

# Хронические заболевания печени и оксидативный стресс

**Заболевания печени, относящиеся к классу свободнорадикальной патологии (неалкогольная жировая болезнь печени – НАЖБП, алкогольная болезнь печени – АБП, метаболические, лекарственно-индуцированные, токсические поражения печени), в настоящее время широко распространены. Печень как главный орган метаболизма и гомеостаза в организме непосредственно подвержена патологическому воздействию агрессивных ксенобиотиков, которые инициируют процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ). Образующиеся при этом свободные радикалы (СР) нарушают структурно-функциональную целостность и свойства мембран гепатоцитов, митохондрий и других органелл клетки (повышенные вязкость и проницаемость мембран, нарушение функций митохондрий, утрата внутриклеточного ионного гомеостаза и частично – барьерной функции, активация лизосомальных цитоплазматических ферментов и др.), изменяя белковый, липидный, углеводный обмены.**

Активация процессов ПОЛ на фоне угнетения адаптационных реакций системы антиоксидантной защиты (АОЗ) организма сопровождается ускорением апоптоза гепатоцитов и приводит к системной мембранопатии с развитием синдрома регенераторно-пластической недостаточности гепатоцитов, нарушению барьерной и детоксической функций печени, гипоксии, прогрессированию фиброза, некроза и воспаления.

Окислительный стресс возникает в результате несоответствия прооксидантных и антиоксидантных ресурсов клетки и является ведущим патогенетическим компонентом в развитии цитолитического синдрома, который определяет активность воспалительного процесса в печени и требует назначения адекватной гепатопротекторной терапии.

Повреждения липидных слоев мембран, сопряженные с изменением их вязкости, как правило, связаны с активацией ПОЛ и истощением внутриклеточных запасов АТФ в митохондриях. При этом выходят в кровь как ферменты цитозоля (аланинаминотрансфераза – АЛТ, аспаратаминотрансфераза – АСТ, лактатдегидрогеназа – ЛДГ, гамма-глутамилтранспептидаза – ГГТП), так и ферменты билиарного полюса мембран гепатоцитов (ГГТП, щелочная фосфатаза – ЩФ, лейцинаминопептидаза – ЛАП, 5-нуклеотидаза).

Цитолиз, вызванный ПОЛ, объясняется следующими механизмами:

- свободные радикалы (супероксидный радикал, гидроксильный радикал, синглетный кислород и другие агрессивные окислители) на фоне низкой активности ферментов АОЗ (каталазы, СОД, глутатионпероксидазы и др.) и концентрации витамина Е вызывают вначале обратимые изменения липидного слоя клеточных мембран, повышая их проницаемость. При продолжающейся инициации и накоплении продуктов ПОЛ наступает деструкция мембран, внутриклеточных органелл и гибель клетки в целом;

- образующиеся комплексные соединения продуктов ПОЛ с белками обуславливают изменения физико-химических свойств белковых структур клеточных мембран, а также изменение структуры и снижение каталитической активности белков-ферментов, что приводит к дегенерации печеночной клетки.

В ходе многочисленных исследований установлена роль ПОЛ в поражении печени, доказана взаимосвязь оксидативного стресса с продукцией цитокинов, развитием фиброза, что является однотипным для всех поражений печени.

Под действием СР изменяются функциональные свойства ряда ферментов, углеводов и белков, в том числе белков ДНК и РНК. Гепатоциты особенно чувствительны к гиперпродукции СР и окислительному стрессу.

В настоящее время ключевым звеном окислительного повреждения клетки считается митохондриальная дисфункция. В митохондриях человека содержатся белки, кодируемые митохондриальной ДНК (м-ДНК), основная роль которых заключается в построении дыхательной цепи и обеспечении энергетических потребностей клетки. В процессе воздействия неблагоприятных факторов внешней среды происходит накопление мутаций м-ДНК, что нарушает структуру и функции митохондрий, приводя к дисбалансу между

продукцией свободных радикалов и защитными возможностями организма.

