

ПОПОВ
Сергей Сергеевич

**ОЦЕНКА И КОРРЕКЦИЯ АНТИОКСИДАНТНОГО СТАТУСА И
АПОПТОТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ У БОЛЬНЫХ С ДИФФУЗНЫМИ
ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ**

14.01.04 – внутренние болезни

Автореферат
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Воронеж 2016

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный консультант:

Пашков Александр Николаевич, доктор биологических наук, профессор.

Официальные оппоненты:

Ивашкин Владимир Трофимович академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней.

Панченко Леонид Федорович академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ НИИ общей патологии и патофизиологии, заведующий лабораторией молекулярных основ болезней зависимости.

Ильченко Людмила Юрьевна доктор медицинских наук, профессор ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, профессор кафедры госпитальной терапии №2.

Ведущая организация: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «23» июня 2016 г. в 10.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.009.02 при Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на сайте университета по адресу: <http://www.vrnngmu.ru>

Автореферат разослан «_____» _____ 2016 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

А.Я. Кравченко

Актуальность проблемы. В последнее время в сфере изучения заболеваний внутренних органов, происходят значительные изменения, сопряженные с расширением представлений об этиологии и патогенетических основах нарушений функции печени (Ивашкин В.Т., 2011; Маев И.В., 2012, 2014). Разработка новых подходов восстановительно-корректирующей терапии, диагностики и прогноза течения диффузных заболеваний печени (ДЗП) относится к приоритетным направлениям развития современной медицины, что обусловлено их широким распространением, ростом заболеваемости среди лиц трудоспособного возраста, негативными последствиями, включая частую трансформацию в цирроз печени. Заболеваниями печени страдает 15-30% людей, но это та часть, которая обращается за медицинской помощью. Этиология токсического гепатита может быть связана с хроническим и чрезмерным употреблением алкоголя, приемом лекарственных препаратов, нарушениями липидного и углеводного обмена и другими факторами. В настоящее время значимой медико-социальной проблемой является алкогольный гепатит (АГ), развивающийся в 12-20 % случаев хронического алкоголизма, которым страдает в России, согласно имеющимся данным около 10 млн. человек (Ильченко Л.Ю., 2007). Известно, что около 90% принимаемого алкоголя метаболизируется в печени с образованием ацетальдегида, который обладает гепатотоксическим действием, проявляющимся в результате усиления процессов пероксидного окисления липидов (ПОЛ), нарушения структурно-функционального состояния белков, нуклеиновых кислот, повреждения клеточных мембран (Панченко Л.Ф., 2013). Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) характеризуется воспалительными изменениями, индуцируемыми повышенным поступлением свободных жирных кислот в печень, вызывающим дисфункцию гепатоцитов с развитием жировой дистрофии. Гипергликемия и гиперлипидемия относятся к основным факторам развития НАСГ (Маевская М. В., 2012). Повышенное образование свободных жирных кислот происходит при сахарном диабете 2 типа (СД2), которым согласно данным Международной диабетической федерации в мире страдает свыше 170 млн. человек. Ожирение, часто сопутствующее СД2, в 20—47% случаев связано с развитием НАСГ (Калинин А.В., 2013). В России НАСГ страдают примерно 27% взрослого населения (Драпкина О.М., 2014). Одной из важнейших проблем здравоохранения является также лекарственный гепатит (ЛГ). С применением фармпрепаратов связано возникновение до 25% случаев токсического гепатита [Бугаев А.О., 2001]. У пациентов, находящихся на противотуберкулезной полихимиотерапии, часто отмечается лекарственное поражение печени (до 67% случаев), что связано с образованием гепатотоксинов, оказывающих прямое повреждающее действие на клетки печени (Возненко А.А., 2012).

Значительные успехи достигнуты в плане разработки подходов к лечению алкогольных и неалкогольных стеатогепатитов, применению эффективных методов этиотропной терапии, что позволяет существенно облегчить течение болезни и улучшить качество жизни пациентов (Маев И.В., 2013; Драпкина О.М., 2014). Вместе с тем, многие вопросы патогенеза, диагностики и лечения ДЗП требуют дальнейших исследований, в особенности их молекулярных основ, а также действия соединений способных оказывать выраженный гепатопротекторный эффект.

Следует подчеркнуть, что с развитием современных представлений об окислительном стрессе, возникающем в результате дисбаланса между чрезмерным усилением свободнорадикальных процессов и недостаточной функциональной активностью антиоксидантной системы (АОС) организма, как об универсальном патогенетическом механизме повреждения клеток и тканей связано формирование новых подходов в диагностике и лечении ряда заболеваний. Постоянный уровень свободнорадикального окисления (СО) поддерживается за счет согласованной системы антиоксидантной защиты (АОЗ), включающей ферментативное и неферментативное звенья и осуществляющей главным образом контроль за содержанием активных форм кислорода (АФК) и связыванием ионов Fe^{2+} . Однако при усилении СО и/или ослаблении АОС может развиваться окислительный стресс, ведущий к повреждению клеточных структур, нарушению метаболизма, жизнедеятельности клеток и их апоптотической гибели. Коррекция дисбаланса прооксидантно-антиоксидантного равновесия при патологии может быть достигнута с помощью антиоксидантной терапии.

В настоящее время представляют особый интерес средства АОЗ, основой которых служат естественные метаболиты клеток. В этой связи актуальным является исследование действия препаратов, способных осуществлять коррекцию в организме уровня мелатонина – нейrogормона, продуцируемого эпифизом, а также экстрапинеальными тканями. Помимо классических эффектов своего действия (участие в синхронизации биоритмов, регуляции репродуктивной и иммунной систем), данный гормон способен обеспечивать нейтрализацию ряда АФК (Арушанян Э.Б., 2013; Tamura et al. 2012), усиление синтеза *de novo* антиоксидантных ферментов (Reiter R.J., 2005). Данные, полученные в эксперименте на животных, свидетельствуют, что мелатонин обладает гепатопротекторным действием, проявляющимся при обтурации желчных протоков, развитии токсического гепатита, индуцированного введением тетрахлорметана (Tan D., 2007).

В связи с вышесказанным представляет интерес исследование эффектов действия эпифамина, являющегося пептидным биорегулятором, тропным к эпифизарной области и относящимся к классу цитомединов, способных обеспечивать коррекцию содержания мелатонина в организме за счет стимуляции синтеза и секреции данного гормона (Хавинсон В.Х., 2000), и мелаксена – лекарственного препарата, имеющего в своем составе мелатонин, при АГ, НАСГ, и ЛГ.

Цель и задачи исследования. Цель настоящей работы – исследование клинической эффективности мелатонин-корректирующих препаратов – эпифамина и мелаксена, с учетом оценки антиоксидантного статуса и апоптотических процессов, при лечении диффузных заболеваний печени.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

1. Сравнительная оценка клинической картины заболевания, показателей лабораторных и инструментальных исследований, активностей маркерных ферментов, характеризующих состояние печени – аланинаминотрансферазы (АлАт), аспартатаминотрансферазы (АсАт), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), холинэстеразы (ХЭ), у пациентов с АГ, НАСГ, развивающимся при СД2 и ЛГ, возникающем при противотуберкулезной полихимиотерапии,

после базисного лечения и комбинированной терапии с использованием эпифамина или мелаксена.

2. Оценка показателей иммунного статуса организма – содержания циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG), при ДЗП при осуществлении базисной терапии и комбинированного лечения с применением препаратов, корректирующих уровень мелатонина.
3. Исследование воздействия эпифамина и мелаксена на содержание в моче пациентов с АГ, НАСГ и ЛГ 6-сульфатоксимелатонина (6-СМ), являющегося основным продуктом превращения мелатонина и выступающего в качестве объективного критерия содержания данного гормона в организме.
4. Анализ влияния базисной и комбинированной терапии с эпифамином и мелаксеном на показатели, отражающие интенсивность свободнорадикальных процессов: параметры биохемилюминесценции (БХЛ), содержание диеновых конъюгатов (ДК), активность аконитатгидратазы (АкГ) – критической мишени действия АФК, при лечении больных АГ, НАСГ, развивающимся при СД2 и ЛГ, возникшем на фоне приема противотуберкулезных препаратов.
5. Оценка интенсивности процессов апоптоза в организме пациентов с АГ, НАСГ, ЛГ и изменений их уровня на фоне базисного лечения и при применении комбинированной терапии с использованием эпифамина и мелаксена на основе анализа степени фрагментации ДНК и активности каспаз.
6. Исследование активности ферментативного и неферментативного компонентов АОС, а также НАДФН-генерирующих ферментов в крови больных ДЗП и их модификаций при проведении базисной терапии и комбинированного лечения с применением препаратов, корректирующих уровень мелатонина.
7. Корреляционный анализ показателей цитолиза гепатоцитов и функции печени, иммунного статуса, уровня мелатонина, параметров, характеризующих состояние свободнорадикального гомеостаза и степень развития апоптоза, в организме больных с ДЗП.

Научная новизна. Впервые осуществлено комплексное исследование воздействия мелатонин-корректирующих препаратов – эпифамина и мелаксена, на клиническую картину, иммунный статус, интенсивность СО биомолекул и процессов апоптоза, активность ферментативных и неферментативных компонентов АОС, ряда ферментов окислительного метаболизма в организме больных АГ, НАСГ, развивающимся при СД2, и ЛГ, возникающем на фоне противотуберкулезной полихимиотерапии. Показана эффективность применения препаратов, корректирующих уровень мелатонина, как в плане торможения развития окислительного стресса, так и купирования основных клинических признаков при данных патологических состояниях. Выявлено, что благодаря иммуномодулирующей активности мелатонина происходит нормализация иммунного статуса больных. Впервые установлено, что повышение уровня мелатонина в организме пациентов при приеме как эпифамина, так и мелаксена сопряжено с существенным снижением интенсивности свободнорадикальных процессов и улучшением функционального состояния АОС организма при ДЗП. Выявлено, что при исследуемых патологических состояниях происходит развитие апоптотических процессов в

организме пациентов, о чем свидетельствуют результаты исследования степени фрагментации ДНК и активности каспаз – цистеиновых протеиназ, участвующих в ключевых механизмах апоптоза. Установлено, что прием эпифамина и мелаксена способствует значительному торможению процессов апоптоза. Исследовано воздействие мелатонин-корректирующих препаратов на ферменты, продуцирующие НАДФН, необходимый для функционирования глутатионовой АОС, и показана зависимость степени реверсии восстановленного глутатиона (GSH) от активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ) и НАДФ-изоцитратдегидрогеназы (НАДФ-ИДГ). Впервые исследована активность аконитатгидратазы (АкГ) при ДЗП и обнаружены ее изменения в зависимости от эффективности проводимого лечения. Впервые выявлены корреляционные взаимосвязи между выраженностью основных клинических признаков заболеваний печени, отражающих степень цитолитического синдрома гепатоцитов, уровнем мелатонина в организме, показателями липидного и углеводного обмена, иммунного статуса, состояния свободнорадикального гомеостаза и процессов апоптоза. Результаты работы расширяют и углубляют фундаментальные представления о клинко-патогенетическом значении процессов свободнорадикального окисления и апоптоза в развитии заболеваний внутренних органов и способствуют внедрению новых методов диагностики и лечения, включающих антиоксидантную терапию, обеспечивающую высокую клиническую эффективность. Полученные результаты являются решением крупной проблемы, имеющей медико-социальное значение, и в совокупности представляют новое перспективное направление исследований – разработка антиоксидантной терапии при заболеваниях внутренних органов.

Практическая значимость. Полученные данные вносят вклад в решение проблемы по выявлению молекулярных механизмов нарушений метаболизма при ДЗП и способствуют выбору оптимальных путей их коррекции. Комплексная оценка клинической картины, биохимических маркеров воспалительных изменений в печени, показателей интенсивности свободнорадикальных и апоптотических процессов, иммунного и антиоксидантного статуса у больных с ДЗП раскрывает возможности выявления наиболее чувствительных звеньев метаболизма для обоснования научного планирования мероприятий по коррекции данных нарушений в ходе лечения с целью оптимизации терапевтических подходов и улучшения качества жизни пациентов. Данные о позитивном воздействии мелатонин-корректирующих препаратов на свободнорадикальный гомеостаз, а также на основные клинические признаки заболеваний свидетельствуют о целесообразности применения эпифамина и мелаксена в антиоксидантной терапии при лечении АГ, НАСГ и ЛГ и дают основу для рекомендаций по их применению. Показано, что курс антиоксидантной терапии с применением эпифамина или мелаксена у больных с ДЗП позволяет достоверно уменьшить степень проявления клинических симптомов, приводит к улучшению биохимических и иммунологических показателей, параметров, характеризующих состояние свободнорадикального гомеостаза и апоптотических процессов, стабилизации и снижению степени проявления воспалительных процессов в печени. Результаты проведенного исследования могут найти применение в клинической лабораторной диагностике. Разработанные схемы лабораторной оценки могут быть использованы в диагностике ДЗП в качестве дополнительного критерия, способствуя

обеспечению объективного мониторинга показателей состояния пациентов, определяющих течение болезни и прогноз. Выявленные изменения параметров СО и АОС при АГ, НАСГ и ЛГ могут служить основой для создания тест-систем, характеризующих степень выраженности оксидативного стресса и развития апоптоза в организме, применение которых значительно расширит возможности клинической лабораторной диагностики. Доказана целесообразность при лечении ДЗП использовать антиоксидантную терапию с применением мелатонин-корректирующих препаратов, что значительно повышает эффективность лечения, что имеет важное социально-экономическое значение. На основании результатов проведенных исследований разработаны и внедрены в клиническую практику новые методы лечения ДЗП, подтвержденные актами внедрения и патентами. Исследования были выполнены при поддержке грантов «Участник молодежного научно-инновационного конкурса» (У.М.Н.И.К.) и президента РФ для молодых кандидатов наук, стипендией президента РФ для молодых ученых.

На защиту выносятся следующие положения:

1. Мелатонин-корректирующие препараты – эпифамин и мелаксен, могут выступать в качестве протекторов при развитии оксидативного стресса при ДЗП. Коррекция уровня мелатонина приводит к уменьшению выраженности клинических признаков заболеваний, маркерных показателей функции печени, улучшению иммунного статуса, параметров липидного и углеводного обмена.
2. Включение эпифамина и мелаксена в базисную терапию в течение стационарного лечения пациентов с ДЗП обеспечивает приближение большинства показателей АОЗ организма к контрольным значениям.
3. Мелатонин-корректирующие препараты способствуют снижению интенсивности СО и процессов апоптоза в организме больных, значительно возрастающей при ДЗП.
4. Под воздействием эпифамина и мелаксена происходит изменение в направлении нормы активности ряда ферментов окислительного метаболизма, способных оказывать лимитирующее действие на интенсивность СО биосубстратов.
5. Корреляционный анализ свидетельствует о тесных ассоциативных взаимосвязях между уровнем мелатонина в организме, выраженностью воспалительных и цитолитических процессов в печени, показателями иммунного и антиоксидантного статуса, а также параметрами состояния свободнорадикального гомеостаза у пациентов с ДЗП.

Внедрение результатов исследования. Результаты исследования внедрены в диагностическую и лечебную тактику в эндокринологических отделениях БУЗ ВО «Воронежский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи» и БУЗ ВО «Воронежская городская клиническая больница скорой медицинской помощи №10», в терапевтических отделениях ГУЗ ВОКПД им. Н.С. Похвисневой и КУЗВО «Воронежский областной клинический психоневрологический диспансер». Материалы работы используются через организацию занятий, модернизацию лекционных курсов, самостоятельную работу студентов и клинических ординаторов на кафедрах госпитальной терапии и эндокринологии, поликлинической терапии и общей врачебной практики, биологии, патологической физиологии ВГМУ им Н.Н. Бурденко. Материалы работы нашли свое

отражение в учебных пособиях «Ферментативная регуляция метаболизма» и «Свободнорадикальные процессы в биосистемах» с грифом УМО по классическому университетскому образованию. Последнее было отмечено премией правительства Воронежской области среди ведущих ученых. По материалам исследований опубликован раздел в издании «Handbook of Free Radicals: Formation, Types and Effects» (Nova Science Publishers, Inc, New York).

