

Влияние комбинированной гепатопротекторной терапии серосодержащими препаратами на состояние окислительного гомеостаза в крови больных алкогольным гепатитом: рандомизированное проспективное исследование

И.М. Быков¹✉, Г.А. Ермакова^{1,2}, К.А. Попов¹, М.А. Попова², А.Г. Завгородняя¹, Е.С. Устинова¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Наркологический диспансер» Министерства здравоохранения Краснодарского края, ул. им. Тюляева, д. 16, г. Краснодар, 350080, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Работа направлена на оценку эффективности комбинированной гепатопротекторной терапии алкогольных поврежденных печени. С учетом разного механизма действия и показанной в эксперименте цитопротективной эффективности адеметионина и липоевой кислоты можно было бы ожидать потенцирования эффектов друг друга. **Цель исследования** — определение особенностей влияния комбинированного использования адеметионина и липоевой кислоты на цитолитический синдром и состояние окислительного метаболизма в крови больных алкогольным гепатитом. **Методы.** Проведено рандомизированное проспективное исследование с участием 30 больных с диагнозом «алкогольная болезнь печени» и 15 здоровых индивидуумов. Больные проходили лечение на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Наркологический диспансер» Министерства здравоохранения Краснодарского края, здоровые добровольцы наблюдались на базе Клиники федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации в течение 2022–2024 гг. В исследование включали пациентов мужского пола в возрасте от 20 до 40 лет с диагнозом «алкогольная болезнь печени» в форме алкогольного гепатита. До исследования не были допущены пациенты с другими соматическими и психическими заболеваниями в стадии декомпенсации. Больные методом простой рандомизации с использованием таблиц случайных чисел были распределены в три группы. Больные группы № 2 получали адеметионин (400 мг внутривенно в сутки, «Гепцифол»). Больным группы № 3 вводили липоевую кислоту (600 мг внутривенно в сутки, «Октолипен»). Больные группы № 4 получали комбинированную терапию, включающую введение адеметионина и липоевой кислоты в вышеуказанных дозировках и формах. Продолжительность стационарного лечения составляла 15–18 суток, на этапе поступления больных и перед их выпиской осуществляли забор крови. В сыворотке крови определяли активность ферментов маркеров цитолиза гепатоцитов, концентрации общего белка, альбумина и билирубина, общую антиоксидантную активность и содержание тиоловых групп. В эритроцитах определяли концентрации глутатиона и продуктов реакции с тиобарбитуровой кислотой. Статистическую обработку данных выполняли с помощью программы StatSoft, Inc. (2011) Statistica, version 10. Статистически значимыми различия между значениями показателей групп считали при выполнении условия для уровня значимости $p < 0,05$. **Результаты.** Комбинированная терапия с использованием двух серосодержащих гепатопротекторов после трехнедельного курса лечения позволила добиться значений активности аланинаминотрансферазы и гамма-глутамилтрансферазы в плазме крови в 1,7–2,1 раза ниже значения соответствующих маркеров групп больных, получавших только один из препаратов. Проведение терапии с использованием серосодержащих препаратов сопровождалось тенденциями к нормализации состояния свободнорадикального гомеостаза. Максимальные эффекты были достигнуты при использовании липоевой кислоты самостоятельно или совместно с адеметионином. В этом случае наблюдался рост антиоксидантной активности плазмы крови на 52–64%, концентрация реактивных продуктов тиобарбитуровой кислоты снижалась на 28–36%. **Заключение.** Комбинированная терапия с использованием серосодержащих гепатопротекторов позволила добиться максимально низких значений активности ферментов — маркеров цитолитического синдрома у больных алкогольным гепатитом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: алкогольный гепатит, адеметионин, липоевая кислота, цитолитический синдром, окислительный стресс.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Быков И.М., Ермакова Г.А., Попов К.А., Попова М.А., Завгородняя А.Г., Устинова Е.С. Влияние комбинированной гепатопротекторной терапии серосодержащими препаратами на состояние окислительного гомеостаза в крови больных алкогольным гепатитом: рандомизированное проспективное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2024;31(6):15–27. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-6-15-27>

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ: исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-15-20010, <https://rscf.ru/project/24-15-20010/>; исследование выполнено при финансовой поддержке Кубанского научного фонда в рамках проекта № 24-15-20010.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: один из авторов — профессор, доктор медицинских наук Быков И.М. является членом редакционной коллегии журнала «Кубанский научный медицинский вестник». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой рукописью.

