

УДК616.36-02:615-099]-085.32:547.458]-092.9

М.Ю. Хотимченко, Л.Н. Соница

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АЛЬГИНАТА КАЛЬЦИЯ ПРИ ТОКСИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ ПЕЧЕНИ У КРЫС

Владивостокский государственный медицинский университет,
Институт биологии моря ДВО РАН (г. Владивосток)

Ключевые слова: некрахмальные полисахариды, альгиновая кислота, токсический гепатит.

Альгинаты являются природными полисахаридами, содержащимися в клеточной стенке морских бурых водорослей, и состоят из остатков гулурановой и манурановой кислот, соединенных между собой 1→4 связью. Соотношение и последовательность кислотных остатков варьирует в зависимости от источника альгината и способа его получения [14]. Альгинаты широко применяются в пищевой и косметической промышленности благодаря своим желеобразующим свойствам.

Альгиновая кислота и ее соли принадлежат к группе соединений, объединенных термином некрахмальные полисахариды. Эти вещества не подвергаются гидролитическому действию ферментов желудочно-кишечного тракта и не всасываются в кровь. Находясь в просвете желудка и тонкого кишечника, большинство некрахмальных полисахаридов проявляют выраженные связывающие свойства, образуя комплексные соединения со многими веществами, находящимися в пищеварительном тракте, в том числе с продуктами секреции желчи, и выводят их из организма. В толстом кишечнике альгинаты почти полностью подвергаются бактериальной ферментации с образованием короткоцепочечных жирных кислот: уксусной, масляной и пропионовой, которые могут участвовать в физиологических процессах [3, 9].

На протяжении последних лет появились экспериментальные данные, свидетельствующие о наличии у альгинатов фармакологической активности. В эксперименте были показаны умеренные холестеринснижающие свойства этих соединений при их добавлении в стандартный рацион лабораторных животных [13]. Благодаря выраженным ионообменным свойствам альгинаты уменьшают абсорбцию тяжелых металлов и радионуклидов в кишечнике крыс [2]. Установлено также, что они замедляют рост некоторых перевиваемых опухолей путем стимуляции выработки фактора некроза опухоли [5], улучшают реологические показатели крови и обладают умеренной антимикробной активностью [1, 7].

В ходе клинических наблюдений было доказано, что дополнительное введение в рацион человека альгинатов в дозе до 200 мг/кг в день не ведет к возникновению токсических эффектов, не вызывает

аллергических реакций и может расцениваться как абсолютно безопасное даже при длительном использовании [4]. Применение альгинатов у человека достоверно уменьшает уровень глюкозы крови и нормализует выработку инсулина [11]. В некоторых странах альгинат был одобрен для использования в качестве дополнительного средства для лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки [10].

В ходе настоящей работы нами была дана оценка эффективности альгината кальция у лабораторных крыс с токсическим поражением печени, вызванным введением четыреххлористого углерода. В связи с тем, что ранее было доказано, что фармакологические эффекты альгинатов во многом определяются их химической структурой и физико-химическими свойствами [9], перед началом экспериментов была проведена оценка физико-химических свойств изучаемого образца.

Для приготовления альгината кальция использовали коммерческий альгинат натрия, произведенный компанией Celco (США). 200 г этого соединения суспензировали в 1000 мл 70% этанола. 8 г $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ растворяли в 100 мл 70% этанола и при интенсивном перемешивании вносили в суспензию альгината натрия. Полученный альгинат кальция отфильтровывали через стеклянный фильтр с размером ячеек 40 мкм, промывали в 500 мл 70% этанола и высушивали при 60°C в течение 4 часов.

Содержание уроновых кислот в коммерческом альгинате натрия и полученном альгинате кальция определяли колориметрическим методом, используя *m*-гидроксидифенил, и результат выражали в процентах от общей массы образца. Содержание кальция в исследуемом образце определяли атомно-абсорбционным методом по стандартной методике и выражали в мг/г. По соотношению массы кальция и уроновых кислот в образце альгината определяли количество уроновых кислот, находящихся в связанном с кальцием состоянии и выражали в процентах от общего количества уронидов. Характеристическую вязкость образца альгината натрия определяли при помощи реакции с 0,05М хлоридом натрия и 0,005М оксалатом натрия при 25°C и рН6 посредством вискозиметра Уббеллода. Среднюю молекулярную массу образцов рассчитывали эмпирически, исходя из характеристической вязкости, при помощи уравнения Марка-Хауинка [14].