Апробация диссертации. Основные положения работы представлены на 4-ой Всероссийской научно-методической конференции с международным участием «Фармобразование – 2010» (Воронеж, 2010, 2013), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы медицинской науки» (Ярославль, 2010), VI научно-практической конференции молодых ученых с международным участием «Завадские чтения» (Ростов-на-Дону, 2011), 10 съезде кардиологов и терапевтов центрального федерального округа России «От профилактики к высоким технологиям» (Москва, 2011), региональной научно-практической конференции «Инновационные технологии на базе фундаментальных научных разработок» (Воронеж, 2011), Межгородской конференции молодых ученых «Актуальные проблемы патофизиологии» (Санкт-Петербург, 2011, 2012, 2013), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Медико-биологические и педагогические основы адаптации, спортивной деятельности и здорового образа жизни» (Воронеж, 2012, 2013), 7-й Международной конференции молодых ученых-медиков (Курск, 2013), Международной научно-практической конференции «Векторы развития современной науки» (Уфа, 2014), Международной научной конференции «Постгеномные технологии в медицине: от теории к практике» (Воронеж, 2015).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 68 работ, в том числе 23 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов докторской диссертации, получено 2 патента РФ.

Структура и объем работы. Диссертация изложена на 451 странице текста и состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, 3-х глав с описанием и обсуждением результатов собственного исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Результаты представлены в виде 43 таблиц, 56 рисунков. Библиографический указатель включает 672 источника: из них 273 – отечественные, 399 – зарубежные.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

Данная работа представляет собой клиническое фундаментальное исследование, реализовавшееся в период с 2008 по 2015 гг.

Объект и материалы исследования. Материалом исследований служили кровь и моча больных АГ, которые находились на лечении в КУЗ ВО «Воронежский областной клинический психоневрологический диспансер», пациентов с НАСГ, развивающимся на фоне СД2, проходящих лечение в БУЗ ВО «Воронежский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи» и БУЗ ВО «Воронежская городская

клиническая больница скорой медицинской помощи №10», больных ЛГ, возникающем на фоне противотуберкулезной полихимиотерапии, находящихся на лечении в ГУЗ Воронежском областном клиническом противотуберкулезном диспансере им. Н.С. Похвисневой и здоровых доноров. Проводимые исследования были одобрены Этическим комитетом ВГМУ им. Н.Н. Бурденко. Перед проведением клинического исследования было получено информированное согласие всех пациентов в соответствии с принципами Хельсинской Декларации Всемирной медицинской ассоциации (2008).

Характеристика выборки больных. В клиническое исследование было включено 74 человека с АГ, развивающимся вследствие хронического алкоголизма, все пациенты были мужского пола. Возраст больных составлял от 22 до 70 лет: средний возраст – $41,4 \pm 7,2$ года. Все пациенты были больны синдромом алкогольной зависимости. Средняя продолжительность заболевания составляла $6,2 \pm 0,4$ месяца. В диагностике АГ ключевыми явились сбор анамнеза, выявление характерных соматоневрологических и лабораторных признаков хронической алкогольной интоксикации, отрицательные тесты на anti-HCV и HbsAg. Из сопутствующих заболеваний чаще всего регистрировались алкогольный гастрит – 36 больных (50%), гипертоническая болезнь – 22 больных (30,5%). При проведении клинического исследования с участием пациентов с НАСГ, развивающимся при СД2, было обследовано 87 человек. Среди них 33 мужчины (37,9%) и 54 женщины (62,1%). Возраст больных составлял от 21 до 75 лет: средний возраст – $43,5 \pm 8,6$ года. Все пациенты были больны СД2. Средняя продолжительность заболевания СД2 составляла $3,6 \pm 5,7$ года. Диагноз НАСГ ставился на основании клинико-лабораторных признаков поражения печени при отсутствии факта злоупотребления алкоголем, наличии гиперлипидемии, гипергликемии, ожирения и СД2, отрицательных тестов на anti-HCV и HbsAg. Из сопутствующих заболеваний чаще всего регистрировались следующие: ожирение – 87 больных (100%), гипертоническая болезнь – 79 больных (90,8%), хроническая сердечная недостаточность – 77 больных (88,5%). В клиническое исследование было также включено 105 человек с ЛГ, развивающимся вследствие комплексного приема 4-5 противотуберкулезных препаратов (изониазид, стрептомицин, рифампицин, пиразинамид, этамбутол, канамицин, микобутин). Среди них 62 мужчины (61%) и 43 женщины (39%). Возраст больных составлял от 21 до 75 лет: средний возраст – $45,2 \pm 7,3$ года. Все пациенты были больны инфильтративным туберкулезом легких. Средняя продолжительность заболевания составляла $3,6 \pm 0,4$ месяца. Диагноз ЛГ ставился на основании лекарственного анамнеза, выявлении характерных лабораторных признаков интоксикации, отрицательных тестов на anti-HCV и HbsAg. Из сопутствующих заболеваний регистрировались гипертоническая болезнь – у 39 (37,1 %) больных, хронический гастрит – у 27 (25,7%) больных. При диагностике АГ, НАСГ, ЛГ использовались также данные ультразвукового исследования печени. Критериями исключения из исследования явились: вирусные гепатиты, синдром холестаза, злокачественные новообразования, острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, хроническая почечная недостаточность.

В ходе исследования было сформировано по три группы больных с каждым вышеуказанным заболеванием. Первая группа пациентов получала в каждом случае базисное

лечение. Больные с АГ (28 человек) находились на базисной терапии: полный отказ от приема алкоголя; витаминотерапия: раствор NaCl 0,9% и раствор витамина B1 (10 мл внутривенно), раствор витамина B6 (4 мл внутримышечно); гепатопротекторы: карсил (эквивалент силимарина, 35 мг) по две таблетки 3 раза в день во время еды, эссливер форте (эссенциальные фосфолипиды, 300 мг) по две таблетки 3 раза в день в течение 10 дней. Группа пациентов с НАСГ (33 человека) находилась на следующем базисном лечении: гипогликемическая терапия (таблетированные препараты сульфонилмочевины и бигуаниды), витаминотерапия – B1, B6, B12 (5% растворы по 1 мл внутримышечно 1 раз в день), гепатопротекторы: карсил (эквивалент силимарина, 35 мг) по две таблетки 3 раза в день во время еды, эссливер форте (эссенциальные фосфолипиды, 300 мг) по две таблетки 3 раза в день, гиполипидемическая терапия (симвастатин 10 мг) по одной таблетке 1 раз в день, в течение 10 дней. Группа пациентов с ЛГ (35 человек) находилась на базисном лечении, раствор NaCl 0,9% и раствор витамина B1 (10 мл внутривенно), гепатопротекторы: карсил (эквивалент силимарина 35 мг) по две таблетки 3 раза в день во время еды, эссливер форте (эссенциальные фосфолипиды, 300 мг) по две таблетки 3 раза в день в течение 10 дней. Вторая группа пациентов (22 человека с АГ, 28 человек с НАСГ, 39 человек с ЛГ) дополнительно к базисной терапии получала эпифамин (ООО «Клиника Института биорегуляции и геронтологии», Санкт-Петербург, Россия; удостоверение качества и безопасности №103, регистрационное удостоверение № 004471.P.643.04.2003) по 1 таблетке (10 мг) 3 раза в день за 10-15 минут до еды в течение 10 дней. Третья группа пациентов (24 человека с АГ, 26 человек с НАСГ, 31 человек с ЛГ) дополнительно к базисной терапии получала мелаксен (Unifarm, Inc., США) по 1 таблетке, содержащей 3 мг мелатонина, 1 раз в день за 30-40 минут перед сном в течение 10 дней. Исследуемые показатели сыворотки крови и мочи пациентов сравнивали со значениями 65 практически здоровых лиц в возрасте от 21 до 52 лет с нормальными показателями общего и биохимического анализов крови.

Подготовка материалов для исследования. Сыворотку получали из венозной крови стандартными методами. Сбор мочи осуществляли в соответствии с общепринятыми требованиями утром натощак.

Общие, клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования. Измерения АД, регистрацию ЭКГ, определение массы тела, размеров и относительной тупости сердца, оценку пульса, пальпацию печени осуществляли стандартными методами [Мухин Н.А. и др., 2003]. Показатели общего анализа крови определяли на приборе «CoulterACTdiff». Параметры биохимического анализа крови (глюкоза, АлАт, АсАт, общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП, общий билирубин, общий белок, тимоловая проба) исследовали на приборе «Klima15MC». При физикальном обследовании пациентов с ДЗП оценивали основные объективные признаки заболеваний, а также психо-эмоциональное состояние пациентов. Степень компенсации СД оценивали по уровню глюкозы, определяемой на глюкометре «Сателлит Плюс» и гликированного гемоглобина, анализируемого на ИФА «Униплан». Размеры и структура печени исследовались с помощью УЗИ на приборах «Aloka SSD-500» и «Sonos 1000». Активность ГГТП измеряли по скорости реакции переноса глутаминового остатка с гамма-L-(+)-глутамил- 4-нитроанилида на глицилглицин (PLIVA–Lachema

Diagnostika). Активность ХЭ определяли при 405 нм спектрофотометрически по возрастанию оптической плотности [Knedel M., 1967].

Оценка клинической эффективности. У всех больных, включенных в исследование, проводилась оценка клинической эффективности лечения через 10 дней после проведения терапии. Критерии оценки эффективности терапии включали в себя изменения: 1) выраженности клинических симптомов; 2) АД, ЭКГ, УЗИ печени; 3) показателей функции печени, липидного и углеводного обмена, иммунного статуса; 4) концентрации 6-СМ; 5) показателей, отражающих интенсивность СО; 5) показателей ферментативного и неферментативного звеньев АОС; 6) показателей апоптотических процессов.

Оценка иммунного статуса пациентов. Количественное определение сывороточных иммуноглобулинов классов А, М, G осуществлялось методом иммуноферментного анализа (ИФА) [Tsigos C., 2008.]. Циркулирующие иммунные комплексы, представляющие собой растворимые комплексы антиген-антитело, определяли спектрофотометрическим методом [Haskova V., 1977.].

Определение содержания 6-сульфатоксимелатонина. Уровень 6-СМ в моче пациентов, оценивали с помощью метода ИФА с использованием набора реагентов BUNMANN 6-Sulfatoxymelatonin ELISA Kit («Sigma», США).

Определение интенсивности свободнорадикальных процессов. Для определения интенсивности СО применяли метод индуцированной биохемилюминесценции на биохемилюминометре БХЛ-07М с программным обеспечением. Кинетическую кривую биохемилюминесценции регистрировали в течении 30 секунд и определяли следующие параметры БХЛ: светосумму (S), интенсивность вспышки (Imax) и величину тангенса угла наклона касательной к нисходящей ветви кривой ($tg\alpha_2$) [Любитский О.Б., 1996]. Содержание ДК определяли спектрофотометрически при 233 нм [Стальная И.Д., 1977].

Оценка интенсивности процессов апоптоза. Определение интенсивности апоптотических процессов осуществляли по степени фрагментации ДНК лимфоцитов крови и активности каспаз. ДНК выделяли фенольно-хлороформным методом [Маниатис Т., 1984]. Степень фрагментации ДНК определяли методом электрофореза, который проводили в агарозном геле. Определение активности каспаз –1 и –3 осуществляли с помощью набора реактивов фирмы «Sigma» «Caspase 1 Assay Kit, Colorimetric» и «Caspase 3 Assay Kit, Colorimetric» соответственно, при 405 нм.

Определение активности ферментов. Активность ферментов определяли на спектрофотометре Hitachi U – 1900. Активность супероксиддисмутазы (СОД) определяли по ингибированию скорости восстановления нитросинего тетразолия в неэнзиматической системе феназинметасульфата и НАДН при 540 нм [Матюшин Б.Н., 1991]. Активность каталазы оценивали методом, основанным на способности H_2O_2 образовывать с молибдатом аммония стойкий окрашенный комплекс с максимумом поглощения при 410 нм [Королюк М.А., 1988]. Активность НАДФ-зависимых ферментов определяли при 340 нм. О скорости реакций, катализируемых Г6ФДГ и НАДФ-ИДГ, судили по возрастанию оптической плотности в результате образования НАДФН. О скорости глутатионредуктазной (ГР) – реакции судили по уменьшению оптической плотности в результате окисления НАДФН, протекающего за счет

реакции GSH. О скорости глутатионпероксидазной (ГП) – реакции судили по уменьшению оптической плотности в результате окисления НАДФН, протекающего за счет осуществления сопряженных ферментативных реакций: образования окисленного глутатиона под действием ГП и его последующего восстановления, взаимосвязанного с окислением НАДФН, под действием ГР. О скорости глутатион-S-трансферазной (ГСТ) – реакции судили по возрастанию оптической плотности опытных образцов при 340 нм. Определение активности фермента основано на превращении субстрата в глутатион-2,4-динитробензол. Активность АГ определяли при 233 нм. Активность ферментов выражали в ферментативных единицах (Е) на мл сыворотки и Е на 1 мг белка. За единицу активности принимали количество фермента, катализирующее образование 1 мкМ продукта за 1 мин при 25°C. Общий белок определяли с помощью унифицированного метода по биуретовой реакции.

Определение содержания неферментативных антиоксидантов. Концентрацию GSH определяли в ходе реакции с 5,5-дитио-бис-(2-нитробензойной) кислотой, в результате которой образуется тионитрофенильный анион, имеющий максимум поглощения при 412 нм [Бузлама В.С., 1997]. Количество цитрата определяли по методу Нательсона [Афанасьев В.Г., 1973]. Содержание α -токоферола определяли методом, основанным на фотометрировании хромогенного комплексного соединения Fe^{2+} , образующегося при взаимодействии α -токоферола с $FeCl_3$, и ортофенотролина [Маршалл В., 2002].

Статистическая обработка материала. Количественные данные (при нормальном распределении признака) представлены в виде $M \pm m$, где M – выборочное среднее, m – стандартная ошибка средней. Сравнение количественных показателей проводили с помощью t-критерия Стьюдента, непараметрического теста Вилкоксона и U-теста Манна-Уитни (для независимых групп). Ассоциативные взаимосвязи между параметрами изучали при помощи корреляционного анализа с расчетом коэффициента корреляции Спирмена. При проведении статистической обработки использовали прикладные программы «STATISTICA 6.0». Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Влияние мелатонин-корректирующих препаратов на клиническую картину, иммунный статус и содержание 6-сульфатоксимелатонина у пациентов с диффузными заболеваниями печени

Сравнительный анализ клинической картины заболевания, а также показателей лабораторных и инструментальных исследований при ДЗП при проведении базисной и комбинированной терапии с использованием эпифамина или мелаксена показал большую клиническую эффективность лечения при применении мелатонин-корректирующих препаратов. Так, после базисного лечения больных АГ общая клиническая эффективность составила 56,2%; после комбинированной терапии с эпифамином – 65,1%; после комбинированного лечения с мелаксеном – 74,3% (Таблица 1). После курса базисного лечения пациентов с НАСГ улучшение общего состояния отмечалось у 55,9% больных. У больных с НАСГ клинический эффект при комбинированной терапии с эпифамином наблюдался у 62,1% больных, после лечения с мелаксеном – у 66,7% пациентов (Таблица 2). Более высокая

клиническая эффективность лечения была сопряжена с существенным улучшением основных клинических признаков патологии при приеме мелатонинергических препаратов. Явный положительный эффект комбинированной терапии с применением мелатонин-корректирующих препаратов наблюдался при анализе психо-эмоционального состояния пациентов.