Первично накопившиеся свободные радикалы в дальнейшем могут усиливать свое патологическое воздействие за счет ингибирования функции митохондрий, что обуславливает нарушение продукции НАДФН, снижая уровень глутатиона и редокс-потенциал клетки, что в итоге в еще большей степени потенцирует окислительное повреждение ткани.

Окислительному стрессу принадлежит также ключевая роль в инициации повреждения эндотелия. Свободному радикальному окислению наиболее подвержены атерогенные липопротеиды низкой плотности. Окисленные липопротеиды повреждают сосудистую стенку, обуславливают развитие эндотелиальной дисфункции и нарушение микроциркуляции.

При патологии печени вследствие энергетического дефицита снижается активность ферментов антиоксидантной защиты (глутатионпероксидазы, супероксиддисмутазы, каталазы) и одновременно уменьшается количество практически всех водорастворимых антиоксидантов. Активность глутатионпероксидазы уже на ранних стадиях заболеваний снижена почти вдвое по сравнению с таковой у здоровых лиц и имеет тенденцию к дальнейшему уменьшению по мере прогрессирования заболевания. В такой ситуации при употреблении алкоголя или чрезмерном употреблении жирной пищи у пациента отмечается более высокий риск увеличения уровня трансаминаз.

При истощении пула антиоксидантов ПОЛ приобретает неконтролируемый характер и вызывает прогрессирующее повреждение гепатоцитов, их гибель и, как следствие, снижение функциональной активности печени.

Глутатион как основной водорастворимый антиоксидант играет ключевую роль в защите клеток от воздействия токсических интермедиатов кислорода.

Глутатион присутствует во всех клетках организма, синтезируется в печени, откуда поступает в кровотоки и в желчь. Наиболее высокая концентрация глутатиона наблюдается в печени, она обеспечивает около 90% всего циркулирующего глутатиона при физиологических условиях, что обуславливает его важную роль в детоксикации организма путем ликвидации свободных радикалов. Глутатион не только инициирует выработку в печени детоксикационных ферментов, но и защищает клетки самой печени от повреждений и способствует их регенерации.

Выработка глутатиона в организме зависит от возраста. Начиная с 28 лет его производство уменьшается с каждым годом примерно на 1%; при снижении уровня глутатиона до 90% процесс ухудшения состояния здоровья становится необратимым.

Глутатион представляет собой трипептид, образованный аминокислотами – цистеином, глутаминовой кислотой и глицином (рис.).

Синтез глутатиона в организме включает два фермента, первый из которых связывает L-цистеин и глутаминовую кислоту в гамма-конфигурации (производя γ-глутамил-цистеин), а второй добавляет молекулу глицина, чтобы в конечном счете образовался глутатион. Сам глутатион (GSH) присутствует как в восстановленной форме, известной как восстановленный

глутатион (rGSH), который оказывает антиоксидантное действие, так и в окисленной (GSSG), после того как он проявляет антиоксидантное воздействие на клетку. Эти две формы формируют соотношение, известное как отношение rGSH/GSSG, где последняя форма обычно составляет 98% от общего количества глутатиона.

Митохондрии клеток содержат примерно 10-12% клеточного пула глутатиона, но в них отсутствуют ферменты, необходимые для синтеза глутатиона. Снижение уровня глутатиона приводит к повышению чувствительности митохондрий к окислительному стрессу.

Глутатионпероксидаза, состоящая из 6 изоэнзимов, содержится в цитоплазме и митохондриях и метаболизирует перекисно-окисленные липиды и перекись водорода до воды и кислорода.

Гомеостатический окислительно-восстановительный цикл глутатиона направлен на сохранение восстановленной формы глутатиона как активного центра антиоксидантных реакций в организме. Уровни глутатиона, доступного из пищи (мясо, овощи, фрукты), часто не соответствуют степени глутатионовой активности, реакции окисления глутатиона могут опережать его синтез, что обосновывает применение экзогенного глутатиона в качестве лекарственного средства с целью заместительной терапии.