Эксперименты проводили на 48 половозрелых белых беспородных крысах-самцах со средней массой тела 130–160 г. Животных содержали в стальных клетках по три-четыре крысы в каждой. Клетки находились в изолированном от внешней среды помещении, в котором поддерживалась постоянная температура (20–22°C) и относительная влажность 60–65%. В течение первой недели адаптации все крысы получали только стандартную виварную диету. Пищевой рацион был сбалансирован по количеству белков, жиров, углеводов, витаминов и микроэлементов.

Перед началом эксперимента все животные были разделены на пять групп. Первая группа (контроль) на протяжении всего эксперимента получала только виварную диету и ежедневно за один час до кормления внутривенно через зонд — 1 мл оливкового масла. Введение оливкового масла продолжали в течение 7 дней. Остальные группы животных («CCl₄», «CCl₄+Альгинат кальция 10», «CCl₄+Альгинат кальция 50», «CCl₄+Альгинат кальция 250») за один час до кормления через внутривенный зонд получали раствор четыреххлористого углерода в оливковом масле из расчета 300 мг на кг массы тела. Спустя 7 дней половина животных первой и второй («CCl₄») групп были декапированы под легким эфирным наркозом. Отобраны образцы крови и ткани печени. 8 кровь был добавлен цитрат натрия для предотвращения коагуляции. Печень была вымыта и взвешена. После этого образцы замораживались при -30°C до проведения анализа.

В течение последующих четырех дней никаких дополнительных введений не выполняли, и крысы получали только стандартную диету. Затем первые две группы животных (контрольная и «CCl₄») дополнительно получали через внутривенный зонд 1 мл дистиллированной воды за 1 час до кормления ежедневно в течение 21 дня. На протяжении этого периода животные остальных групп («CCl₄+альгинат 10», «CCl₄+альгинат 50», «CCl₄+альгинат 250») дополнительно через внутривенный зонд получали суспензию, содержащую альгинат кальция из расчета 10, 50 и 250 мг на кг массы тела соответственно. По окончании эксперимента все крысы были декапированы под легким эфирным наркозом. Образцы крови и ткани печени забирались, как описано выше.

Активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), а также концентрации прямого и непрямого билирубина были определены при помощи коммерческих наборов реактивов (Lachema, Чехия). Активность ферментов выражали в (kat/л, отражающий количество фермента, катализирующего превращение 1 моль субстрата в секунду. Количество восстановленного глутатиона в ткани печени вычисляли стандартным методом, с использованием коммерческих наборов реактивов. Уровень гликогена в печени определяли при помощи антронового реактива, белка — при помощи бромфенолового реактива. Количество тиоловых групп в печени определяли спектрофотометрически после реакции с 5,5-дитио-бис(2-нитробензойной) кислотой при длине волны 412 нм по стандартной методике с использованием коммерческих наборов реактивов. Общую антиоксидантную активность крови определяли, используя суспензию липопротеидов куриных яиц. 1 мл исследуемой плазмы крови смешивали в пробирке с 1 мл суспензии липопротеидов и добавляли 7 мл фосфатного буфера. Перекисное окисление липидов запускали добавлением 1 мл 25мМ FeSO₄ • H₂O. Пробирки инкубировали в течение

15 мин при 37°C. Интенсивность перекисного окисления липидов оценивали по образованию реагентов тиобарбитуровой кислоты при помощи спектрофотометрического метода при длине волны 535 нм. Перед измерением все образцы смешивали 0,1 мл 0,1М раствора этанола, центрифугировали, а затем смешивали с TBARS-реагентом (9% тиобарбитуровая кислота, 0,6Н HCl, 0,0056% гидрокситолуен). Непосредственно перед измерением оптической плотности добавляли 2 мл хлороформа. Антиоксидантную активность рассчитывали по формуле:

$$AOA = \frac{\Delta D_c - \Delta D_{dens}}{\Delta D_c} \cdot 100\% \text{ при } \Delta D_c = D' - D_c^\circ, \Delta D_{dens} = D'_{dens} - D_{dens}^\circ$$

где AOA — антиоксидантная активность, D_c° и D_{dens}° — оптическая плотность чистой липопротеидной суспензии и суспензии с плазмой крови непосредственно перед инкубацией, D'_c и D'_{dens} — оптическая плотность чистой липопротеидной суспензии и суспензии с плазмой крови через 15 мин инкубации. Содержание диеновых конъюгатов определяли методом ультрафиолетовой спектроскопии. Для вычисления концентрации малонового диальдегида в плазме крови и ткани печени использовали реакцию с тиобарбитуровой кислотой.