Таблица 1. Клиническая эффективность мелатонин-корректирующих препаратов при алкогольном гепатите.

Клинические симптомы	1-ая группа		2-я группа		3-я группа	
	Количество больных (n=28)		Количество больных (n=22)		Количество больных (n=24)	
	До лечения %	После лечения %	До лечения %	После лечения %	До лечения %	После лечения %
Объективные признаки						
Болезненность в правом подреберье	85,7	35,8	86,4	27,3	84	21,0
Диспепсия	64,3	17,9	63,6	13,6	67,2	12,6
Пожелтение кожных покровов и слизистых оболочек	64,3	7,2	63,6	9,2	67,2	8,4
Кожный зуд	67,8	10,8	59,1	9,2	62,5	8,4
Гепатомегалия	92,6	92,6	90,9	90,9	88,2	88,2
Субфебрильная температура	46,4	3,6	45	4,6	46,2	4,2
Покраснение ладоней	60,7	53,6	59,1	50	62,5	45,8
Тремор пальцев рук	92,6	42,8	90,9	31,8	92,4	21
Субъективные признаки						
Общая утомляемость	100	17,9	100	9,2	100	8,4
Нарушение поведения	92,6	21,4	90,9	13,6	92,4	8,4
Нарушение памяти и внимания	71,4	17,9	72,7	9,2	71,4	8,4
Нарушение сна	96,4	14,3	95,5	4,6	96,6	4,2

Таблица 2. Клиническая эффективность мелатонин-корректирующих препаратов при неалкогольном стеатогепатите.

Клинические симптомы	1-ая группа		2-ая группа		3-я группа	
	Количество больных (n=33)		Количество больных (n=28)		Количество больных (n=26)	
	До лечения %	После лечения %	До лечения %	После лечения %	До лечения %	После лечения %
Объективные признаки						
Болезненность в правом подреберье	81,8	33,3	82,1	28,6	84,6	23,1
Диспепсия	48,5	15,2	46,4	10,7	53,8	7,6

Иктеричность склер	30,4	9,1	32,1	10,7	34,6	7,6
Гепатомегалия	93,9	93,9	92,9	92,9	96,2	96,2
Спленомегалия	24,2	24,2	28,6	28,6	23,1	23,1
Субъективные признаки						
Общая утомляемость	100	18,2	100	7,2	100	7,6
Снижение аппетита	39,4	15,2	39,2	10,7	42,3	7,6
Нарушение сна	96,9	18,2	96,4	7,2	96,2	3,8

Очевидно, мелатонин, коррекция уровня которого происходила под действием применяемых препаратов, позитивно влиял на астено-вегетативные расстройства [Арушанян Э.Б., 2006]. Полученные результаты согласуются с литературными данными, в соответствии с которыми мелатонин оказывает модулирующее влияние на ГАМК-ергические рецепторы, приводящее к повышению сродства ГАМК-рецепторов к ГАМК [Масленников Д.В., 2012]. Анализ клинических признаков заболевания у больных ЛГ также свидетельствует о большей клинической эффективности лечения с применением мелатонин-корректирующих препаратов. Как показали результаты лечения, положительный клинический эффект при применении комбинированной терапии с эпифамином, проводимой при ЛГ, наблюдался у 78,2 % больных, с мелаксеном – у 81,7% пациентов, что выше, чем в группе пациентов, получавших только гепатопротекторы (66,5 % больных) (Таблица 3).

Таблица 3. Клиническая эффективность мелатонин-корректирующих препаратов при лекарственном гепатите.

Клинические симптомы	1-ая группа		2-я группа		3-я группа	
	Количество больных (n=35)		Количество больных (n=39)		Количество больных (n=31)	
	До лечения %	После лечения %	До лечения %	После лечения %	До лечения %	После лечения %
Объективные признаки						
Болезненность в правом подреберье	57,1	17,1	58,9	12,8	61,3	9,6
Пожелтение кожных покровов и слизистых оболочек	42,9	0	38,5	0	38,7	0
Кожный зуд	37,1	5,7	38,5	5,1	35,5	3,2
Гепатомегалия	60	17,1	71,8	12,8	83,9	9,6
Спленомегалия	51,4	11,4	45,8	5,1	51,6	3,2
Потеря массы тела	80	80	71,8	71,8	61,3	61,3
Снижение аппетита	80	25,7	79,4	7,7	74,2	9,6
Субъективные признаки						
Общая утомляемость	100	48	100	17,9	100	12,9
Нарушение психо-эмоционального состояния	80	17,1	84,6	7,7	83,9	6,4
Нарушение сна	80	17,1	84,6	7,7	83,9	3,2

После комбинированной терапии с мелаксеном по сравнению с базисным лечением и терапией с эпифамином наблюдалась более заметная тенденция к снижению АД и ЧСС у больных ДЗП. Очевидно, для коррекции уровня мелатонина под действием эпифамина требуется более продолжительное время по сравнению с мелаксеном, в состав которого непосредственно входит мелатонин. Вероятно, мелатонин достаточно быстро связывается с рецепторами эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов, что ведет к увеличению растворенного Ca^{2+} и активности NO – гуанилциклазы, сопровождающемуся дилатацией сосудов [Paulis L., 2007]. Изменения АД и ЧСС могли быть связаны с влиянием мелатонина на сосудистый тонус за счет воздействия на адренергические и пептидергические окончания периваскулярных нервов [Рапопорт С.И., 2010].

Положительный эффект комбинированного лечения с мелатонин-корректирующими препаратами подтверждался клинико-биохимическими показателями, оцениваемыми при ДЗП. Проведение комбинированной терапии, включающей эпифамин и мелаксен, у больных с ДЗП оказывало благоприятное влияние на показатели общего, биохимического анализов крови, печеночные пробы, характеризующие активность воспалительного процесса и синтезирующую функцию печени (АлАт, АсАт, ГГТП, ХЭ). По-видимому, применение на фоне базисной терапии мелатонин-корректирующих препаратов усиливало гепатопротекторное действие за счет антиоксидантного эффекта мелатонина. Включение мелатонин-корректирующих препаратов в лечение положительно влияло на липидный обмен, по всей видимости, за счет их гиполипидемического действия. Известно, что мелатонин уменьшает индекс атерогенности и ингибирует действие оксида азота, занимающее ведущее место в патогенезе атеросклероза [Рапопорт С.И., 2012]. Это согласуется с полученными нами данными, в частности, оценкой индекса атерогенности у пациентов с НАСГ. Также прослеживались и положительные тенденции в изменении ряда индикаторов углеводного обмена. Так, при НАСГ это было характерно для концентрации С-пептида, инсулина, уровня глюкозы натощак и постпрандиального уровня глюкозы, а также НОМА-IR, что, было связано со способностью мелатонина увеличивать пролиферацию и неогенез β -клеток, улучшать чувствительность к инсулину и уменьшать степень выраженности окислительного стресса [Коненков В.И., 2013]. Следует отметить, что уровень содержания мочевины у больных с АГ был выше нормы, что связано с повышением уровня аммиака при хроническом алкоголизме и, как следствие, увеличением содержанием мочевины в крови. После комбинированного лечения с эпифамином и мелаксеном уровень мочевины в крови достоверно уменьшался. Нельзя исключить, что мелатонин проявлял в данном случае гипозотемическое действие.

Содержание 6-СМ, являющееся объективным критерием уровня мелатонина в организме, у пациентов с ДЗП было снижено по сравнению с контролем. По-видимому, снижение содержания основного метаболита мелатонина было связано с биотрансформацией гормона в ходе его взаимодействия с АФК [Poegeter B., 2002]. После проведения базисной терапии наблюдалось возрастание уровня 6-СМ у пациентов с ДЗП, однако, значительно менее выраженное, чем после комбинированного лечения с мелатонин-корректирующими препаратами, при котором было выявлено приближение содержания основного метаболита мелатонина к контрольным значениям у больных всех групп.

Таблица 5. Влияние мелатонин-корректирующих препаратов на показатели артериального давления и частоту сердечных сокращений у пациентов с диффузными заболеваниями печени.

	Показатели	Единицы измерения	1-ая группа		2-я группа		3-я группа	
			До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
АГ	АД (систолическое)	мм рт. ст.	145,6 ± 8,6*	134,4 ± 3,8	143,4 ± 8,1*	130,1 ± 4,9	149,7 ± 8,3*	129,2 ± 5,2**
	АД (диастолическое)	мм рт. ст.	91,5 ± 8,5*	79,4 ± 5,6	91,4 ± 4,6*	85,2 ± 4,8	92,2 ± 4,8*	80,2 ± 4,2**
	ЧСС	ударов в минуту	92,2 ± 2,8*	78,9 ± 3,1**	94,6 ± 6,6*	80,3 ± 3,7**	95,6 ± 5,6*	77,3 ± 2,3**, #
НАСГ	АД(систолическое)	мм рт. ст. (норма: 120-135)	159,1 ± 4,9*	138,9 ± 3,1**	157,4 ± 3,8*	141,7 ± 3,3**, #	160,2 ± 4,4*	142,1 ± 4,6**
	АД (диастолическое)	мм рт. ст. (норма: 70-85)	91,9 ± 2,1*	87,1 ± 2,3**	91,8 ± 3,2*	81,3 ± 1,9**, #	93,9 ± 2,6*	81,1 ± 2,1**, #
	ЧСС	уд. в мин. (норма: 60-80)	87,2 ± 3,2*	80,2 ± 1,8**	87,8 ± 1,9*	76,8 ± 2,3**, #	88,6 ± 1,9*	70,1 ± 2,2**, #
ЛГ	АД (систолическое)	мм рт. ст.	134,6 ± 4,4	128,6 ± 3,2	134,2 ± 4,1	131,4 ± 3,3	134,1 ± 4,0	132,5 ± 3,8
	АД (диастолическое)	мм рт. ст.	88,5 ± 2,1	87,8 ± 1,4	83,3 ± 1,8	79,9 ± 1,1	80,6 ± 1,2	78,6 ± 0,8
	ЧСС	ударов в минуту	89,3 ± 3,1*	81,4 ± 2,5**	88,5 ± 2,8*	77,3 ± 2,0**	89,1 ± 2,7*	72,7 ± 2,1**, #

Таблица 6. Влияние мелатонин-корректирующих препаратов на биохимические параметры у больных с алкогольным гепатитом.

Показатели	Единицы измерения	Контрольная группа (n=65)	1-ая группа (n=28)		2-ая группа (n=22)		3-я группа (n=24)	
			До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ЛПНП	ммоль/л	1,7-4,5	4,8 ± 0,5	4,4 ± 0,2	4,9 ± 0,3	4,2 ± 0,2**	4,7 ± 0,4	3,2 ± 0,3**, #
Холестерин	ммоль/л	4,1 ± 0,2	5,0 ± 0,2	4,7 ± 0,2	5,1 ± 0,3*	4,5 ± 0,2**	5,2 ± 0,4*	4,2 ± 0,4**, #
ГГТП	мкат/л	0,9 ± 0,33	3,4 ± 0,2*	1,6 ± 0,2**	3,2 ± 0,3*	1,3 ± 0,2**, #	3,3 ± 0,3*	1,2 ± 0,2**, #
АлАт	нмоль (с.л.)	95,9 ± 13,7	241,6 ± 19,3*	161,8 ± 16,2**	239,4 ± 16,9*	145,5 ± 16,8**, #	256,1 ± 14,6*	145,1 ± 11,3**, #
АсАт	нмоль (с.л.)	52,5 ± 7,3	151,6 ± 10,8*	108,9 ± 11,1**	147,4 ± 9,3*	99,1 ± 11,4**, #	152,2 ± 10,4*	99,3 ± 13,7**, #
Тимоловая проба	Ед.	2,5 ± 0,4	4,1 ± 0,6*	3,4 ± 0,3	4,2 ± 0,4*	3,1 ± 0,3**	4,1 ± 0,6*	2,7 ± 0,3**
ХЭ	мкат/л	77,6 ± 20,2	471,5 ± 39,4*	288,6 ± 28,9**	470,1 ± 40,3	199,1 ± 26,7**, #	475,6 ± 38,8*	169,1 ± 27,7**, #
Мочевина	ммоль/л	2,5-6,4	9,2 ± 0,8*	8,9 ± 0,9	9,1 ± 0,5*	8,0 ± 0,5**	10,1 ± 1,2*	7,7 ± 0,4**, #
6-СМ	нг/мл	9,1 ± 0,8	5,0 ± 0,5*	6,9 ± 0,7**	5,1 ± 0,7*	8,7 ± 0,7**, #	5,0 ± 0,6*	9,1 ± 0,9**, #

Примечание: достоверность значений (p) < 0,05 (*) - по сравнению с нормой, (**) – достоверность внутригрупповых различий, (#) - достоверность по сравнению с базисным лечением.

Таблица 7. Влияние мелатонин-корректирующих препаратов на биохимические параметры у больных с неалкогольным стеатогепатитом.

Показатели	Единицы измерения	Контрольная группа (n=65)	1-ая группа (n=33)		2-ая группа (n=28)		3-я группа (n=26)	
			До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Глюкоза (натощак)	ммоль/л	4,8±0,8	11,7±1,6*	8,6±1,7**	11,3±2,9*	6,9±0,9**, #	12,3±2,3*	6,8±0,8**, #
Глюкоза (постприандиальная)	ммоль/л	5,6±0,9	13,4±2,1*	9,6±1,9**	13,1±2,3*	8,7±1,3**	13,9±1,9*	8,3±0,9**, #
НbA1с	%	5,2±0,9	8,9±0,8*	7,2±0,4**	8,7±0,8*	6,4±0,4**, #	9,2±1,2*	6,3±0,3**, #
С-пептид	нг/мл	0,3 - 3,7		3,1±0,8	2,5±0,6	3,3±0,9	2,6±0,8	3,6±0,7
Инсулин	мкЕД/мл	3-20	10,6±1,4	13,5±1,5	10,3±1,6	14,1±1,3	10,4±1,4	14,6±1,7
НОМА-IR	>2,7	1,4±0,2	5,5±0,4*	5,1±0,4	5,2±0,5*	4,3±0,4**, #	5,7±0,6*	4,3±0,5**, #
ЛПНП	ммоль/л	1,7-4,5	12,7± 2,1*	10,3±0,7	10,7±2,5*	7,1±0,5**, #	12,1±2,5*	6,8±0,4**, #
ЛПВП	ммоль/л	> 1,55	1,34±0,7	1,42±0,5	1,12±0,6	1,39±0,8**	1,13±0,8	1,43±0,7**
Общий холестерин	ммоль/л	4,1±0,2	6,8±2,1*	5,3±1,3**	6,5±2,3*	4,8±1,1**, #	6,7±1,9*	4,6±1,0**, #
Коэффициент атерогенности	≤ 3	1,3±0,2	4,0±0,6*	2,8±0,4**	4,5±0,7*	2,6±0,5**, #	4,7±0,5*	2,2±0,4**, #
АлАт	ЕД/л	0-40	68,2±9,5*	38,9±4,4**	64,4±9,1*	34,1±4,9**, #	68,6±11,1*	34,8±4,4**, #
АсАт	ЕД/л	0-40	49,9±7,8*	36,7±5,1**	46,5±7,7*	30,5±4,6**	51,4±7,2*	32,3±4,1**
ГГТП	мккат/л	0,88±0,4	2,78±0,6*	1,36±0,7**	2,71±0,8*	1,06±0,4**, #	2,76±0,8*	1,01±0,2**, #
Холинэстераза	мккат/л	77,6±9,8	512,1±13,2*	388,9±11,1**	517,6±14,3*	320,9±13,6**, #	513,9±16,9*	305,1±12,5**, #
Тимоловая проба	Ед.	2,5±0,4	3,8±0,7*	3,6±0,4	3,9±0,3*	3,6±0,4	3,9±0,4*	3,5±0,3
6-СМ	нг/мл	9,1±0,8	7,5±0,3*	7,8±0,3**	7,6±0,5*	8,6±0,4**, #	7,5±0,4*	8,8±0,5**, #

Таблица 8. Влияние мелатонин-корректирующих препаратов на биохимические параметры у больных с лекарственным гепатитом.