Биологическая роль глутатиона в организме чрезвычайно разнообразна: он участвует в многочисленных реакциях метаболизма и обеспечивает нормальное течение физиологических и биохимических процессов в организме путем активации глутатионзависимых систем и непосредственно системой «восстановленный глутатион – окисленный глутатион».

Основные терапевтические эффекты глутатиона:

- антиоксидантные: защита от воздействия активных форм кислорода, восстановление и изомеризация дисульфидных связей, влияние на активность различных ферментов, поддержание оптимального состояния биомембран;

- используется в качестве кофактора нескольких пероксидазных ферментов, катализирующих реакции детоксикации перекиси, образованной в результате кислородной атаки на биологические молекулы; трансгидрогеназ, участвующих в реакциях окислительной защиты ДНК, белков и других биомолекул; глутатион-S-трансферазы (GST), катализирующей конъюгирование глутатиона с эндогенными веществами (стероидные гормоны), экзогенными электрофильными группами (оксидами, соединениями с карбоксильными группами, органическими галогенидами) и различными ксенобиотиками (канцерогены, лекарственные



Т.Д. Звягинцева

вещества), участие в обмене эйкозаноидов, функционирование в качестве резерва цистеина, участие в биосинтезе нуклеиновых кислот, повышение клеточной резистентности к интоксикациям и другим стрессорным воздействиям, стимуляция пролиферации;

- иммунные: стимуляция производства и правильного функционирования Т-лимфоцитов, защита сульфгидрильных групп гемоглобина и восстановление метгемоглобина в функционально активный гемоглобин, контроль над реакцией организма на воспалительные процессы (стимуляция или подавление), участие в синтезе лейкотриенов, активация естественных киллеров (NK-клетки);

- детоксикационные: снижение токсичности свободных радикалов и перекисей в желудочно-кишечном тракте, участие в реакциях метаболизма ксенобиотиков (антибиотиков, канцерогенов), удаление тяжелых металлов, таких как кадмий, железо и ртуть, участие в биотрансформации гидрофобных токсических веществ в печени, выведение их из организма в составе желчи, восстановление функции печени после перенесенных заболеваний;

- онкопротекторные: нейтрализация окислительных радикалов сразу же при их образовании в клетках, потенцирование действия других антиоксидантов, таких как витамины С, Е и селен, предотвращение мутаций ДНК, восстановление ДНК и синтез новых молекул ДНК, торможение пролиферации опухолей, облегчение последствий кахексии и побочных эффектов химио- и радиотерапии при онкологической патологии.

Все эти биологические функции системы глутатиона связаны с ее функционированием как буферной антиоксидантной системы – регулятора и стабилизатора окислительного гомеостаза.

Результаты многочисленных клинических исследований подтвердили терапевтическую эффективность применения глутатиона как при хронических заболеваниях печени, так и при различной патологии с целью восстановления его эндогенных концентраций в организме.

Обобщая имеющуюся доказательную базу об истощении запасов глутатиона при патологии печени, следует отметить, что у пациентов с АБП и НАЖБП определяется значительное снижение внутрипеченочных концентраций глутатиона по сравнению со здоровыми лицами (E. Altomir et al., 1988).

Снижение уровня глутатиона в гепатоцитах у пациентов с алкогольными и неалкогольными заболеваниями печени является фактором, обуславливающим повреждение печени и нарушение ее дезинтоксикационной функции. Доказано, что прием глутатиона способствует улучшению показателей печеночных тестов и уменьшению

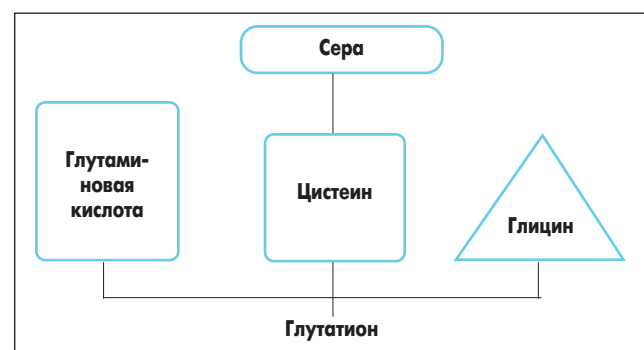


Рис. Образование глутатиона

концентрации малонового диальдегида – МДА (P. Dentico et al., 1995).