Все результаты биохимических исследований представлены в виде среднего и стандартной ошибки среднего (M±SEM). Статистическая обработка данных была произведена методом ANOVA и последующего теста Tukey's. Различия данных расценивались как достоверные при p<0,05. Обработка была произведена при помощи программного обеспечения SPSS for Windows 11.0. Физико-химические свойства образца альгината кальция, использованного в эксперименте, представлены табл 1.

Как и ожидалось, семидневное введение четыреххлористого углерода привело к значительному изменению показателей состояния гепатоцитов. Уровень АЛТ и АСТ в плазме крови повышался соответственно в 7 и 8 раз. Также было обнаружено значительное увеличение концентрации в плазме крови как общего (в 3,3 раза), так и конъюгированного (в 4,7 раза) билирубина. В печени было зарегистрировано уменьшение концентрации гликогена в 2,5 раза

Таблица 1
Физико-химические параметры альгината кальция, использованного в эксперименте

Параметр	Значение
Содержание урановых кислот	77,3%
Содержание кальция	7,25 мг/г
Количество урановых кислот в виде кальциевой соли	82,5%
Характеристическая вязкость ¹	1270 мл/г
Молекулярная масса	403 • 10 ³ Да

¹ Характеристическая вязкость определена для образца альгината натрия.

Таблица 2

Влияние альгината кальция на показатели состояния ткани печени у крыс с экспериментальным поражением печени, вызванным введением четыреххлористого углерода.

Время	Группа животных	Плазма крови				Ткань печени
		АЛТ, nkat/л	АСТ, nkat/л	общий билирубин, мкмоль/л	прямой билирубин, мкмоль/л	гликоген, мкмоль/г
7 дней	Контроль (n=6)	0,69±0,06	0,38±0,03	11,82±0,96	5,21±0,43	237,0±24,6
	CCl ₄ (n=5)	4,86±0,361	3,06±0,241	39,21±4,181	24,32±2,041	93,1±8,31
32 дня	Контроль (n=5)	0,61±0,05	0,35±0,03	12,67±1,48	4,34±0,38	250,2±25,7
	CCl ₄ (n=8)	4,39±0,311	2,94±0,221	45,65±4,731	20,82±1,711	112,3±12,81
	CCl ₄ +альгинат 10 (n=8)	4,42±0,34	2,86±0,19	38,63±3,50	23,26±2,27	117,3±14,4
	CCl ₄ +альгинат 50 (n=8)	2,62±0,25 ²	1,42±0,13 ²	30,35±3,58 ²	14,70±1,79 ²	177,2±16,5 ²
	CCl ₄ +альгинат 250 (n=8)	1,63±0,19 ²	1,13±0,11 ²	16,30±1,57 ²	11,25±1,37 ²	192,7±20,1 ²

¹ Разница статистически значима по сравнению с контролем.

² Разница статистически значима по сравнению с группой «CCl₄».

(табл. 2). Введение четыреххлористого углерода также способствовало значительной интенсификации процессов перекисного окисления липидов. Так, в плазме крови концентрации малонового диальдегида и диеновых конъюгатов увеличились в 2,9 и 2,2 раза соответственно. Интегральный показатель общей антиоксидантной активности плазмы крови уменьшился в 2,8 раза. В печени было зарегистрировано увеличение содержания малонового диальдегида в 3,2 раза, а также уменьшение содержания восстановленного глутатиона и тиоловых групп в 2,3 и 2,2 раза соответственно (табл. 3).

Последующее дополнительное введение альгината кальция животным с интоксикацией четыреххлористым углеродом привело к дозозависимому улучшению практически всех исследуемых параметров. Применение альгината в дозе 10 мг/кг не оказало достоверного воздействия как на состояние гепатоцитов, так и на активность перекисных процессов, за исключением незначительного, но достоверного уменьшения содержания малонового диальдегида (табл. 2, 3). Ежедневное введение 50 мг/кг альгината кальция на фоне тетрахлорметанового поражения печени привело к достоверному изменению показателей. Активность АЛТ и АСТ в плазме крови уменьшилась соответственно на 40,3 и 51,3%, концентрация общего и прямого билирубина также уменьшилась (на 33,5 и 29,4% соответственно). В печени было зарегистрировано увеличение содержания гликогена на 57,8% (табл. 2). Показатели эффективности антиоксидантной системы также изменились после применения альгината кальция в дозе 50 мг/кг. Содержание малонового диальдегида в плазме крови и в гепатоцитах уменьшилось соответственно на 38,5 и 45,2%. Количество диеновых конъюгатов в плазме крови было меньше, чем у нелеченых животных на 32%. В ткани печени было зарегистрировано достоверное увеличение содержания восстановленного глутатиона (на 66,7%). Общая активность антиоксидантной системы крови увеличилась на 55,4%.