Показатели	Единицы измерения	Контрольная группа (n=65)	1-ая группа (n=35)		2-ая группа (n=39)		2-ая группа (n=31)	
			До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ЛПНП	ммоль/л	1,7-4,5	4,1± 0,2	3,4± 0,3**	4,3±0,3	3,3±0,3**	4,4±0,4	3,0±0,5**, #
Холестерин	ммоль/л	4,1±0,2	4,4±0,4	3,9±0,1	4,9±0,2*	4,2±0,3**	4,8±0,4*	3,9±0,3**, #
АлАт	нмоль(с.л.)	189±9,3	334,7±17,6*	151,8±15,2**	437,7±18,7*	185,5±14,9**	321,2±18,2*	111,4±16,8**, #
АсАт	нмоль(с.л.)	125±8,6	185,6±9,6*	109,9±10,3**	207,6±8,1*	108,5±10,2**	209,5±15,4*	96,1±19,1**, #
ГГТП	мкат/л	0,88±0,4	2,52±0,6*	1,33±0,4**	2,58±0,5*	1,23±0,5**	2,54±0,4*	1,16±0,3**, #
Холинэстераза	мкат/л	77,6±9,8	58,0±2,2*	69,7±3,7**	58,6±2,0*	77,9±4,1**, #	58,3±2,4*	81,2±3,9**, #
Тимоловая проба	Ед.	0-4	4,3±0,5*	3,3±0,2**	4,6±0,3*	3,2±0,4**	4,1±0,4*	2,3±0,6**, #
6-СМ	нг/мл	9,1±0,8	6,2±0,4*	6,9±0,4	6,2±0,5*	8,8±0,7**, #	6,1±0,4*	9,1±0,9**, #

Примечание: достоверность значений (p) < 0,05 (*) - по сравнению с нормой, (**) – достоверность внутригрупповых различий, (#) - достоверность по сравнению с базисным лечением.

Поскольку профиль экскреции 6-СМ в моче позволяет судить об уровне мелатонина в организме, то, исходя из полученных результатов, можно сделать заключение о коррекции содержания гормона в организме пациентов при использовании в ходе лечения эпифамина или мелаксена.

Применение мелатонин-корректирующих препаратов оказывало существенное влияние на состояние иммунного статуса пациентов с ДЗП (Таблица 9). Проведенные нами исследования выявили изменения ряда показателей иммунного статуса у больных – IgA, IgM, IgG, а также содержания ЦИК. У большинства пациентов с ДЗП уровень ЦИК в крови превышал норму, что свидетельствовало, о глубоком поражении макрофагов печени, приводящем к развитию эндотоксикоза и иммунокомплексного синдрома. Кроме того, у больных всех групп имела место гипериммуноглобулинемия А, М, G. Как показали наши исследования, после проведения базисной терапии больных ДЗП происходило снижение содержания ЦИК и иммуноглобулинов, что, по-видимому, было связано с положительными сдвигами в протекании метаболических процессов в организме. Комбинированная терапия, включающая мелатонин-корректирующие препараты, способствовала более существенному изменению данных параметров в сторону контрольных значений, что согласуется с имеющимися данными о тесной взаимосвязи иммунной и нейроэндокринной системы, неотъемлемой составляющей которой является эпифиз и синтезируемые им гормоны [Дадамбаев Е.Т., 1995]. Вероятно, мелатонин оказывал иммуномодулирующее действие, в основе которого может быть несколько механизмов, включая прямое воздействие через специфические рецепторы: MT1, MT2 и MT3, на функцию лимфоидных органов и клеточных элементов крови [Беспятых А.Ю., 2009].

Воздействие мелатонин-корректирующих препаратов на интенсивность свободнорадикальных процессов при диффузных заболеваниях печени

Полученные результаты свидетельствуют, что одним из ведущих механизмов патогенеза ДЗП является интенсификация СО, сопровождающаяся изменением активности ряда ферментных систем организма. О значительной интенсификации образования АФК при исследуемых патологических состояниях свидетельствовали параметры БХЛ – S и Imax, отражающие степень развития свободнорадикальных процессов, накопление ДК – первичных продуктов ПОЛ, снижение активности АкГ. При всех исследуемых патологических состояниях на фоне значительного возрастания в сыворотке крови больных S и Imax, такой показатель, как $tg\alpha_2$, характеризующий степень функционирования АОС организма, был понижен по сравнению с контролем (Таблица 10). Это свидетельствует об истощении АОС, что указывает на целесообразность включения в схему лечения антиоксидантной терапии. После комбинированного лечения с эпифамином или мелаксеном происходило более существенное снижение S и Imax и возрастание $tg\alpha_2$ по сравнению с базисной терапией. Включение данных препаратов способствовало усилению АОС, что оказывало позитивный эффект на свободнорадикальный гомеостаз, а следовательно, и на клиническую картину при ДЗП. Наблюдаемые эффекты эпифамина и мелаксена объясняются повышением уровня мелатонина в организме, который нейтрализует АФК и приводит к потере ими токсичности. О развитии оксидативного стресса в организме пациентов с ДЗП свидетельствовало также повышение уровня ДК. После проведения базисного лечения происходило уменьшение уровня ДК по сравнению с данными, полученными до лечения, что, по-видимому, было связано с улучшением

Таблица 9. Влияние мелатонин-корректирующих препаратов на параметры иммунного статуса у больных с диффузными заболеваниями печени.

	Показатели	Единицы измерения	Контрольная группа	1-ая группа		2-ая группа		3-я группа	
				До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
АГ	Ig A	г/л	2,88±0,12	4,84±0,17*	4,52±0,11**	4,94±0,19*	4,01±0,1**, #	4,98±0,15*	3,89±0,13**, #
	Ig M	г/л	1,81±0,05	2,10±0,08*	1,92±0,04**	2,12±0,09*	1,93±0,07**	2,19±0,08*	1,91±0,05**, #
	Ig G	г/л	14,08±0,52	18,22±0,46*	17,26±0,23**	18,28±0,41*	16,93±0,19**	18,21±0,044*	16,61±0,2**
	ЦИК	усл. ед.	72,3±2,6	332,5±4,6*	195,6±3,2**	333,6±4,9*	161,8±3,0**, #	339,8±4,57*	121,4±2,9**, #
НАСГ	Ig A	г/л	2,88±0,12	4,62±0,14*	4,21±0,12**	4,58±0,13**	3,82±0,08**, #	4,71±0,19*	3,84±0,11**, #
	Ig M	г/л	1,81±0,05	2,1±0,16*	1,9±0,16**	2,1±0,07**	1,8±0,05**	2,2±0,17*	1,8±0,06**
	Ig G	г/л	14,08±0,52	18,8±0,3*	17,8±0,4**	18,9±0,58**	17,6±0,48**	18,8±0,71*	17,2±0,77**, #
	ЦИК	усл. ед.	72,3±2,6	231,4±8,3*	166,4±7,1**	236,6±9,2**	158,8±6,84**, #	239,2±8,9*	149,3±7,9**, #
ЛГ	Ig A	г/л	2,88±0,12	4,84±0,19*	4,58±0,12 **	4,83±0,21*	3,94±0,11 **, #	4,84±0,14*	3,79±0,13 **, #
	Ig M	г/л	1,81±0,05	2,26±0,09*	2,13±0,07 **	2,27±0,06*	2,09±0,05 **	2,26±0,10*	2,05±0,03 **
	Ig G	г/л	14,08±0,52	20,92±0,64*	17,66±0,45 **	20,91±0,59*	17,21±0,47 **	20,93±0,60*	17,12±0,42**, #
	ЦИК	усл. ед.	72,3±2,61	355,3±11,4*	202,4±9,1 **	359,5±13,3*	115,7±6,5 **, #	352,1±12,7*	94,0±3,1 **, #

Таблица 10. Влияние мелатонин-корректирующих препаратов на свободнорадикальные процессы у больных с диффузными заболеваниями печени.

	Показатели	Контрольная группа (n=65)	1-ая группа		2-ая группа		3-я группа	
			До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
АГ	S	279,9±10,2	738,1±21,5*	608,1±17,5**	739,6±20,6*	592,9±17,8**, #	739,1±22,2*	518,7±18,2**, #
	I _{max}	47,1±2,3	140,5±6,8*	92,4±4,1**	142,1±6,6*	88,3±3,5**	141,6±6,9*	77,7±3,3**, #
	tgα2	32,9±1,5	25,6±1,1*	31,5±1,4**	25,4±1,2*	34,1±1,4**, #	25,5±1,0*	36,7±1,5**, #
	ДК (мкмоль/мл)	5,4±0,2	8,7±0,4*	6,7±0,3**	8,8±0,5*	6,6±0,3**	8,7±0,4*	5,8±0,2**, #
	АкГ (Е/мл)	0,98±0,08	0,63±0,05*	0,83±0,05**	0,61±0,04*	0,89±0,06**	0,60±0,05*	0,95±0,07**, #
НАСГ	S	279,9±11,4	755,7±26,2*	580,4±11,6**	749,4±28,1*	443,7±11,1**, #	751,3±20,3*	412,1±10,1**, #
	I _{max}	47,1±1,2	128,5±7,8*	87,9±2,0**	128,3±6,5*	77,4±1,5**, #	127,9±7,6*	68,1±1,3**, #
	tga2	32,9±1,5	25,8±1,1*	30,8±1,1**	25,1±0,9*	31,9±1,4**, #	25,5±1,0*	32,5±1,2**, #
	ДК (мкмоль/мл)	5,4±0,2	9,6±0,5*	7,7±0,3**	9,6±0,6*	6,3±0,3**, #	9,7±0,6*	5,9±0,3**, #
	АкГ (Е/мл)	0,98±0,08	0,62±0,06*	0,77±0,07**	0,62±0,06*	0,91±0,08**, #	0,60±0,07*	0,93±0,08**, #
ЛГ	S	279,9±11,4	712,0±30,2*	488,5±19,3**	711,7±29,4*	441,2±10,1**, #	713,1±32,1*	443,1±18,6**, #
	I _{max}	47,1±1,2	88,5±1,8*	70,6±1,4**	88,3±1,5*	58,1±1,2**, #	88,6±1,7*	55,4±1,5**, #
	tga2	32,9±1,5	23,6±1,1*	27,1±1,0**	23,4±0,9*	28,5±1,1**	23,4±1,1*	34,6±0,8**, #
	ДК (мкмоль/мл)	5,4±0,2	9,0±0,4*	6,7±0,3**	9,1±0,4*	6,1±0,2**, #	9,3±0,5*	5,7±0,2**, #
	АкГ (Е/мл)	0,98±0,08	0,52±0,05*	0,59±0,07	0,53±0,04*	0,84±0,09**, #	0,51±0,04*	0,94±0,11**, #

Примечание: достоверность значений (p) < 0,05 (*) - по сравнению с нормой, (**) – достоверность внутригрупповых различий, (#) - достоверность по сравнению с базисным лечением.

микроциркуляции и функциональной способности гепатоцитов, сопровождающимся уменьшением воспалительного процесса в печени. При включении эпифамина или мелаксена в базисную терапию наблюдалось более значительное изменение содержания ДК в сторону нормы, что, очевидно, было взаимосвязано с коррекцией уровня мелатонина под влиянием данных препаратов. Полученные результаты согласуются с данными литературы, что мелатонин участвует в обрыве реакций ПОЛ в фосфолипидном слое биомембран [Reiter R.J., 2005]. В качестве одной из наиболее чувствительных мишеней действия АФК в условиях окислительного стресса может выступать АкГ, активность которой подавляется супероксидным анион-радикалом и другими радикалами [Коо Н.С., 2005]. При всех исследованных нами формах ДЗП наблюдалось существенное снижение активности АкГ, что, было связано с чрезмерной генерацией АФК. Прием мелаксена и эпифамина способствовал более выраженной нормализации активности АкГ по сравнению с базисной терапией. Повышение активности АкГ объясняется более значительным снижением уровня АФК, связанным с положительным эффектом мелатонина на свободнорадикальный гомеостаз, что обеспечивало защиту молекулы фермента от негативного действия свободных радикалов. Таким образом, согласно полученным результатам, определение активности АкГ, изменения которой в сыворотке крови могут быть соотнесены с изменениями параметров БХЛ и уровня ДК, можно использовать в качестве информативного показателя выраженности оксидативного стресса в лабораторной диагностике.

Воздействие мелатонин-корректирующих препаратов на процессы апоптоза в организме пациентов с диффузными заболеваниями печени

Имеются данные, что АФК, чрезмерно генерируемые при окислительном стрессе, не только обладают прямым повреждающим действием, но и, активируя транскрипционный фактор Nf-kB, вызывают ускорение апоптоза [Балаболкин М.И., 2002]. Кроме того, действие токсических соединений приводит как к высвобождению митохондриального цитохрома С, так и экспрессии Fas – лиганда, что ведет к печеночному апоптозу [Volkman X., 2007]. В связи с тем, что фрагментация молекулы геномной ДНК является главным признаком апоптотической гибели клеток, нами было исследовано структурное состояние ДНК лимфоцитов. Установлено, что ДНК лимфоцитов крови доноров контрольной группы представлена полосой с молекулярной массой ~10 000 п.н., что характерно для ее интактной формы. При патологии во всех группах пациентов были обнаружены фрагменты ДНК, образующие так называемые «апоптозные лестницы», что свидетельствует о развитии процессов программируемой клеточной гибели. Как известно, подобные фрагменты возникают при действии апоптоз-специфических нуклеаз [Riedl S.J., 2007]. После проведения базисной терапии наблюдалось снижение степени фрагментации ДНК, свидетельствующее о положительном эффекте лечения. Включение эпифамина или мелаксена в терапию приводило к значительному уменьшению степени фрагментации ДНК, что может быть свидетельством антиапоптотического эффекта данных препаратов. В образцах крови больных, принимавших эпифамин или мелаксен на фоне базисной терапии, фрагментация ДНК в большинстве проб практически не визуализировалась (Рисунок 1). Действие мелатонина сопряжено с его способностью проникать через мембраны, накапливаясь в ядрах клеток, что обеспечивает его участие в защите ДНК от свободнорадикального повреждения. Известно, что развитие апоптоза сопряжено с активацией каскада внутриклеточных цистеиновых протеаз –

каспаз, которые могут приводить к реорганизации цитоскелета, нарушению структуры, репликации и репарации ДНК, прерыванию сплайсинга, разрыву ядерных структур и дезинтеграции клеток на апоптотические тела. Каспаза-1 способствует активации ряда эффекторных каспаз, и в частности, каспазы-3, последняя в дальнейшем способна к автокатализу, и как следствие, стимуляции ряда других протеаз семейства каспаз. После этого процесс программируемой клеточной гибели становится необратимым [Суханова Г.А., 2009].