У пациентов с вирусными гепатитами, особенно ассоциированными с ВИЧ-инфекцией, также отмечается системное истощение запасов глутатиона.

В клинических испытаниях доказана возможность применения глутатиона при ряде заболеваний, в частности кистозном фиброзе легких, астме и хроническом бронхите, аутизме, болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, хорее Хантингтона, рассеянном склерозе, церебральной ишемии, синдроме хронической усталости, псориазе, раке яичников и др.

Большой интерес вызывают средства, которые могут повышать содержание глутатиона и активировать глутатион-зависимые реакции.

Гепавал («Валартин Фарма») – новый гепатопротектор-антиоксидант, содержащий восстановленный L-глутатион.

Механизм действия Гепавала основан на торможении свободнорадикальных и деструктивных процессов в печени при различных ее заболеваниях, вызванных оксидативным стрессом.

Гепавал выпускается в капсулах по 250 мг, рекомендованная суточная потребность – 250–500 мг (1–2 капсулы в сутки), длительность употребления – 1 мес, при необходимости курс можно повторять.

В клинических исследованиях на фоне приема глутатиона до 6 мес и в дозах до 1000 мг (4 капсулы) в сутки побочные эффекты не развивались.

Гепавал может применяться как дополнительный источник глутатиона при нарушениях функции печени различного происхождения, которые сопровождаются оксидативным стрессом и возникновением выраженного цитолитического синдрома, при повышенных физических нагрузках, быстром старении организма, воздействии неблагоприятных экологических факторов окружающей среды.

Целью настоящего исследования было изучить влияние Гепавала на течение неалкогольного стеатогепатита (НАСГ).

#### Материалы и методы

Обследовано 26 больных НАСГ умеренной степени активности, находившихся на стационарном лечении в гастроэнтерологическом отделении (6 мужчин и 20 женщин в возрасте от 24 до 60 лет). Избыточная масса тела отмечалась у 10 больных (индекс массы тела был повышен до  $28,5 \pm 0,07$  кг/м<sup>2</sup>;  $p < 0,05$ ).

Диагноз был верифицирован с помощью клинико-биохимических, инструментальных, серологических методов исследования.

В соответствии с целью исследования все больные получали Гепавал по 1 капсуле (250 мг) 2 раза в сутки в течение 2 недель пребывания в гастроэнтерологическом стационаре. В дальнейшем на амбулаторном этапе было рекомендовано употребление 1 капсулы диетической добавки (250 мг), если согласно результатам биохимических проб печени не было достигнуто восстановление уровня трансаминаз до нормальных величин при мониторинговании.

Критерии эффективности употребления Гепавала: динамика клинических проявлений, результаты биохимических и серологических методов исследования, показатели продуктов ПОЛ и АОЗ.

Эффективность оценивали по балльной системе: 0 – отсутствие симптома, 1, 2 и 3 – его наличие соответственно слабой, умеренной и значительной степени выраженности.

#### Результаты и обсуждение

Среди пациентов с НАСГ большинство составили женщины – 76,9%, что совпадает с данными других исследований. В анамнезе больных доминировали хронический стресс (88,4% пациентов), высококалорийное питание и малоподвижный образ жизни (69,2%), полипрагмазия (26,9%), наличие более 3 хронических заболеваний (53,7% пациентов).