После введения альгината кальция в дозе 50 мг/кг не было обнаружено достоверного изменения количества тиоловых групп (табл. 3). Введение животным с экспериментальным поражением печени альгината кальция в дозе 250 мг/кг привело к значительному улучшению всех оцениваемых показателей. Активность аминотрансфераз в плазме крови стала меньше, чем у нелеченых животных — на 62,9% для АЛТ и на 62,6% для АСТ. Концентрация общего билирубина уменьшилась на 64,3%, прямого билирубина — на 46%. В печени было зафиксировано увеличение содержания гликогена на 71,6% (табл. 2). Показатели интенсивности перекисного окисления липидов свидетельствовали о достоверном увеличении эффективности антиоксидантной системы. Концентрация малонового диальдегида в плазме крови уменьшилась в 2 раза, а ткани печени — в 2,2 раза. Количество диеновых конъюгатов у данной группы животных было в 2 раза меньше, чем у животных, не получавших полисахарид. Общая антиоксидантная активность крови в результате применения альгината кальция возросла на 73,1%. В печени было обнаружено достоверное увеличение содержания как восстановленного глутатиона, так и тиоловых групп (табл. 3).

В ходе проведенного эксперимента в качестве гепатотоксичного агента был использован четыреххлористый углерод. Вызываемое им повреждение гепатоцитов у крыс и мышей морфологически и биохимически сходно с таковым при многих патологических состояниях, включая вирусные и токсические гепатиты, а также аутоиммунные процессы [12]. По этой причине четыреххлористый углерод широко используется в экспериментах как удобная модель для оценки гепатопротекторной активности различных соединений, включая лекарственные средства и биологически активные добавки к пище. Данная модель позволяет произвести оценку токсического действия на уровне молекулярного и клеточного звеньев патогенеза, а также объяснить механизмы лечебного

Таблица 3

Влияние альгината кальция на показатели состояния анти- и прооксидантной систем у крыс с экспериментальным поражением печени, вызванным четыреххлористым углеродом

Время	Группа животных	Плазма крови			Ткань печени		
		МДА, нмоль/мл	диеновые конъюгаты, нмоль/мл	антиоксидантная активность, %	малоновый диальдегид, мкмоль/г белка	глутатион GSH, мг/г белка	тиоловые группы, мг/г белка
7 дней	Контроль (n=6)	3,95±0,37	4,17±0,35	60,62±5,83	2,14±0,20	13,26±1,12	46,22±4,85
	CCl ₄ (n=5)	11,49±1,10 ¹	9,20±0,86 ¹	21,46±2,04 ¹	6,84±0,69 ¹	5,72±0,48 ¹	21,35±1,87 ¹
32 дня	Контроль (n=5)	4,14±0,37	3,54±0,32	56,30±4,98	1,68±0,17	15,19±1,50	44,85±4,29
	CCl ₄ (n=8)	11,26±1,16 ¹	7,76±0,68 ¹	29,35±3,34 ¹	5,38±0,45 ¹	5,68±0,55 ¹	25,28±2,36 ¹
	CCl ₄ +альгинат 10 (n=8)	8,14±0,81 ²	7,82±0,81	36,29±3,28	5,18±0,49	5,24±0,51	24,59±2,72
	CCl ₄ +альгинат 50 (n=8)	6,92±0,68 ²	5,28±0,50 ²	45,61±4,70 ²	2,95±0,38	9,47±1,03 ²	28,22±2,71
	CCl ₄ +альгинат 250 (n=8)	5,63±0,58 ²	3,88±0,44 ²	50,82±5,78 ²	2,48±0,31	10,63±1,19 ²	36,80±3,88 ²

¹ Разница статистически значима по сравнению с контролем.

² Разница статистически значима по сравнению с группой «CCl₄».