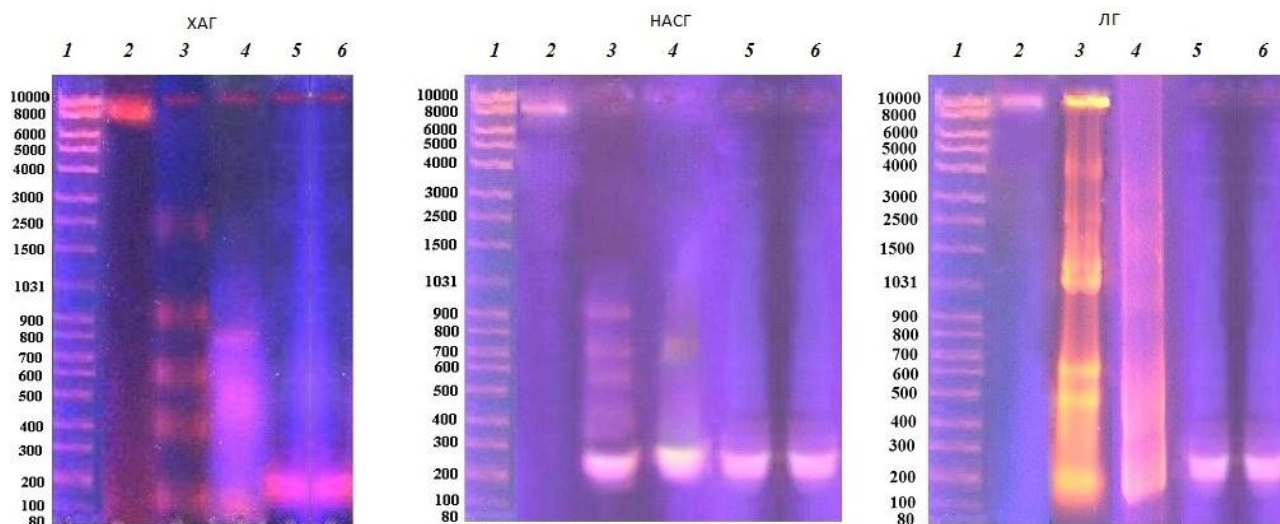


Рисунок 1. Степень фрагментации ДНК в лимфоцитах крови в норме (2), при патологии (3), при проведении базисного лечения (4) и комбинированной терапии с эпифамином (5) или мелаксеном (6), (1) – молекулярные массы маркеров.

У всех больных ДЗП были повышены активности каспазы-1 и каспазы-3 (Таблица 11). После базисной терапии наблюдалось изменение активности исследуемых каспаз в сторону нормы, что, по-видимому, было взаимосвязано со снижением скорости генерации АФК и, как следствие, торможением процессов апоптоза под влиянием проводимого лечения. Однако, применение комбинированной терапии, включающей мелатонин-корректирующие препараты, приводило во всех случаях к более выраженному снижению активности каспаз. Известно, что мелатонин снижает уровень окислительного повреждения липидов, ДНК и митохондрий [Watanabe K., 2004], увеличивает экспрессию антиапоптотических генов группы Bcl-2, защищая клетки от апоптоза [Baydas G., 2007].

Влияние комбинированной терапии с эпифамином и мелаксеном на активность антиоксидантной системы и НАДФН-генерирующих ферментов при диффузных заболеваниях печени

Важную роль в защите организма от повреждающего действия АФК, играет глутатионовая АОС, предупреждающая неблагоприятные последствия оксидативного стресса. Глутатионовая система принимает ведущее участие в поддержании в тканях тиол-дисульфидного равновесия, которое необходимо для работы мембранных структур, деятельности цитоскелета, клеточного деления, регуляции активности гормонов пептидной структуры [Калинина Е.В., 2014]. Полученные нами результаты свидетельствуют о дефиците GSH у пациентов с ДЗП. Уровень GSH снижался в среднем вдвое по сравнению с контрольной группой (Таблица 12). Низкий уровень GSH, очевидно, был взаимосвязан с его усиленным

Таблица 11. Активности каспазы-1 и каспазы-3 у больных с диффузными заболеваниями печени при комбинированной терапии с мелатонин-корректирующими препаратами.

	Показатели	Единицы измерения	Контрольная группа (n=65)	1-ая группа		2-ая группа		3-я группа	
				До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
АГ	Каспаза-1	пкМольpNA/ мин/мг белка	5,68±0,32	9,81±0,47*	6,32±0,41**	9,86±0,45*	6,25±0,47**	9,90±0,48*	5,94±0,39**, #
	Каспаза -3		5,72±0,29	7,88±0,31*	7,21±0,33**	7,85±0,34*	5,73±0,22**, #	7,33±0,50*	5,60±0,21**, #
НАСГ	Каспаза-1		5,68±0,32	9,84±0,44*	7,34±0,82**	9,78±0,40*	6,88±0,79**	9,88±0,72*	5,91±0,43**, #
	Каспаза-3		5,72±0,29	10,26±0,51*	9,42±0,39**	10,18±0,54*	7,45±0,40**, #	10,41±0,53*	6,33±0,48**, #
ЛГ	Каспаза-1		5,68±0,32	14,09±0,66*	8,8±0,37**	14,51±0,68*	7,51±0,31**	14,22±0,63*	6,42±0,32**
	Каспаза-3		5,72±0,29	9,78±0,42*	9,04±0,31**	9,75±0,85*	8,53±0,30**	9,81±0,87*	6,15±0,29**

Таблица 12. Влияние мелатонин-корректирующих препаратов на компоненты глутатионовой системы у больных с диффузными заболеваниями печени

	Показатели	Единицы измерения	Контрольная группа (n=65)	1-ая группа		2-ая группа		3-я группа	
				До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
АГ	GSH	ммоль	0,873±0,036	0,419±0,012*	0,719±0,026**	0,416±0,015*	0,806±0,025**, #	0,417±0,013*	0,825±0,031**, #
	ГП	Е/мл	0,123±0,008	0,0783±0,003*	0,143±0,007**	0,0779±0,004*	0,217±0,009**, #	0,0078±0,002*	0,231±0,009**, #
	ГР	Е/мл	0,067±0,003	0,058±0,002*	0,115±0,009**	0,056±0,003*	0,147±0,011**, #	0,057±0,004*	0,162±0,01**, #
	GST	Е/мл	0,174±0,006	0,109±0,004*	0,129±0,006**	0,11±0,004*	0,147±0,008**, #	0,112±0,005*	0,162±0,007**, #
НАСГ	GSH	ммоль	0,873±0,036	0,455±0,015*	0,461±0,011	0,451±0,016*	0,554±0,019**, #	0,458±0,012*	0,575±0,022**, #
	ГП	Е/мл	0,123±0,008	0,177±0,010*	0,208±0,018**	0,179±0,011*	0,471±0,017**, #	0,176±0,009*	0,513±0,021**, #
	ГР	Е/мл	0,067±0,003	0,087±0,004*	0,148±0,007**	0,088±0,004*	0,188±0,009**, #	0,087±0,006*	0,215±0,008**, #
	GST	Е/мл	0,174±0,006	0,087±0,002*	0,094±0,003**	0,086±0,003*	0,112±0,005**, #	0,088±0,002*	0,140±0,006**, #
ЛГ	GSH	ммоль	0,873±0,036	0,447±0,012*	0,690±0,016**	0,438±0,010*	0,811±0,015**, #	0,440±0,014*	0,858±0,021**, #
	ГП	Е/мл	0,123±0,008	0,157±0,009*	0,195±0,007**	0,164±0,008*	0,285±0,008**, #	0,168±0,011*	0,354±0,009**, #
	ГР	Е/мл	0,067±0,003	0,150±0,005*	0,166±0,004**	0,146±0,007*	0,191±0,005**, #	0,142±0,004*	0,263±0,003**, #
	GST	Е/мл	0,174±0,006	0,108±0,004*	0,160±0,002**	0,106±0,003*	0,180±0,004**	0,109±0,005*	0,193±0,006**, #

Примечание: достоверность значений (p) < 0,05 (*) - по сравнению с нормой, (**) – достоверность внутригрупповых различий, (#) - достоверность по сравнению с базисным лечением.

расходом при интенсификации СО при патологии, что свидетельствует о снижении способности печени эффективно осуществлять детоксикацию. Комбинированная терапия с эпифамином и мелаксеном во всех случаях приводила к более существенной реверсии уровня GSH в сторону нормы по сравнению с базисным лечением. По-видимому, за счет реализации антиоксидантного действия мелатонина происходило уменьшение степени развития оксидативного стресса и, как следствие, расхода GSH в организме больных. Согласно имеющимся данным, мелатонин может способствовать восстановлению окисленной формы данного тиола [Malik R., 2002].

В наших исследованиях было выявлено увеличение активности ГР и ГП у больных с НАСГ и ЛГ до назначения лечения. Вероятно, стимуляция ГП – ГР системы происходила в ответ на избыточное образование АФК в условиях развивающегося оксидативного стресса. Однако уменьшение уровня GSH не могло быть уравновешено даже повышением активности ГР. В то же время, у пациентов с АГ активности ГП и ГР до назначения терапии имели пониженные значения. Падение активности, очевидно, было взаимосвязано со снижением содержания селена, необходимого для синтеза аминокислоты – селеноцистеина, играющего важную роль в катализе GSH [Jeong-Hwan Kim et al, 2012]. Это свидетельствует, что ГП-ГР система оказывается наиболее уязвимым звеном АОС в условиях развития АГ. В этой связи следует отметить, что оценка активностей ГП и ГР могла бы способствовать дифференциальной диагностике ДЗП различной этиологии. Прием эпифамина и мелаксена приводил к более значительному возрастанию активности ГР и ГП по сравнению с базисным лечением. Повышение активности данных ферментов, катализирующих восстановление глутатиона, может иметь адаптивное значение при формировании ответной реакции на развитие оксидативного стресса, что согласуется с тем, что антиоксидантная активность мелатонина может быть связана с его действием на антиоксидантные ферменты путем активации или стимуляции их синтеза [Korkmaz, A., 2008]. При поступлении пациентов с ДЗП в стационар было выявлено снижение активности GST по сравнению с нормой. Вероятно, падение активности GST, использующей GSH для обезвреживания токсикантов, было сопряжено со значительными затратами данного тиола в ответ на избыточное образование АФК. Применение эпифамина и, особенно, мелаксена в ходе лечения обеспечивало наиболее значительное возрастание активности GST по сравнению с базисным лечением, что согласуется с данными о способности мелатонина активировать GST. Таким образом, одним из эффектов действия мелатонина является предотвращение чрезмерного образования АФК путем интенсификации глутатионтрансферазной реакции, благодаря которой происходит обезвреживание органических соединений почти всех классов, биотрансформация ксенобиотиков [Sawicki J., 2001].

В роли лимитирующего фактора функционирования глутатионового звена АОС выступает уровень НАДФН. Постоянное поступление НАДФН – восстановленного эквивалента, используемого ГР для восстановления окисленного глутатиона, необходимо для поддержания данного звена антирадикальной защиты. Одним из основных поставщиков НАДФН для ГП-ГР системы является пентозофосфатный путь, ключевым ферментом которого является Г6ФДГ [Северин Е.С. и др., 2008]. Альтернативным источником НАДФН может быть реакция, катализируемая НАДФ-ИДГ [Медведева Л.В., 2002]. При исследуемых ДЗП происходило

падение активности как Г6ФДГ, так и НАДФ-ИДГ, что могло быть сопряжено с нарушениями процессов тканевого дыхания при патологии, приводящих к подавлению функционирования ферментов окислительного метаболизма (Таблица 13). Снижение активности НАДФН-генерирующих ферментов, по-видимому, могло негативно сказаться на функционировании глутатионовой АОС. Базисная терапия приводила к повышению активностей исследуемых НАДФН-продуцирующих ферментов. Однако комбинированное лечение с эпифамином и мелаксеном обеспечивало более существенное возрастание активности Г6ФДГ и НАДФ-ИДГ. Очевидно, применение мелатонин-корректирующих препаратов в комплексной терапии способствовало нормализации свободнорадикального гомеостаза организма. Возрастание активностей НАДФН-продуцирующих ферментов при применении эпифамина или мелаксена, отражалось на скорости образования GSH под действием ГР. Таким образом, возрастание активностей НАДФН-генерирующих ферментов при коррекции уровня мелатонина может быть важным фактором, обеспечивающим улучшение эффективности работы глутатионовой АОС.

В ходе наших исследований были выявлены изменения активности СОД и каталазы, отвечающих за эффективную элиминацию первичных АФК – $O_2^{\cdot-}$ и H_2O_2 , и играющих важную роль в защите клеток от эндогенных свободных радикалов [Mesquita A. et al., 2010]. При ЛГ и АГ активность СОД в сыворотке крови, увеличивалась по сравнению с нормой. В ходе окислительного стресса наряду с конформационными перестройками возможно отщепление ингибиторных фрагментов от молекулы СОД и повышение ее активности. Поскольку благодаря СОД-реакции происходит превращение высокореакционноспособного $O_2^{\cdot-}$ в относительно менее активный H_2O_2 , то, по-видимому, возрастание активности данного фермента может иметь адаптивное значение в условиях повышенной выработки АФК. Однако, при НАСГ, развивающимся при СД2, ферментативная активность уменьшалась относительно контроля, что, вероятно, могло быть связано как с истощением активности данного компонента АОС, так и с повышением уровня антител к СОД в условиях патологии, сопровождающимся угнетением функционирования фермента [Арушанян Э.Б., 2001]. В сыворотке крови больных ДЗП до применения гепаторопротекторов активность каталазы была повышена, что, вероятно, было связано с необходимостью нейтрализации H_2O_2 , образующегося при окислительном стрессе (Таблица 13). Следует отметить, что, активация каталазы при алкогольной интоксикации может иметь значение, во-первых, для ускорения процессов окисления алкоголя при его высоких концентрациях, и во-вторых, для обезвреживания пероксидов, концентрация которых может при этом резко возрастать. Полученные данные отражают мобилизацию данного компонента ферментативного звена АОС в ответ на развитие оксидативного стресса в организме пациентов. Вместе с тем, следует подчеркнуть, что разнонаправленные изменения активностей СОД и каталазы при НАСГ указывают на дисбаланс в данном звене АОС, так как эти ферменты катализируют сопряженные реакции, обеспечивающие элиминацию первичных АФК. После базисной терапии у больных с АГ активность СОД незначительно уменьшалась, а при НАСГ наблюдалась тенденция к повышению активности данного фермента. Однако проведение базисной терапии при ЛГ не приводило к достоверным изменениям активности СОД. Согласно полученным результатам, при всех исследуемых патологических состояниях прием эпифамина и мелаксена способствовал более существенному изменению активности СОД в сторону нормы,

Таблица 13. Влияние мелатонин-корректирующих препаратов на ферменты окислительного метаболизма и компоненты ферментативного и неферментативного звеньев антиоксидантной системы у больных с диффузными заболеваниями печени.

