Can J Physiol Pharmacol* 2009; 87:91-9.
- Gurujeyalakshmi G., Wang Y., Giri S.N. Suppression of bleomycin-induced nitric-oxide production in mice by taurine and niacin. *Adv Exp Med Biol* 2000; 483:545-61.
- Park E., Alberti J., Quinn M.R., Schuller-Levis G. Taurine chloramines inhibits production of superoxide anion, IL-6 and IL-8 in activated human polymorphonuclear leukocytes. *Adv Exp Med Biol* 1998; 442:177-82.
- Kontny A.K., Szczepanska K., Kowalczewski J., et al. The mechanism of taurine chloramine inhibition of cytokine (interleukin-6, interleukin-8) production by rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43:2169-77.
- Meister A., Anderson M.E. Glutathione. *Annu Rev Biochem* 1983; 52:711-60.
- Griffith O.W. Biologic and pharmacologic regulation of mammalian glutathione synthesis. *Free Radic Biol Med* 1999; 27(9-10):922-35.
- Fernandez-Checa J.C., Kaplowitz N., Garcia-Ruiz C., et al. GSH transport in mitochondria: defense against TNF-induced oxidative stress and alcohol-induced defect. *Am J Physiol* 1997; 273(1, Pt 1):7-17.
- Peristeris P., Clark B.D., Gatti S., et al. N-acetylcysteine and glutathione as inhibitors of tumor necrosis factor production. *Cell Immunol* 1992; 140(2):390-9.
- Droge W., Breitkreutz R. Glutathione and immune function. *Proc Nutr Soc* 2000; 59(4):595-600.
- Le-Donne I., Rossi R., Colombo G., et al. Protein S-glutathionylation: a regulatory device from bacteria to humans. *Trends Biochem Sci* 2009; 34(2):85-96.
- Foster M.W., Hess D.T., Stamler J.S. Protein S-nitrosylation in health and disease: a current perspective. *Trends Mol Med* 2009; 15(9):391-404.
- Kamerbeek N.M., Van Z.R., De B.M., et al. Molecular

- basis of glutathione reductase deficiency in human blood cells. *Blood* 2007; 109(8):3560-6.
45. *Ristoff E., Larsson A.* Inborn errors in the metabolism of glutathione. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2:16-26.
46. *Hesketh J.* Nutrigenomics and selenium: Gene expression patterns, physiological, targets, and genetics. *Ann Rev Nutr* 2008; 28:157-77.
47. *Leuschner U.* Overlap syndromes. Atypical manifestations of autoimmune hepatitis. *Dr Falk Pharma GmbH* 2001; 44 p.
48. *Ивашкин В.Т., Буверов А.О.* Перекрестные синдромы как атипичные проявления аутоиммунного гепатита. *Клин перспективы гастроэнтерол гепатол* 2003; 1:20-5.
48. *Ivashkin V.T., Buyeverov A.O.* Overlap syndromes as atypical manifestation of autoimmune hepatitis. *Klin perspektivy gastroenterol gepatol* 2003; 1:20-5.
49. *Shintani Y., Fujie H., Miyoshi H., et al.* Hepatitis C virus infection and diabetes: direct involvement of the virus in the development of insulin resistance. *Gastroenterology* 2004; 126:840-8.
50. *Zekry A., McHutchinson J.G., Diehl A.M.* Insulin resistance and steatosis in hepatitis C virus infection. *Gut* 2005; 54(7):903-6.
51. *Mizuta T., Kawaguchi Y., Eguchi Y., et al.* Whole-body insulin sensitivity index is a highly specific predictive marker for virological response to peginterferon plus ribavirin therapy in chronic hepatitis C patients with genotype 1b and high viral load. *Dig Dis Sci* 2010; 5(1):183-9.
52. *Enjoji M., Kohjima M., Kotoh K., Nakamuta M.* Metabolic disorders and steatosis in patients with chronic hepatitis C: Metabolic strategies for antiviral treatments. *Int J Hepatol* 2012; 2012: Article ID 264017, 7 p.
53. *Marchesini G., Brizi M., Bianchi G., et al.* Metformin in nonalcoholic steatohepatitis. *Lancet* 2001; 358:893-4.
54. *Trappoliere M., Tuccillo C., Federico A., et al.* The treatment of NAFLD. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2005; 9:299-304.
55. *Cravo M.L., Gloria L.M., Selhub J., et al.* Hyperhomocysteinemia in chronic alcoholism: correlation with folate, vitamin B-12, and vitamin B-6 status. *Am J Clin Nutr* 1996;63(2):220-4.
56. *Karakula H., Opolska A., Kowal A., et al.* Does diet affect our mood? The significance of folic acid and homocysteine. *Pol Merkur Lekarski* 2009; 26(152):136-41.
57. *Fennessy F.M., Moneley D.S., Wang J.H., et al.* Taurine and vitamin C modify monocyte and endothelial dysfunction in young smokers. *Circulation* 2003; 107(3):410-5.
58. *Nemmiche S., Chabane-Sari D., Guiraud P.* Role of α -tocopherol in cadmium-induced oxidative stress in Wistar rat's blood, liver and brain. *Chem Biol Interact* 2007; 170:221-30.
59. *Yasutake K., Kohjima M., Kotoh K., et al.* Dietary habits and behaviors associated with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20(7):1756-67.
60. *McKenzie R.C., Rafferty T.S., Beckett G.J.* Selenium: an essential element for immune function. *Immunol Today* 1998; 19:342-5.
61. *Whitacre M.E.* Selenium and mitochondrial integrity in the pancreas of the chick. *J Nutr* 1983; 113(10):1972-83.
62. *Скальный А.В., Рудаков И.А.* Биэлементы в медицине: Биология. М.: Мир, 2004; 272 с.
62. *Skal'ny A.V., Rudakov I.A.* Bio-elements in medicine: Biology. М.: Mir, 2004; 272 p.
63. *Ahn C.S.* Effect of taurine supplementation on plasma homocysteine levels of the middle-aged Korean women. *Adv Exp Med Biol* 2009; 643:415-22.
64. *Lourenco R., Camilo M.E.* Taurine: a conditionally essential amino acid in humans? An overview in health and disease. *Nutr Hosp* 2002; 17(6):262-70.
65. *Loguercio C., De Simone T., Federico A., et al.* Gut-liver axis: a new point of attack to treat chronic liver damage? *Am J Gastroenterol* 2002; 97:2144-6.
66. *Poordaad F., Lawitz E., Kowdley K.V., et al.* Exploratory study of oral combination antiviral therapy for hepatitis C. *N Engl J Med* 2013; 368:45-53.
67. *Бацких С.Н.* Безинтерфероновая терапия хронического гепатита С: смена препаратов или новая парадигма лечения? *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2014; 24(4):23-31.
67. *Batskikh S.N.* Interferon-free therapy of chronic hepatitis C: change of agents or new treatment paradigm? *Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol* 2014; 24(4):23-31.