и профилактического воздействия изучаемых соединений. Известно, что токсический эффект четыреххлористого углерода обусловлен образованием большого количества свободных радикалов, что способствует быстрому развитию воспалительных процессов, фиброза, центрлобулярных некрозов и в конечном итоге приводит к гибели гепатоцитов [8].

Результаты нашего исследования показали, что применение альгината кальция в течение 3 недель позволяет уменьшить степень поражения клеток печени и снизить интенсивность перекисного окисления липидов, вызванного четыреххлористым углеродом. Уменьшение активности аминотрансфераз в плазме крови, уменьшение концентрации общего и прямого билирубина после применения альгината указывали на достоверное снижение скорости патологических процессов в печени. Изменение показателей активности перекисного окисления липидов после применения альгината говорило об усилении действия антиоксидантной системы и снижении активности прооксидантных процессов. Интегральный показатель антиоксидантной активности крови после 3-недельного введения альгината кальция в дозе 250 мг/кг достоверно не отличался от показателей животных контрольной группы.

Точных данных о механизмах лечебных эффектов альгината в настоящее время нет. Учитывая выраженные ионообменные и сорбционные свойства альгинатов [3], можно предположить, что они связывают четыреххлористый углерод в просвете желудочно-кишечного тракта еще до контакта с гепатоцитами, тем самым уменьшая его гепатотоксическое действие. Для исключения этого механизма в нашем эксперименте между последним введением четыреххлористого углерода и началом лечения альгинатом кальция был сделан перерыв в четыре дня, что позволяет с уверенностью говорить об отсутствии прямого взаимодействия между двумя этими соединениями. Наличие у

альгинатов связывающей способности относительно большого количества веществ различной природы [3] позволяет сделать предположение о том, что механизм лечебного действия полисахаридов может объясняться связыванием и быстрым выведением из организма через кишечник различных токсических метаболитов, образующихся вследствие повреждения гепатоцитов. Тем самым уменьшается токсическая нагрузка на печень, что способствует облегчению и ускорению репаративных процессов в органе.

В условиях *in vitro* были получены результаты, свидетельствующие о наличии у альгинатов собственной антиоксидантной активности. Выраженные антиоксидантные свойства были определены у сульфатированных альгинатов с соотношением манурановых и гулурановых блоков 1:3 и неэтерифицированными карбоксильными группами урановых остатков. Предполагается, что альгинаты с указанной химической структурой связывают свободные радикалы и уменьшают их повреждающее действие на мембраны клеток [6]. Учитывая тот факт, что недеградированные молекулы альгината не переходят в системный кровоток, их взаимодействие со свободными радикалами возможно только в просвете желудочно-кишечного тракта. Тем не менее это является одним из наиболее вероятных механизмов лечебного действия альгинатов и, возможно, других полисахаридов.

В ходе нескольких исследований было показано, что альгинаты в толстом кишечнике ферментируются бактериальной микрофлорой с образованием молекул олигосахаридов и короткоцепочечных жирных кислот — уксусной, пропионовой и масляной. Продукты ферментации альгинатов абсорбируются в кровь [9]. Олигосахариды проявляют связывающую активность в кровеносном русле и способствуют ускорению выведения низкомолекулярных структур, в том числе и токсических, через почки. Короткоцепочечные жирные кислоты, такие как

уксусная и масляная, обладают способностью уменьшать уровень аминотрансфераз в плазме крови при токсическом поражении печени, что также может в той или иной степени объяснять лечебный эффект альгинатов [15]. Однако эта гипотеза требует дальнейших исследований для ее подтверждения.

Несмотря на отсутствие точных сведений о механизмах лечебных эффектов альгинатов при токсическом повреждении печени, результаты данного исследования показывают высокую эффективность использования альгината кальция в качестве возможного средства для фармакологической коррекции нарушений функции печени. Безопасность некрахмальных полисахаридов, в том числе и альгинатов, делает эти соединения перспективными для создания новых лекарственных средств и биологически активных добавок к пище, обладающих гепатопротекторной активностью.

Литература

1. Грудева-Попова Ж.Г., Цветкова Т.З. // *Терапевтический архив*. - 2001. - Т. 73, № 2. - С. 76-77.
2. Хотимченко Ю.С., Ковалев В.В., Савченко О.В., Зиганшина О.А. // *Биология моря*. - 2001. - Т. 27. - С. 53-64.
3. Хотимченко Ю.С., Ермак И.М., Бедняк А.Е. // *Вестник ДВО РАН*. - 2005. - №1. - С. 72-82.
4. Anderson DM, Brydon WG, Eastwood MA, Sedgwick DM. // *Food Additives and Contamination*. - 1991. - Vol. 8. - P. 237-248.
5. Fujihara M., Nagumo T. // *Carbohydrate Research*. - 1992. - Vol. 224, No. 7. - P. 343-347.
6. Hu J.F., Gen M. Y., Zhang J. T., Jiang H.D. // *Journal of Asian Natural Product Research*. - 2001. - Vol. 3, No. 4. - P. 353-358.