У всех 26 обследуемых пациентов был выявлен астеовегетативный синдром

Таблица. Динамика показателей ПОЛ и АОЗ у больных НАСГ умеренной активности до и после употребления Гепавала

| Показатель                                | До употребления | После употребления |
|---|-----------------|--------------------|
| МДА, нмоль/мл                             | 28,6±2,4        | 20,2±2,01          |
| ДК, мкмоль/мл                             | 0,24±0,03       | 0,09±0,002*        |
| ТК, мкмоль/мл                             | 0,03±0,004      | 0,011±0,001*       |
| ТТК, Д/мл                                 | 1,08±0,04       | 0,45±0,05          |
| ОДК, мкмоль/мл                            | 0,075±0,02      | 0,022±0,003        |
| Общая антиоксидантная активность, отн.ед. | 0,6±0,02        | 0,07±0,04          |
| Витамин А, мкмоль/мл                      | 0,01±0,001      | 0,021±0,003*       |
| Витамин Е, мкмоль/мл                      | 0,08±0,02       | 0,3±0,03*          |
| β-каротин, мкмоль/мл                      | 0,04±0,003      | 0,09±0,02*         |

\* $p < 0,05$ .

различной степени выраженности, диспепсический синдром – у 19 (73,1%) больных, невыраженный абдоминально-болевой синдром – у 11 (42,3%), чувство дискомфорта в правом подреберье – у 16 (61,5%), бессимптомное течение заболевания отмечалось у 5 (19,2%) пациентов.

При использовании серологических методов исследования (полимеразной цепной реакции) маркеры вирусов гепатита В и С не обнаруживались.

Среди биохимических синдромов печени преобладал цитолитический: уровень АЛТ был повышен в 2,3 раза ( $p < 0,05$ ), АСТ – в 1,8 раза у 65,3% пациентов ( $p < 0,05$ ), ГГТП в 1,6 раза – у 57,6% ( $p < 0,05$ ) больных. Гиперхолестеринемия наблюдалась у 18 (69,2%) пациентов ( $p < 0,05$ ), гиперлипидемия – у 20 (76,9%) ( $p < 0,05$ ), гипербилирубинемия – у 12 (46,1%).

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости у 23 (88,4%) больных НАСГ отмечалось незначительное увеличение размеров печени с повышенной ее экзогенностью, нечеткостью сосудистого рисунка, дистальным затуханием эхо-сигнала и различной степенью выраженности жировой инфильтрации.

В ходе изучения показателей ПОЛ и АОЗ у пациентов с НАСГ наблюдались изменения, характерные для оксидативного стресса: достоверное увеличение содержания первичных и вторичных продуктов ПОЛ и снижение активности ферментов неферментного звена АОЗ – липовитамин (табл.).

Нарастание уровней первичных продуктов ПОЛ (ТК, ТТК, ОДК) отражает глубину нарушений в системе свободнорадикального окисления липидов при НАСГ.

Повышенное содержание МДА – до  $28,6 \pm 2,4$  нмоль/мл у 84,6% больных – свидетельствует о снижении резистентности и барьерной функции гепатоцитов и об интенсификации процессов ПОЛ, а снижение уровня жирорастворимых витаминов А, Е, β-каротина характеризует нарушение неферментного звена АОЗ.

После употребления Гепавала у всех пациентов с НАСГ отмечалась выраженная позитивная динамика клинических признаков, что проявлялось исчезновением астеовегетативного синдрома у 18 (69,2%) больных из 26, уменьшением его выраженности у 4 (15,3%) пациентов; у 2 участников исследования положительная динамика отсутствовала.

Диспепсический синдром, наблюдавшийся у 19 пациентов до начала исследования, уменьшился у 11 (57,85%) больных, исчез у 5 (26,3%), у 3 проявлялся метеоризмом, отрыжкой. Чувство дискомфорта в области правого подреберья не отмечали 13 (81,2%) пациентов из 16.

Абдоминально-болевой синдром невыраженной интенсивности, изначально имевший место у 11 больных, перестал беспокоить 6 (54,5%) пациентов, незначительные болевые ощущения отмечались у 5 (45,4%) участников.

При этом регистрировали улучшение эмоционального статуса и повышение качества жизни обследуемых пациентов. Наблюдаемый регресс клинических синдромов на фоне употребления Гепавала свидетельствует о гепатопротекторном, антиастеническом, адаптационном действии данной диетической добавки.

данных ультразвукового исследования структуры печени (уменьшение эхо-размеров печени отмечалось у 12 (52,1%) из 23 пациентов с НАСГ).