ДЕКЛАРАЦИЯ О НАЛИЧИИ ДАННЫХ: данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить у корреспондирующего автора по обоснованному запросу. Данные и статистические методы, представленные в статье, прошли статистическое рецензирование редактором журнала — сертифицированным специалистом по биостатистике.

© Быков И.М., Ермакова Г.А., Попов К.А., Попова М.А., Завгородняя А.Г., Устинова Е.С., 2024

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ: проведение исследования было одобрено на заседании экспертной комиссии Независимого этического комитета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия) протокол № 96 от 29.01.2021 г. Все описанные в статье работы проведены в соответствии с принципами и правилами, разработанными и документированными в Хельсинкской декларации ВМА (64-я Генеральная ассамблея, Форталеза, 2013) и Федеральном законе Российской Федерации № 323-ФЗ от 21 ноября 2011 г. Обязательным критерием для включения испытуемых лиц в исследование было получение от них добровольного информируемого согласия в письменной форме.

ВКЛАД АВТОРОВ: И.М. Быков, Г.А. Ермакова, К.А. Попов, М.А. Попова, А.Г. Завгородняя, Е.С. Устинова — разработка концепции и дизайна исследования; Г.А. Ермакова, М.А. Попова, — сбор данных; И.М. Быков, К.А. Попов, А.Г. Завгородняя, Е.С. Устинова — анализ и интерпретация результатов; Г.А. Ермакова, К.А. Попов, М.А. Попова — обзор литературы, проведение статистического анализа, составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; И.М. Быков, А.Г. Завгородняя, Е.С. Устинова — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

✉ **КОРРЕСПОНДИРУЮЩИЙ АВТОР:** Быков Илья Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фундаментальной и клинической биохимии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия. E-mail: ilya.bh@mail.ru.

Поступила 12.03.2024 / Принята после доработки 10.10.2024 / Принята к публикации 15.11.2024

Effect of combination hepatoprotective therapy with sulfur-containing drugs on oxidative homeostasis in the blood of patients with alcoholic hepatitis: A randomized prospective study

Iliya M. Bykov[✉], Galina A. Ermakova^{1,2}, Konstantin A. Popov¹, Munya A. Popova², Anna G. Zavgorodnyaya¹, Ekaterina S. Ustinova¹

¹ Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

² Drug Abuse Clinic, Krasnodar Krai Ministry of Health, Tyulyaeva str., 16, Krasnodar, 350080, Russia

ABSTRACT

Background. The study aims to evaluate the efficacy of combination hepatoprotective therapy for alcoholic liver damage. Given the difference in the mechanism of action and the experimentally demonstrated cytoprotective efficacy of ademetionine and lipoic acid, these drugs could be expected to potentiate each other's effects. **Objective.** To determine the effect of the combined use of ademetionine and lipoic acid on the cytolytic syndrome and oxidative metabolism in the blood of patients with alcoholic hepatitis. **Methods.** A randomized prospective study was conducted examining 30 patients diagnosed with alcoholic liver disease and 15 healthy individuals. The patients were treated at the Drug Abuse Clinic of the Krasnodar Krai Ministry of Health, whereas healthy volunteers were monitored at the Clinic of the Kuban State Medical University (2022–2024). The study included male patients aged 20 to 40 years with a diagnosis of alcoholic liver disease in the form of alcoholic hepatitis. Patients with other decompensated somatic and psychiatric disorders were excluded from the study. Via simple randomization with the use of random number tables, the patients were distributed into three groups. Group 2 patients received ademetionine (400 mg intravenously per day, Hepcifol). Group 3 patients were administered lipoic acid (600 mg intravenously per day, Octolipen). Group 4 patients received combination therapy with the administration of ademetionine and lipoic acid in the specified dosages and forms. The inpatient treatment lasted 15–18 days; on admission and prior to discharge, the patients had their blood samples taken. Blood serum was assayed for the activity of hepatocyte cytolysis markers and the concentrations of total protein, albumin, and bilirubin, as well as total antioxidant activity and thiol group content. The concentrations of glutathione and thiobarbituric acid reactive substances were determined in erythrocytes. The data were statistically processed using Statistica 10 (StatSoft, Inc., 2011). The differences between the parameters of the groups were considered statistically significant at $p < 0.05$. **Results.** Following a three-week course of treatment, the combination therapy with two sulfur-containing hepatoprotectors helped to achieve 1.7–2.1 times lower activity of alanine aminotransferase and gamma-glutamyltransferase in blood plasma as compared to the corresponding markers in the groups of patients receiving only one of the drugs. The therapy with sulfur-containing drugs was accompanied by tendencies toward normalization of free radical homeostasis. The maximum effects were achieved when lipoic acid was used alone or together with ademetionine. In this case, a 52–64% increase in the antioxidant activity of blood plasma was observed, with the concentration of thiobarbituric acid reactive substances decreasing by 28–36%. **Conclusion.** The combination therapy with the use of sulfur-containing hepatoprotectors helped to achieve the lowest possible enzyme activity (cytolytic syndrome markers) in patients with alcoholic hepatitis.