7. Huang R.H., Du Y.M., Yang J.H. // *Carbohydrate Polymers*. - 2003. - Vol. 52. - P. 19-24.
8. Kim S., Chung H., Cho J. // *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. - 1996. - Vol. 277. - P. 1058-1066.
9. Michel C., Lahaye M., Bonnet C et al. // *British Journal of Nutrition*. - 1996. - Vol. 75. - P. 263-280.
10. Nagaoka M., Shibata H., Kimura-Takagi I. et al. // *BioFactors*. - 2000. - Vol. 12. - P. 267-274.
11. Ohta A., Taguchi A., Takizawa T. et al. // *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*. - 1997. - Vol. 67. - P. 55-61.
12. Rechnagel R.O., Glende E.A.Jr. // *Critical Reviews in Toxicology*. - 1973. - Vol. 2. - P. 263-297.
13. Seal C.J., Mathers J.C. // *British Journal of Nutrition*. - 2001. - Vol. 85, No. 3. - P. 317-324.
14. Sidsrod O., Draget K.I. // *Carbohydrate Research*. - 1996. - Vol. 14. - P. 6-13.
15. Sugiyama K., Puming H., Shingo W., Shigeru S. // *Journal of Nutrition*. - 1999. - Vol. 129. - P. 1361-1367.

Поступила в редакцию 14.02.06.

EFFICIENCY OF CALCIUM ALGINATE AT TOXIC INJURY OF THE LIVER AT RATS

M. Yu. Hotimchenko, L.N. Sonina
Vladivostok State Medical University, Institute of Marine Biology of the Far Eastern Branch of the Russian Academy of Science (Vladivostok)

Summary — The results of the calcium alginate effect at the experimental toxic injury caused by four-chloride carbon, at rats are shown. It is shown, that polysaccharide promotes reduction of the aminotransferase activity, decrease in bilirubin concentration and intensity of processes of the peroxide lipids oxidation that presented by reduction of level of products of the peroxide lipids oxidation in blood and liver of laboratory rats.

Pacific Medical Journal, 2006, No. 4, p. 27-31.

УДК 616.36-002-002-036.12-085.37:612.017

Л.Ф. Скляр, Е.В. Маркелова

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ С УЧЕТОМ НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМЫ ЦИТОКИНОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ НСВ-ИНФЕКЦИИ

Владивостокский государственный медицинский университет

Ключевые слова: вирусный гепатит С, цитокины, биоптаты, комбинированная терапия.

Прогрессивное увеличение числа лиц с хронической НСВ-инфекцией (*Hepatitis C Virus*) выдвигает на первый план задачи эффективного лечения и оценки влияния медикаментозных средств не только на клинико-морфологические, но и на иммунологические параметры. Изучение эффективности противовирусной терапии хронического вирусного гепатита С и

внедрение перспективных методов лечения являются теми направлениями, которые интенсивно реализуются на протяжении последнего десятилетия.

Комбинация препаратов рекомбинантного а-интерферона (IFN- α) с рибавирином позволяет достигать устойчивого ответа в 36-65% клинических случаев, а комбинированная терапия пегинтерфероном и рибавирином увеличивает вероятность ответа до 84% [6, 13]. Механизм действия интерферонов при вирусном гепатите связан, прежде всего, с противовирусным и иммуномодулирующим эффектами [5, 7, 12]. Благодаря такому системному воздействию достигается подавление репликации вируса (снижение адсорбции, ингибция депротенинизации, индукция клеточных нуклеаз и протеаз, стимуляция интерферогенеза) и элиминация вирусинфицированных клеток с одновременной стимуляцией гепатоцитов, амплификацией киллерных клеток и цитотоксических Т-лимфоцитов и продукцией мембраностабилизирующих антител [9]. Сложным путем IFN- α взаимодействует с каскадом цитокинов: он стимулирует выработку Т-хелперами 1-го типа IFN- γ и интерлейкина-2 (IL-2),