	Показатели	Единицы измерения	Контрольная группа (n=65)	1-ая группа		2-ая группа		3-я группа	
				До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
АГ	Г6ФДГ	Е/мл	0,152±0,002	0,113±0,001*	0,157±0,002**	0,112±0,001*	0,186±0,003**	0,110±0,001*	0,193±0,003**,#
	НАДФ-ИДГ	Е/мл	0,175±0,003	0,107±0,001*	0,141±0,002**	0,106±0,001*	0,187±0,003**,#	0,104±0,001*	0,189±0,003**,#
	Каталаза	Е/мл	158,4±5,6	337,2±7,5*	322,1±6,8**	337,5±7,2*	289,2±7,0**,#	337,9±7,1*	288,4±6,5**,#
	СОД	Е/мл	46,9±0,8	64,5±1,3*	61,4±1,1**	64,7±1,5*	58,1±1,0**	64,8±1,4*	57,2±1,2**
	α-токоферол	мкмоль/мл	0,0071±0,0002	0,0042±0,0001*	0,0046±0,0001**	0,0041±0,0001*	0,0062±0,0002**,#	0,0042±0,0001*	0,0065±0,0002**,#
	Цитрат	ммоль	0,777±0,016	1,649±0,035*	1,423±0,029**	1,654±0,038*	1,211±0,026**,#	1,659±0,032*	1,103±0,019**,#
НАСГ	Г6ФДГ	Е/мл	0,152±0,002	0,075±0,001*	0,091±0,001**	0,072±0,001*	0,125±0,002**,#	0,073±0,001*	0,136±0,002**,#
	НАДФ-ИДГ	Е/мл	0,175±0,003	0,093±0,001*	0,119±0,001**	0,090±0,001*	0,142±0,002**,#	0,092±0,001*	0,151±0,002**,#
	Каталаза	Е/мл	158,4±5,6	362,3±7,1*	364,7±6,4	362,7±7,8*	388,1±2,3**	362,5±6,4*	431,7±3,1**,#
	СОД	Е/мл	46,9±0,8	33,7±1,1*	36,7±1,3**	33,2±0,9*	37,3±1,2**	33,5±0,7*	41,7±1,4**,#
	α-токоферол	мкмоль/мл	0,0071±0,0002	0,0038±0,0001*	0,0045±0,0001**	0,0036±0,0001*	0,0057±0,0001**,#	0,0034±0,0001*	0,0066±0,0002**,#
	Цитрат	ммоль	0,777±0,016	1,419±0,021*	0,956±0,018**	1,423±0,027*	0,811±0,011**,#	1,428±0,025*	0,732±0,016**,#
ЛГ	Г6ФДГ	Е/мл	0,152±0,002	0,106±0,001*	0,131±0,002**	0,103±0,001*	0,153±0,002**,#	0,104±0,001*	0,172±0,003**,#
	НАДФ-ИДГ	Е/мл	0,175±0,003	0,136±0,002*	0,148±0,002**	0,134±0,002*	0,158±0,003**,#	0,131±0,002*	0,161±0,005**,#
	Каталаза	Е/мл	158,4±5,6	237,2±6,5*	222,5±5,8**	237,3±6,2*	283,1±7,1**,#	237,7±6,7*	322,7±7,5**,#
	СОД	Е/мл	46,9±0,8	64,2±1,1*	64,6±1,2	64,1±1,3*	77,2±1,5**,#	64,4±1,1*	78,4±1,4**,#
	α-токоферол	мкмоль/мл	0,0071±0,0002	0,0044±0,0001*	0,0056±0,0001**	0,0043±0,0001*	0,0062±0,0002**,#	0,0041±0,0001*	0,0066±0,0002**,#
	Цитрат	ммоль	0,777±0,016	1,419±0,021*	0,956±0,018**	1,423±0,027*	0,811±0,011**,#	1,428±0,025*	0,732±0,016**,#

Примечание: достоверность значений (p) < 0,05 (*) - по сравнению с нормой, (**) – достоверность внутригрупповых различий, (#) - достоверность по сравнению с базисным лечением.

что, по-видимому, может быть связано с антиоксидантным действием мелатонина, уровень которого корректируется при назначении этих препаратов. После базисной терапии ДЗП существенных изменений активности каталазы в сыворотке крови пациентов не наблюдалось. Применение мелатонин-корректирующих препаратов приводило к более выраженным изменениям ферментативной активности в направлении контроля. Однако можно предполагать, что, по всей видимости, на активность данного фермента мог влиять ряд факторов, способных оказывать разнонаправленное воздействие. С одной стороны, сохраняющаяся повышенная активность фермента могла быть следствием его индукции, с другой стороны, согласно имеющимся сведениям, под действием мелатонина при окислительном стрессе происходит защита молекулы каталазы от АФК [Диге Г.П., 2001], что указывает на возможность более стабильного функционирования каталазы при проведении комбинированной терапии с применением мелатонин-корректирующих препаратов. Вместе с тем, при снижении интенсивности СО биомолекул под влиянием антиоксидантной терапии, очевидно, могла уменьшаться концентрация субстрата каталазы – H_2O_2 , скоростью диффузии которого к активному центру лимитируется активность фермента. По-видимому, выявленные различия ферментативной активности в сыворотке крови пациентов после проведения базисного лечения и комбинированной терапии с применением препаратов, корректирующих уровень мелатонина, определяются суммарным эффектом действия вышеуказанных факторов.

Интенсивность процессов СО в значительной мере зависит от уровня ионов металлов переменной валентности, в частности Fe^{2+} , концентрация которых увеличивается при окислительном стрессе за счет высвобождения из вне- и внутриклеточных депо, разрушения Fe-S-кластера аконитатгидратазы АФК [Скулачев В.П., 2000], а также распада других Fe^{2+} -содержащих белков и восстановления Fe^{3+} в составе ферритина с помощью SH-соединений и аскорбата [Vasquez-Vivar J., 2000]. Ионы Fe^{2+} , как известно, обладают прооксидантной активностью, так как, участвуя в реакциях Фентона и Хабера – Вайса, приводят к образованию одной из наиболее агрессивных и опасных АФК – гидроксильного радикала [Bonnetfont-Rousselot D., 2005]. Известно, что снижение внутриклеточного уровня Fe^{2+} может достигаться за счет увеличения содержания цитрата. Так, после выхода из трансферрина ионы Fe^{2+} хелатируются цитратом, который осуществляет их доставку в различные клеточные компартменты [Skulachev V.P., 1999]. Развитие ДЗП сопряжено с перестройкой многих метаболических систем клетки, в связи с чем, изучение метаболизма цитрата – ключевого интермедиата ряда путей, регулятора многих ферментных систем, представляет значительный интерес.

Более выраженное повышение активности АсГ при лечении с мелатонин-корректирующими препаратами было взаимосвязано с большей степенью снижения содержания цитрата, уровень которого возрастал в сыворотке крови пациентов с АГ и ЛГ. Что касается больных НАСГ, то в результате проведенных исследований взаимосвязи между содержанием цитрата и активностью АсГ в сыворотке крови пациентов в большинстве случаев выявлено не было. Возможно, это сопряжено с существенными метаболическими сдвигами при СД2. Как известно, в превращения цитрата могут быть вовлечены помимо АГ и другие ферменты, например, цитратсинтаза, АТФ-цитратлиаза. В организме больных с СД2 с ожирением происходит активация липогенеза, в регуляцию которого непосредственно вовлечена АТФ-

цитратлиаза [Балаболкин М.И., 2000]. Выявлено, что при НАСГ содержание цитрата в сыворотке крови у большинства пациентов уменьшалось почти вдвое по сравнению с контролем, что могло быть взаимосвязано с торможением цикла трикарбоновых кислот в связи с низким уровнем оксалоацетата и ингибированием цитратсинтазы. Вместе с тем, у небольшой части больных НАСГ (~ 20%) все же имело место увеличение содержания цитрата в сыворотке крови (в среднем в 1,6 раза по сравнению с нормой) на фоне снижения активности АсГ. Накапливающийся при ингибировании АсГ субстрат фермента – цитрат, способен проявлять антиоксидантные свойства за счет хелатирования прооксидантных ионов металлов переменной валентности, что, в частности, может способствовать ограничению образования гидроксильного радикала в реакции Фентона и защите АГ от инактивации. Следует подчеркнуть, что во всех случаях при включении эпифамина и мелаксена в терапию имели место более значительные изменения содержания цитрата в сторону контроля по сравнению с базисным лечением, что могло быть связано с адаптагенными свойствами мелатонина при окислительном стрессе.

При ДЗП наблюдалось снижение уровня α -токоферола – важнейшего антиоксиданта неферментативного звена АОС, локализованного преимущественно в гидрофобном слое биологических мембран и обладающего способностью прерывать цепные свободнорадикальные реакции в процессе переокисления ненасыщенных жирных кислот в мембранах, предупреждать атерогенные изменения ЛПНП. Так, во всех группах больных с ДЗП содержание α -токоферола в сыворотке крови до назначения лечения было ниже контрольного уровня, что, сопряжено с повышенным расходом его восстановленной формы в процессах детоксикации АФК (Таблица 13). Применение мелатонин-корректирующих препаратов приводило к более существенному возрастанию содержания данного антиоксиданта по сравнению с базисным лечением. По-видимому, благоприятное влияние эпифамина и мелаксена на состояние свободнорадикального гомеостаза способствовало нормализации окислительно-восстановительных процессов, что отражалось на интенсивности рецикла α –токоферола, обеспечивающего поддержание данного антиоксиданта в активной восстановленной форме [Макеева А.В., 2007]. Изменение концентрации α -токоферола в направлении нормы, очевидно, могло иметь положительное значение для защиты клеточных мембран от негативного действия свободнорадикальных соединений.

Корреляционный анализ исследуемых показателей у пациентов с диффузными заболеваниями печени при комбинированной терапии с эпифамином или мелаксеном

При исследовании корреляционных связей лабораторных показателей у больных с ДЗП были получены результаты, подтверждающие роль процессов СО биомолекул в патогенезе, а именно в развитии цитолитического синдрома, возникновении отклонений липидного и углеводного обменов, иммунного статуса. В ходе корреляционного анализа подтверждена роль окислительного стресса в возникновении дисбаланса в системе АОЗ организма и активизации механизмов запрограммированной клеточной гибели – апоптоза. Следует отметить, что у больных, как до, так и после лечения были выявлены ассоциативные связи нарушений функции печени, антиоксидантного статуса и апоптотических процессов с уровнем в организме эндогенного мелатонина, содержание которого корректировалась при проведении комбинированной терапии с эпифамином или мелаксеном.

Заключение

Согласно полученным нами результатам применение при лечении больных ДЗП мелатонин-корректирующих препаратов обеспечивает более высокую по сравнению с базисной терапией клиническую эффективность лечения, о чем свидетельствуют менее выраженные клинические признаки и изменения биохимических показателей, отражающих степень цитолитического синдрома, состояние и функционирование печени. Иммуноферментный анализ содержания 6-СМ выявил существенное снижение концентрации гормона у больных ДЗП. При применении мелатонин-корректирующих препаратов наблюдалось приближение содержания основного метаболита мелатонина к контрольным значениям у пациентов всех исследуемых групп. Коррекция содержания гормона с применением эпифамина и мелаксена, очевидно, сопровождалась усилением гепатопротекторного эффекта базисной терапии, сопряженным с регенерирующим действием и активацией АОС организма. Благодаря иммуномодулирующей способности мелатонина [Беспятых А.Ю. и др., 2009] наблюдалось улучшение иммунного статуса у пациентов, что подтверждалось результатами анализа IgA, IgM, IgG, а также содержания ЦИК. При всех исследованных нами ДЗП наблюдалось повышение интенсивности СО, на что указывали возрастающие по сравнению с нормой параметры БХЛ – S и I_{max}, накопление ДК, снижение активности АГ в крови больных. Интенсификация свободнорадикальных процессов была сопряжена с развитием процессов апоптоза, о чем свидетельствовало повышение активности каспаз и степени фрагментации ДНК. После приема мелаксена и эпифамина при базисной терапии параметры, характеризующие состояние свободнорадикального гомеостаза и уровень апоптотических процессов, улучшались в большей степени, чем при базисном лечении. Очевидно, это положительно сказывалось на клинико-биохимических показателях при ДЗП. Интенсификация процессов СО и апоптоза при ДЗП сопровождалась снижением антиоксидантного потенциала организма больных, сопряженным с существенными модификациями функционирования компонентов АОС. В наших исследованиях были выявлены изменения активности СОД и каталазы, отражающие мобилизацию данного ферментативного звена АОС в ответ на развитие оксидативного стресса. Вместе с тем, следует подчеркнуть, что разнонаправленные изменения активностей СОД и каталазы при НАСГ указывают на дисбаланс в данном звене АОС. Согласно полученным результатам, при ДЗП прием эпифамина и мелаксена способствовал более существенному изменению активности СОД и каталазы в сторону нормы, что может быть связано с антиоксидантным действием мелатонина. Полученные нами данные свидетельствуют о дефиците GSH у пациентов с ДЗП. Низкий уровень GSH, очевидно, был взаимосвязан с его усиленным расходом при интенсификации СО при патологии. Значительное уменьшение количества GSH свидетельствует о снижении способности печени эффективно осуществлять детоксикацию. Комбинированная терапия с эпифамином и мелаксеном во всех случаях приводила к более существенной реверсии уровня GSH в сторону нормы по сравнению с базисным лечением. Следует также подчеркнуть, что при ДЗП лечение с применением мелатонин-корректирующих препаратов способствовало повышению активности ГП, ГР и GST в большей степени, чем в группах больных находящихся на базисном лечении. Комбинированное лечение с эпифамином и мелаксеном обеспечивало более существенное возрастание активности НАДФН-генерирующих ферментов, что отражалось на скорости

образования GSH под действием ГР, а также позитивно влияло на функционирование ГП и GST. Таким образом, возрастание активностей НАДФН-генерирующих ферментов в результате коррекции уровня мелатонина может быть важным фактором, обеспечивающим улучшение эффективности работы глутатионовой АОС. Комбинированная терапия с эпифамином и мелаксеном приводила и к более существенному изменению содержания в направлении контрольных значений таких неферментативных антиоксидантов, как α – токоферол и цитрат, по сравнению с базисным лечением. В основе благоприятного действия мелатонина, очевидно, лежит его способность участвовать в ингибировании СО. Следует также отметить амфифильность мелатонина, что делает возможным его накопление в разных компартментах клетки.

Следует отметить, что при обобщении данных по исследуемым лабораторным параметрам (показатели функции печени, липидного и углеводного обмена, иммунного статуса, СО, АОС, процессов апоптоза, концентрации 6-СМ) эффективность базисного лечения при АГ составила 19,7%, комбинированной терапии с эпифамином – 29,3%, комбинированного лечения с мелаксеном – 36%, по сравнению с данными, полученными до лечения. При НАСГ эффективность базисного лечения составила 17,1%, комбинированного лечения с эпифамином – 27,9%, комбинированного лечения с мелаксеном – 33,4%. При ЛГ клиническая эффективность при базисном лечении больных ЛГ составила 20,3%, при комбинированном лечении с эпифамином – 27,1%, при комбинированной терапии с мелаксеном – 38,1%. Эти данные находятся в соответствии с результатами анализа клинической эффективности, основанном на оценке выраженности клинических симптомов. Таким образом, мелатонин-корректирующие препараты могут рассматриваться как регуляторы свободнорадикального гомеостаза на различных уровнях и как эффективные терапевтические агенты для применения в комплексном лечении ДЗП.

Выводы

1. Комплексная оценка клинической картины, биохимических параметров, показателей состояния свободнорадикального гомеостаза и процессов апоптоза у пациентов с ДЗП выявила, что наряду с признаками нарушения функции печени, липидного и углеводного обмена, имеет место окислительный стресс. Базисная терапия оказывала в целом положительное влияние на исследуемые параметры. Однако для многих из них были характерны незначительные изменения в направлении нормы.
2. Сравнительный анализ клинической картины заболевания и показателей инструментальных исследований показал наибольшую клиническую эффективность лечения при применении эпифамина и мелаксена. Проведение комбинированной терапии, включающей мелатонин-корректирующие препараты, оказывало положительное воздействие на активность ферментов, характеризующих степень выраженности цитолитического синдрома, воспалительного процесса и синтезирующую функцию печени (АлАт, АсАт, ГГТП, ХЭ). Очевидно, мелатонин, уровень которого корректируется под влиянием данных препаратов, усиливал гепатопротекторное и антиокислительное действие базисного лечения.
3. Применение мелатонин-корректирующих препаратов при лечении больных с ДЗП оказывало благоприятное влияние на ряд параметров общего, биохимического анализов крови.

Комбинированная терапия с эпифамином и мелаксеном положительно влияла на показатели липидного обмена (концентрация общего холестерина, ЛПВП, ЛПНП, индекса атерогенности) за счет гиполипидемического действия. В группе больных с НАСГ, развивающимся на фоне СД2, выявлены положительные тенденции изменений параметров углеводного обмена (концентрация глюкозы, инсулина, С-пептида, гликированного гемоглобина). У пациентов с АГ отмечалось снижение повышенного уровня мочевины в сыворотке крови, что, возможно, связано с проявлением в данном случае гипоазотемического эффекта мелатонина.