Результативность употребления диетической добавки Гепавал была оценена в 3 балла как значительно выраженная 22 (84,6%) пациентами, в 2 балла как умеренно выраженная – 3 (11,5%) больными, в 1 балл как слабо выраженная – 1 (3,8%) участником.

Результаты собственных исследований свидетельствуют о высокой эффективности гепатопротектора-антиоксиданта Гепавала у пациентов с НАСГ.

#### Выводы

1. Гепавал способствует быстрому регрессу клинических проявлений НАСГ и нормализации биохимических синдромов (устранению цитолитического синдрома).

2. Гепавал оказывает выраженное антиоксидантное действие: достоверно восстанавливает содержание продуктов ПОЛ и АОЗ, тормозит развитие оксидативного стресса, стабилизирует липидный обмен, восстанавливает энергетический потенциал клеток печени.

3. Гепавал является заместительным средством при снижении пула естественного антиоксиданта в организме – глутатиона, оказывает выраженное антиоксидантное, мембранопротекторное, метаболическое, антиастеническое действие.

4. Отсутствие побочных эффектов при приеме Гепавала и хорошая переносимость дают возможность при необходимости продолжить его употребление в амбулаторных условиях.

5. При воздействии неблагоприятных экологических факторов и недостаточном поступлении глутатиона с пищей употребление Гепавала возможно в профилактических целях.

Список литературы находится в редакции.

37

# ГЕПАВАЛ

L-глутатион

Гепатопротектор с мощным антиоксидантным и детоксикационным действием

Valartin Pharma

Информация для размещения в специализированных изданиях, предназначенных для медицинских учреждений и врачей, а также для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике. Информация не является рекламой для потребителей.

**Краткая информация о применении Гепавала.**  
Состав: 1 капсула содержит: основное вещество L-глутатион – 250 мг; вспомогательные вещества: лактоза, казеинат калия (Е 470), диоксид кремния (Е 551); оболочка капсулы: желатин, титана диоксид (Е 171), оксиды железа – черной, красной и желтой (Е 172). В упаковке 30 капсул.  
**Рекомендации по применению:** по рекомендации врача в качестве добавки диетической к рациону питания для восстановления уровня содержания L-глутатиона – важнейшего компонента системы антиоксидантной защиты и детоксикации организма; при нарушении функции печени различного происхождения вследствие накопления свободных радикалов и перекисных соединений, прерываний токсического действия и неконтролируемого употребления лекарственных средств, отравления токсичными элементами, пестицидами, аспартамом, фотоминеральными продуктами смолы; при повышенной физической нагрузке, снижении функциональной активности антиоксидантной системы вследствие старения организма; в зимне-весенний период при обилии рациона питания антиоксидантами, а также при избыточном потреблении жиров и углеводов с одновременным уменьшением их расходов; вследствие действия неблагоприятных физических факторов (радиационное, электромагнитное и ультрафиолетовое излучение).  
**Способ применения и рекомендованная суточная доза:** взрослые независимо от приема пищи по 1–2 капсулы в сутки в течение 30 дней. При необходимости курс можно повторить. Перед применением рекомендуется проконсультироваться с врачом.  
**Противопоказания:** индивидуальная чувствительность к компонентам, беременность и период лактации.  
**Пищевая (энергетическая) и энергетическая ценность (калорийность) на 100 г добавки диетической:** белки – 70,47 г, углеводы – 26,51 г, жиры – 0,07 г, 388,5 ккал/1025, 5 кДж.  
**Название, адрес и телефон производителя:** ООО «Валартин Фарма», Украина, 09110, Киевская область, Киев – Святошинский р-н, с. Чабан, ул. Грудневская, 60, тел. +38 (044) 454-72-92; факс: +38 (044) 454-72-97; E-mail: info@valartin.com; ТУ 10.8-3846809-001.2013.  
**Не является лекарственным средством.**  
За дополнительной информацией обращайтесь в ООО «Валартин Фарма», Киев, ул. М.Колесникова, 1, 04-96.