4. Иммуноферментный анализ содержания б-СМ, уровень которого в моче служит объективным критерием содержания мелатонина в организме, выявил существенное снижение концентрации гормона при ДЗП, что, по-видимому, было связано с биотрансформацией гормона в ходе его взаимодействия с АФК. При применении мелатонин-корректирующих препаратов наблюдалось приближение содержания основного метаболита мелатонина к контрольным значениям при всех исследуемых патологических состояниях.
5. Оценка действия мелатонин-корректирующих препаратов на динамику изменений основных классов иммуноглобулинов – IgA, IgM, IgG, и концентрацию ЦИК в крови больных с ДЗП выявила их способность оказывать существенное влияние на состояние иммунного статуса организма, что свидетельствует о возможности проявления мелатонином иммуномодулирующей активности, способствующей нормализации содержания иммуноглобулинов и более значительному снижению уровня ЦИК по сравнению с базисным лечением.
6. Полученные результаты позволяют сделать заключение о роли окислительного стресса, как одного из ведущих механизмов патогенеза ДЗП, на что указывает возрастание параметров S и I_{max}, накопление ДК, снижение активности АГ, являющейся критической мишенью действия АФК. Снижение tgα₂, свидетельствует об истощении компенсаторных механизмов, направленных на нормализацию свободнорадикального гомеостаза. После комбинированного лечения с эпифамином и мелаксеном происходило более существенное изменение данных параметров в направлении контроля по сравнению с базисной терапией.
7. Результаты исследования степени фрагментации ДНК, являющейся главным признаком апоптоза, а также активности внутриклеточных цистеиновых протеаз - каспаз -1 и -3, со стимуляцией которых сопряжено индуцирование программируемой клеточной гибели, свидетельствуют, что патологические изменения при ДЗП сопровождаются апоптотическими процессами. Применение эпифамина или мелаксена приводило к более значительному уменьшению степени фрагментации ДНК и каспазной активности по сравнению с базисным лечением, что может быть свидетельством антиапоптотического эффекта данных препаратов.
8. Выявлено изменение активности СОД и каталазы при назначении мелатонин-корректирующих препаратов больным с ДЗП в сторону контрольных значений, что может свидетельствовать о реализации их антиоксидантного эффекта, снижающего нагрузку на систему антиоксидантной защиты. Причем, при всех исследуемых патологических состояниях прием эпифамина или мелаксена способствовал более значительной нормализации активности данных ферментов по сравнению с базисной терапией.
9. Полученные результаты свидетельствуют о дефиците GSH у пациентов с ДЗП и значительных изменениях функционирования ферментов глутатионовой АОС. Комбинированная терапия с

эпифамином и мелаксеном во всех случаях приводила к более существенной реверсии уровня GSH и активности ГП, ГР и GST в сторону нормы по сравнению с базисным лечением. После проведения лечения наблюдалось повышение активностей Г6ФДГ и НАДФ-ИДГ, снижающихся при ДЗП, которое было выражено более значительно в случае комплексной терапии, включающей эпифамин и мелаксен.

10. Включение мелатонин-корректирующих препаратов в лечение обеспечивало более существенные, по сравнению с базовой терапией, изменения в направлении контроля содержания в крови пациентов с ДЗП цитрата и α -токоферола. Очевидно, благоприятное влияние эпифамина и мелаксена на состояние свободнорадикального гомеостаза в организме больных способствовало нормализации окислительно-восстановительных процессов, что отражалось на ферментативных превращениях цитрата и интенсивности рецикла α -токоферола, обеспечивающего поддержание данного антиоксиданта в активной восстановленной форме.
11. Корреляционный анализ лабораторных показателей у больных с ДЗП свидетельствует о ключевой роли свободнорадикальных и апоптотических процессов в патогенезе заболеваний печени, а именно в развитии цитолитического синдрома, возникновении отклонений липидного и углеводного обменов, иммунного статуса. Были выявлены ассоциативные связи показателей нарушений функции печени, антиоксидантного статуса и апоптотических процессов с уровнем в организме эндогенного мелатонина, содержание которого корректировалась при проведении комбинированной терапии с эпифамином или мелаксеном.

Практические рекомендации

1. С целью повышения качества диагностики и контроля эффективности лечения больных с ДЗП, независимо от этиологических факторов заболевания, наряду с проведением общепринятых лабораторных тестов, отражающих нарушение функции печени (АлАт, АсАт, ГГТП), целесообразно проведение анализа интенсивности свободнорадикальных процессов по уровню БХЛ, ДК, активности АкГ, являющейся критической мишенью действия АФК.
2. Рекомендуется оценка антиоксидантного статуса пациентов с ДЗП на основе активности антиоксидантных ферментов (ГР, ГП, GST, СОД, каталазы), содержания неферментативных антиоксидантов (глутатиона, α -токоферола, цитрата), а также НАДФН-генерирующих ферментов (Г6ФДГ, НАДФ-ИДГ).
3. Рекомендуется проводить оценку степени развития апоптотических процессов с помощью определения активности каспаз и степени фрагментации ДНК, которые позволяют отслеживать динамику течения заболевания при поступлении в стационар и назначении терапии.
4. При ДЗП необходимо назначать препараты, корректирующие уровень мелатонина (эпифамин, мелаксен), для повышения клинической эффективности проводимой терапии, снижения выраженности оксидативного стресса и процессов апоптоза.

Список публикаций по теме работы

1. Влияние эпифамина на активность аконитатгидратазы в сыворотке крови больных с лекарственным гепатитом /С.С. Попов, А.Н. Пашков, Г.И. Шведов, В.И. Золоедов, Т.И. Рахманова// Сборник научных статей, посвященный 90-летию ВГМА им. Н.Н. Бурденко. – Воронеж, 2009. – С. 8-11.

2. Степень развития окислительного стресса у больных с лекарственным гепатитом на фоне комбинированной терапии с эпифамином /С.С. Попов, Т.И. Рахманова, К.К. Шульгин, И.И. Пойменова // Инновации в медицине: материалы 2-ой международной дистанционной научной конференции. – Курск, 2009. – С. 147-149.
3. Активность каталазы в сыворотке крови больных лекарственным гепатитом при проведении базисной терапии и приеме эпифамина /С.С. Попов, К.К. Шульгин, В.И. Золоедов, М.В. Горбенко, Т.И. Рахманова, Ю.В. Горбенко// Фармобразование – 2010: материалы 4 Всероссийской научно-методической конференции с международным участием. – Воронеж, 2010. – С. 438-441.
4. Попов С.С. Активность каталазы в сыворотке крови больных с лекарственным гепатитом при применении мелаксена на фоне стандартного лечения / С.С. Попов, К.К.Шульгин // Актуальные вопросы медицинской науки : сборник научных работ молодых ученых Всероссийской научно-практической конференции с международным участием.– Ярославль, 2010. – С. 35-36.
5. Коррекция уровня глутатиона под действием эпифамина у больных с лекарственным гепатитом / С.С. Попов, А.Н. Пашков, Г.И. Шведов, В.И. Золоедов, К.К. Шульгин, М.В. Горбенко, А.А. Слепченко, Ю.В. Горбенко // Первые международные Беккеровские чтения: материалы научно-практической конференции.– Волгоград, 2010. – С. 54-56.
6. Воздействие комбинированной терапии с эпифамином на содержание цитрата в сыворотке крови больных с лекарственным гепатитом /С.С. Попов, К.К. Шульгин, М.В. Горбенко, А.А. Слепченко, Ю.В. Горбенко// Актуальные проблемы современной науки и образования: материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – Уфа, 2010. – С. 97-101.
7. Влияние препаратов, корригирующих уровень мелатонина, на концентрацию глутатиона у больных с лекарственным гепатитом /С.С. Попов, А.Н. Пашков, В.И. Золоедов, К.К. Шульгин, Г.И. Шведов, А.А. Слепченко, Г.Н. Купцова // Фундаментальные науки и практика: сборник научных трудов 2-ой международной телеконференции. – Томск, 2010. – Т.1, № 2. – С. 99-100.
8. The effects of some substances-protectors on free-radical homeostasis in diseases associated with oxidative stress /A.A. Miguel Pinheiro de Corvalho, S.S. Popov, O.A. Safonova, A.V. Makeeva, L.V. Matasova, A.N. Pashkov, T. N. Popova// Handbook of Free Radicals: Formation, Types and Effects. – New York, 2010. – P. 291-303.
9. Активность супероксиддисмутазы в крови больных лекарственным гепатитом на фоне стандартного лечения и комбинированной терапии с эпифамином /С.С. Попов, К.К. Шульгин, Т.И. Рахманова, А.А. Агарков, Ю.В. Горбенко, Я.Г. Воронкова, А.Н. Веревкин // Бюллетень северного государственного медицинского университета. – Архангельск, 2011. – № 1. – С. 272-273.
10. Влияние эпифамина на содержание α -токоферола в сыворотке крови больных лекарственным гепатитом /С.С. Попов, К.К. Шульгин, Г.Н. Купцова, Н.М. Сапронова// Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Приложение № 38. Материалы 17 Российской Гастроэнтерологической недели. – Москва, 2011. – С. 96.
11. Влияние мелаксена на активность супероксиддисмутазы в крови больных с лекарственным гепатитом /С.С. Попов, К.К. Шульгин, Т.И. Рахманова, А.А. Агарков, Н.М. Сапронова, А.Н.

- Веревкин, В.И. Золоедов, Т.Н. Попова // Завадские чтения: материалы VI научно-практической конференции молодых ученых с международным участием.– Ростов-на-Дону, 2011. – С. 123-124.
12. Содержание глутатиона в сыворотке крови больных со стеатогепатитом, развивающимся на фоне сахарного диабета второго типа/ С.С. Попов, К.А. Болотова, К.К. Шульгин, А.В. Великий, В.И. Золоедов, Т.Н. Попова // Завадские чтения: материалы VI научно-практической конференции молодых ученых с международным участием. – Ростов-на-Дону: ГОУ ВПО РостГМУ. 2011. – С. 126-127.
13. Изменение активности глутатион-S-трансферазы у больных лекарственным гепатитом на фоне базисной терапии и комбинированного лечения с эпифамином /С.С. Попов, К.К. Шульгин, Г.И. Шведов, Г.Н. Купцова, Н.М. Сапронова// Актуальные вопросы внутренней патологии. Дисплазия соединительной ткани: сборник тезисов 4-ой Всероссийской научно-практической конференции. – Омск, 2011. – С. 28-29.
14. Концентрация альфа-токоферола в сыворотке крови больных стеатогепатом, развивающимся на фоне сахарного диабета второго типа/ К.А. Болотова, С.С. Попов, К.К. Шульгин, Н.В. Наумова, В.Н. Свириенко, Е.П. Чернышова, Н.Ю. Лопаткина, Г.Н. Купцова // Актуальные вопросы внутренней патологии. Дисплазия соединительной ткани : сборник тезисов 4-ой Всероссийской научно-практической конференции. – Омск, 2011. – С. 54-56.
15. **Попов С.С. Влияние эпифамина на клиническую картину при лекарственном поражении печени /С.С. Попов// Вестник ВГУ. Серия: химия, биология, фармация. – Воронеж, 2011. – №1. –С. 110-116.**
16. Воздействие мелаксена на содержание диеновых конъюгатов и цитрата в крови больных лекарственным гепатитом /С.С. Попов, К.К. Шульгин, А.Н. Веревкин, А.А. Слепченко// От профилактики к высоким технологиям: материалы 10 съезда кардиологов и терапевтов центрального федерального округа России. – Москва; Рязань, 2011. – С. 287-289.
17. Шульгин К.К. Экспресс-оценка и коррекция антиоксидантного статуса у больных с хронической алкогольной интоксикацией / К.К. Шульгин, С.С. Попов// Инновационные технологии на базе фундаментальных научных разработок: сборник трудов региональной научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых.– Воронеж, 2011. – С. 136-141.
18. Активность каталазы в крови больных сахарным диабетом 2 типа со стеатогепатитом на фоне стандартного лечения/ С.С. Попов, К.А. Болотова, К.К. Шульгин, А.А. Агарков //Актуальные проблемы патофизиологии: материалы 18 межгородской конференции молодых ученых.– Санкт-Петербург, 2011. – С. 132-133.
19. Попов С.С. Изменение содержания токоферола в крови больных лекарственным гепатитом на фоне комбинированной терапии с мелаксеном /С.С. Попов, К.К. Шульгин // Актуальные проблемы патофизиологии: материалы 18 межгородской конференции молодых ученых.– Санкт-Петербург, 2011. – С. 130-132.
20. **Влияние комбинированного лечения с включением мелаксена на интенсивность пероксидного окисления липидов и концентрацию цитрата в крови больных лекарственным гепатитом /С.С. Попов, К.К. Шульгин, А.Н. Пашков, В.И. Золоедов, Г.И. Шведов // Экспериментальная и клиническая фармакология. – Москва, 2012. – Т. 75, №7. – С.32-35.**

21. Влияние препаратов, корректирующих уровень мелатонина, на степень фрагментации ДНК и некоторые параметры антиоксидантной системы при лекарственном гепатите /С.С. Попов, А.Н. Пашков, К.К. Шульгин, В.И. Золоедов, Г.И. Шведов, И.Ю. Искусных // Молекулярная медицина. – Москва, 2012. – №3. – С.44-47.
22. Особенности функционирования глутатионовой системы и NADPH-генерирующих ферментов в крови больных лекарственным гепатитом при комбинированной терапии с эпифамином /С.С. Попов, К.К. Шульгин, А.Н. Пашков, В.И. Золоедов, Г.И. Шведов, Т.И. Рахманова// Биомедицинская химия. – Москва, 2012. – Т.58, Вып. 1. – С.104-111.
23. Активность глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы у больных лекарственным гепатитом при комбинированной терапии с эпифамином /С.С. Попов, К.К. Шульгин, А.А. Агарков, А.О. Столярова// Естественные и технические науки: материалы 5-ой Международной научно-практической конференции. – Москва, 2012. – С. 72-74.
24. Изменение активности глутатионредуктазной/ глутатионпероксидазной системы в сыворотке крови больных лекарственным гепатитом при стандартном лечении и комбинированной терапии с мелаксеном /С.С. Попов, К.К. Шульгин, А.Н. Пашков, А.А. Агарков // Естественные и технические науки. Проблемы современной биологии: материалы 3-й Международной научно-практической конференции. – Москва, 2012. – С. 23-25.
25. Попов С.С. Активность аконитазы как критической мишени окислительного стресса при лекарственном гепатите на фоне комбинированной терапии с мелаксеном /С.С. Попов, К.К. Шульгин// Актуальные проблемы патофизиологии: материалы 8-ой межгородской конференции молодых ученых.– Санкт-Петербург, 2012. – С. 103-105.
26. Интенсивность свободнорадикальных процессов и активность супероксиддисмутазы у больных лекарственным гепатитом при комбинированной терапии с мелаксеном или эпифамином / С.С. Попов, К.К. Шульгин, А.Н. Пашков, В.И. Золоедов, Г.И. Шведов //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – Москва, 2011. – №9. – С. 36-40.
27. Влияние комбинированной терапии с эпифамином на содержание продуктов липопероксидации и цитрата в крови больных лекарственным гепатитом / С.С. Попов, К.К. Шульгин, А.Н. Пашков, В.И. Золоедов// Врач-аспирант. – Воронеж, 2012. – №2.5(51) – С.744-748.
28. Оценка активности каталазы и концентрации восстановленного глутатиона в сыворотке крови больных сахарным диабетом 2 типа со стеатогепатитом при терапии гепатопротекторами / К.А. Болотова, С.С. Попов, Г.Н. Купцова, К.К. Шульгин, Н.В. Наумова, Ю.В. Сидоркина, И.Б. Сысоева, И.И. Пойменова // Медико-биологические и педагогические основы адаптации, спортивной деятельности и здорового образа жизни: материалы Всероссийской заочной научно-практической конференции с международным участием. – Воронеж, 2012. – С. 236-240.
29. Влияние препаратов, корректирующих уровень мелатонина, на степень свободнорадикальных и апоптотических процессов у больных с лекарственным гепатитом / С.С. Попов, К.К. Шульгин, А.Н. Пашков, И.Ю. Искусных, Г.И. Шведов, А.А. Слепченко, А.А. Агарков, И.И. Пойменова // Медико-биологические и педагогические основы адаптации, спортивной деятельности и здорового образа жизни: материалы Всероссийской заочной научно-практической конференции с международным участием. – Воронеж, 2012. – С. 283-288.

30. Фрагментация ДНК при лекарственном гепатите и действии мелаксена/ С.С. Попов, И.Ю. Искусных, К.К. Шульгин, А.А. Агарков // Сборник научных работ молодых ученых Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 70-летию профессора А.А.Чумакова. – Ярославль, 2012. – С. 30.
31. Влияние эпифамина на интенсивность свободнорадикального окисления у больных с неалкогольным стеатогепатитом, развивающимся на фоне сахарного диабета второго типа / С.С. Попов, К.К. Шульгин, А.Н. Пашков, А.А. Агарков // Образование и наука без границ – 2013: материалы IX Международной научно-практической конференции. – Прземисл (Польша), 2013. – Т. 35. – С.39-42.
32. **Применение мелатонина в комбинированной терапии при лечении лекарственного гепатита /С.С. Попов, А.Н. Пашков, В.И. Золоедов, Г.И. Шведов // Клиническая медицина. – Москва, 2013. – Т. 91, № 3. – С. 50-53.**
33. Влияние препаратов, корректирующих уровень мелатонина, на активность супероксиддисмутазы у больных с алкогольным гепатитом/ С.С. Попов, К.К. Шульгин, А.А. Агарков, Н.М. Сапронова// Материалы 7-й Международной конференции молодых ученых-медиков. – Курск, 2013. – Т.3. – С. 24-27.
34. Изменение активности глутатионредуктазной/глутатионпероксидазной системы у больных с алкогольным поражением печени при комбинированной терапии с эпифамином и мелаксеном /С.С. Попов, К.К. Шульгин, А.А. Агарков, Н.М. Сапронова// Материалы 7-й Международной конференции молодых ученых-медиков. – Курск, 2013. – Т.3. – С. 27-30.
35. **Попов С.С. Клиническая картина при хроническом алкогольном гепатите и применении эпифамина на фоне базисного лечения / С.С. Попов// Вестник ВГУ, Серия: Химия, Биология, Фармация. – Воронеж, 2013. – №1 – С. 155-161.**
36. **Применение мелаксена на фоне базисного лечения при терапии хронического алкогольного гепатита в стадии обострения / С.С. Попов, А.Н. Пашков, И.Э. Есауленко, К.К. Шульгин, А.А. Агарков // Вестник новых медицинских технологий. – Тула, 2013. – Т.20, №2. – С. – 134-138.**
37. Попов С.С. Изменения концентрации а-токоферола в крови больных с хроническим алкогольным гепатитом и комбинированной терапии с мелаксеном Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. / С.С. Попов, К.К. Шульгин //Материалы 19-й гастроэнтерологической недели. – Москва, 2013. – Т.13, № 5, – С. 71.
38. Особенности изменения активности каталазы при сахарном диабете 2 типа, осложненным стеатогепатитом, при включении эпифамина в базисное лечение /С.С. Попов, А.Н. Пашков, К.К. Шульгин, В.И. Золоедов, Г.Н. Купцова// Перспективные вопросы мировой науки – 2013» : материалы IX Международной научно-практической конференции. – София (Болгария), 2013. – Т. 29. – С. 98-100.
39. Активность супероксиддисмутазы у больных сахарным диабетом 2 типа, осложненным стеатогепатитом, при базисном лечении и комбинированной терапии с эпифамином /С.С. Попов, А.Н. Пашков, К.К. Шульгин, М.В. Величко, О.С. Семенова // Образование и наука без границ – 2013: материалы IX Международной научно-практической конференции. – Прземисл (Польша), 2013. – Т. 35 –С.81-84.

40. Влияние эпифамина на интенсивность свободнорадикального окисления у больных с хроническим алкогольным гепатитом (статья). /С.С. Попов, К.К. Шульгин, А.А. Агарков, Н.М. Сапронова// Молодежь и наука на Севере: 2-я Всероссийская молодежная научная конференция (с элементами научной школы) . – Сыктывкар, 2013. – Т. 1. – С 200-201.
41. Попов С.С, Изменение активности каталазы у больных с алкогольным гепатитом при комбинированной терапии с эпифамином / С.С. Попов, К.К. Шульгин, А.А. Агарков // Актуальные проблемы патофизиологии: 19-ая межгородская конференция молодых ученых. – Санкт-Петербург, 2013. – С 100-101.
42. Попов С.С. Воздействие мелаксена на концентрацию цитрата в крови больных алкогольным гепатитом / С.С. Попов, К.К. Шульгин, А.А. Агарков // Фармобразование 2013: материалы 5-ой Международной научно-методической конференции. – Воронеж, 2013. – С 456-458.
43. Изменение активности глутатионредуктазной/ глутатионпероксидазной системы у больных с алкогольным поражением печени при комбинированной терапии с эпифамином и мелаксеном / С.С. Попов, К.К. Шульгин, А.А. Агарков, Н.М.Сапронова// Материалы 7-й Международной конференции молодых ученых-медиков. – Курск, 2013. – Т.3. – С. 27-30.
44. Влияние эпифамина на активность аконитатгидратазы в крови больных сахарным диабетом 2 типа, осложненного стеатогепатитом/С.С. Попов, А.Н. Пашков, К.К. Шульгин, А.А. Агарков, Г.Н. Купцова, А.В. Великий // Медико-биологические и педагогические основы адаптации, спортивной деятельности и здорового образа жизни: сборник научных статей II Всероссийской заочной научно-практической конференции с международным участием. – Воронеж, 2013 – Т. 1. – С. 175-178.
45. Содержание диеновых конъюгатов и восстановленного глутатиона в крови больных алкогольным гепатитом при применении пепаратов, корригирующих уровень мелатонина /С.С. Попов, А.Н. Пашков, К.К. Шульгин, А.А. Агарков // Медико-биологические и педагогические основы адаптации, спортивной деятельности и здорового образа жизни: сборник научных статей II Всероссийской заочной научно-практической конференции с международным участием. – Воронеж, 2013 . – Т. 1. – С. 178-182.
46. **Воздействие эпифамина на показатели иммунного статуса, углеводного и липидного обмена у больных неалкогольным стеатогепатитом, развивающимся при сахарном диабете 2 типа / С.С. Попов, А.Н. Пашков, А.А. Агарков, В.И. Золоедов, К.К. Шульгин // Вестник новых медицинских технологий. [Электронный журнал]. – Тула, 2014 –№1.**
47. **Активность глутатионовой системы и холинэстеразы у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом, развивающимся при сахарном диабете 2 типа, при комбинированном лечении с эпифамином / С.С. Попов, А.Н. Пашков, К.К. Шульгин, А.А. Агарков //Врач-аспирант. – Воронеж, 2014. – №4 (65). – С.75-81.**
48. **Активность супероксиддисмутазы, каталазы и содержание α -токоферола в сыворотке крови больных сахарным диабетом 2 типа, осложненным стеатогепатитом, при проведении комбинированного лечения с эпифамином / С.С. Попов, А.Н. Пашков, К.К. Шульгин, А.Ю. Перегудова //Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – Курск, 2014. – №1. – С.92-97.**

49. Влияние препаратов, корректирующих уровень мелатонина, на уровень пероксидации липидов, активность аминотрансфераз и каталазы в крови больных хроническим алкогольным гепатитом / С.С. Попов, А.Н. Пашков, К.К. Шульгин, А.О. Столярова // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Медицина Фармация. – Белгород, 2014. – №4 (175), Вып. 25. – С. 69-73.
50. Воздействие мелаксена на активность каспаз и глутатионовой антиоксидантной системы при токсическом поражении печени / С.С. Попов, К.К. Шульгин, А.Н. Пашков, А.А. Агарков // Acta Natura. – Москва, 2014. – Т. 6, №2 (21). – С.52-61.
51. Попов С.С. Динамика клинических проявлений при неалкогольном стеатогепатите, развивающемся на фоне сахарного диабета 2 типа, при комбинированной терапии с эпифамином / С.С. Попов // Вестник ВГУ, Серия: Химия. Биология. Фармация. – Воронеж, 2014. – №1. – С.83-87.
52. Активность аконитатгидратазы и содержание цитрата у больных алкогольным гепатитом при комбинированной терапии с эпифамином / С.С. Попов, А.Н. Пашков, К.К. Шульгин, А.А. Агарков // Наркология. – Москва, 2014. – №3 (147). – С.50-54.
53. Интенсивность свободнорадикальных процессов и активность супероксиддисмутазы при хроническом алкогольном гепатите и применении препаратов, корректирующих уровень мелатонина / С.С. Попов, А.Н. Пашков, К.К. Шульгин, А.А. Агарков // Наркология. – Москва, 2014. – №4 (148). – С.62-66.
54. Попов С.С. Влияние эпифамина на уровень пероксидации липидов и содержание цитрата в сыворотке крови больных сахарным диабетом 2 типа, осложненным стеатогепатитом / С.С. Попов, А.Н. Пашков // Векторы развития современной науки: материалы Международной научно-практической конференции. Ч.1. – Уфа, 2014. – С. 37-40.
55. Попов С.С. Воздействие эпифамина на уровень глутатиона в сыворотке крови больных сахарным диабетом 2 типа, осложненным стеатогепатитом / С.С. Попов, К.К. Шульгин // Векторы развития современной науки: материалы Международной научно-практической конференции. Ч.1. – Уфа, 2014. – С. 40-43.
56. Активность NADPH-генерирующих ферментов и содержание глутатиона в сыворотке крови больных неалкогольным стеатогепатитом, развивающемся при сахарном диабете 2 типа, на фоне комбинированного лечения с эпифамином / С.С. Попов, А.Н. Пашков, К.К. Шульгин, В.И. Золоедов, Г.Н. Купцова, А.А. Агарков // Сборник научных статей III Всероссийской заочной научно-практической конференции с международным участием. – Воронеж, 2014. – С.117-120.
57. Пат. 2559778, Российская Федерация, МПК G01N33/49, Способ прогнозирования эффективности лечения при алкогольном гепатите / С.С. Попов, И.Э. Есауленко, А.Н. Пашков, В.И. Золоедов; заявители и патентообладатели: ГБОУ ВПО ВГМА имени Н.Н. Бурденко МЗ РФ. - № 2013104277/15; заявл. 01.02.2013; опубл. 10.08.2014.
58. Пат. 2519721, Российская Федерация, МПК G01N33/49, Способ определения стадии процесса токсического поражения печени на основе оценки состояния свободнорадикального гомеостаза / С.С. Попов, А.Н. Пашков, В.И. Золоедов; заявители и патентообладатели: ГБОУ ВПО ВГМА имени Н.Н. Бурденко МЗ РФ. - № 2012136301/15; заявл. 22.08.2012; опубл. 27.02.2014.

59. Интенсивность процессов апоптоза, активность аконитатгидратазы и уровень цитрата у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, осложненным стеатогепатитом, при применении эпифамина на фоне базисного лечения / С.С. Попов, А.Н. Пашков, К.К. Шульгин, А.А. Агарков // Биомедицинская химия. – 2015. – Т. 61, Вып. 3. – С.400-406.
60. **Effects of Melatonin-Aided Therapy on the Glutathione Antioxidant System Activity and Liver Protection.** / S. S. Popov, K. K. Shulgin, T. N. Popova, A. N. Pashkov, A. A. Agarkov, M. A. A. P. de Carvalho, // J. Biochem. Mol. Toxicol. – 2015. – Vol. 29, N 10. – P. 449–457.
61. Попов С.С. Воздействие мелаксена на степень фрагментации ДНК и активность каспаз у больных с гепатитами различной этиологии / С.С. Попов, К.К. Шульгин, А.А. Агарков // Постгеномные технологии в медицине: от теории к практике: сборник тезисов международной научной конференции. – Воронеж, 2015. – С.89-93.
62. Попов С.С. Влияние комбинированной терапии с мелаксеном на интенсивность свободнорадикального окисления у больных с сахарным диабетом 2 типа, осложненного неалкогольным стеатогепатитом / С.С. Попов // Результаты научных исследований: сборник статей международной научно-практической конференции. – Уфа, 2015. – С.191-193.
63. Зависимость между состоянием функции печени и концентрацией глутатиона при применении мелатонина в ходе лечения неалкогольного стеатогепатита, развивающегося на фоне сахарного диабета 2 типа / С.С. Попов, К.К. Шульгин, А.А. Агарков, Г.Н. Купцова // проблемы современной медицины: актуальные вопросы: сборник статей международной научно-практической конференции. – Красноярск, 2015 – С. 215-216.
64. Взаимосвязь нарушения функции печени и содержания альфа-токоферола при сахарном диабете 2 типа, осложненном неалкогольным стеатогепатитом/ С.С. Попов, К.К. Шульгин, Г.Н. Купцова // Современная наука: исследования, технологии, проекты: сборник статей международной научно-практической конференции. – Москва, 2015. – С. 579-582.
65. Попов С.С. Влияние мелатонина на функцию печени при неалкогольном стеатогепатите, развивающимся при сахарном диабете 2 типа / С.С. Попов // Влияние науки на инновационное развитие: сборник статей международной научно-практической конференции. – Самара, 2015. – С.262-263.
66. **Воздействие мелаксена на показатели иммунного статуса и активность маркерных ферментов поражения гепатоцитов у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом, развивающимся на фоне сахарного диабета 2 типа** / С.С. Попов, А.Н. Пашков, А.А. Агарков, К.К. Шульгин // Вестник ВГУ, Серия: Химия. Биология. Фармация. – Воронеж, 2015. – №4. – С.56-60.
67. **Влияние комбинированной терапии с мелаксеном на показатели углеводного и липидного обмена у больных с сахарным диабетом 2 типа, осложненным неалкогольным стеатогепатитом** / С.С. Попов, А.Н. Пашков, К.К. Шульгин // Вестник ВГУ, Серия: Химия. Биология. Фармация. – Воронеж, 2015. – №4. – С.66-70.
68. **Попов С.С. Воздействие мелатонина на активность аконитатгидратазы, содержание продуктов липопероксидации и некоторых неферментативных антиоксидантов в крови больных сахарным диабетом 2 типа, осложненным стеатогепатитом/** С.С. Попов, А.Н.

Примечание: жирным шрифтом выделены публикации, рекомендованные ВАК РФ для защиты докторской диссертации.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – алкогольный стеатогепатит	ДЗП – диффузные заболевания печени
АкГ – аконитатгидратаза	ДК – диеновые конъюгаты
АлАт – аланинаминотрансфераза	ЛГ – лекарственный гепатит
АОС – антиоксидантная система	НАДФ-ИДГ – НАДФ-изоцитратдегидрогеназа
АОЗ – антиоксидантная защита	НАСГ – неалкогольный стеатогепатит
АсАт – аспартатаминотрансфераза	ПОЛ – пероксидное окисление липидов
АФК – активные формы кислорода	СОД – супероксиддисмутаза
БХЛ – биохемилюминесценция	СО – свободнорадикальное окисление
Г6ФДГ – глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа	СР – свободные радикалы
ГГТП – гамма – глутамилтранспептидаза	6- СМ –6-сульфатоксимелатонин
ГП – глутатионпероксидаза	ХЭ – холинэстераза
ГР – глутатионредуктаза	GSH – глутатион восстановленный