KEYWORDS: alcoholic hepatitis, ademetionine, lipoic acid, cytolytic syndrome, oxidative stress

FOR CITATION: Bykov I.M., Ermakova G.A., Popov K.A., Popova M.A., Zavgorodnyaya A.G., Ustinova E.S. Effect of combination hepatoprotective therapy with sulfur-containing drugs on oxidative homeostasis in the blood of patients with alcoholic hepatitis: A randomized prospective study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2024;31(6):15–27. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-6-15-27>

FUNDING: The study was funded by grant No. 24-15-20010 from the Russian Science Foundation (<https://rscf.ru/project/24-15-20010/>) and supported by the Kuban Science Foundation within project No. 24-15-20010.

CONFLICT OF INTEREST: One of the authors (Prof. Bykov, Dr. Sci. (Med.)) is an editorial board member of the Kuban Scientific Medical Bulletin. The authors are unaware of any other potential conflict of interest associated with this manuscript.

DATA AVAILABILITY STATEMENT: Data supporting the conclusions made in this study can be obtained from the corresponding author on a reasonable request. The data and statistical methods presented in the article were statistically reviewed by the editor of the journal, a certified biostatistician.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS: The study was approved by the Independent Committee for Ethics (Minutes No. 96 as of January 29, 2021) of the Kuban State Medical University (Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia). All the work described in this article was conducted in compliance with the principles and rules developed and documented in the WMA Declaration of Helsinki (64th General Assembly, Fortaleza, 2013) and Federal Law of the Russian Federation No. 323-FZ as of November 21, 2011. A mandatory inclusion criterion was to obtain voluntary informed consent from the participants in writing.

AUTHOR CONTRIBUTIONS: I.M. Bykov, G.A. Ermakova, K.A. Popov, M.A. Popova, A.G. Zavgorodnyaya, E.S. Ustinova — concept formulation and study design; G.A. Ermakova, M.A. Popova — data collection; I.M. Bykov, K.A. Popov, A.G. Zavgorodnyaya, E.S. Ustinova — analysis and interpretation of the obtained results; G.A. Ermakova, K.A. Popov, M.A. Popova — literature review and statistical analysis, drafting of the manuscript and preparation of its final version; I.M. Bykov, A.G. Zavgorodnyaya, E.S. Ustinova — critical revision of the manuscript for valuable intellectual content. All the authors approved the final version of the manuscript prior to publication, agreeing to be accountable for all aspects of the work, meaning that issues related to the accuracy and integrity of any part of the work are appropriately examined and resolved.

✉ **CORRESPONDING AUTHOR:** Ilya M. Bykov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department for Basic and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. Address: Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia. E-mail: ilya.bh@mail.ru

Received: 12.03.2024 / **Revised:** 10.10.2024 / **Accepted:** 15.11.2024

ВВЕДЕНИЕ

Одним из дискуссионных вопросов современной медицины является обоснование целесообразности и оценка эффективности использования гепатопротекторов в различных клинических ситуациях. Одной из таких ситуаций является алкогольное повреждение паренхимы печени, так как данный орган является ключевой мишенью этилового спирта, где он метаболизируется преимущественно алкогольдегидрогеназой или микросомальной этанолоксилирующей системой гепатоцитов [1, 2]. В качестве лекарственных средств, обладающих способностью защищать и восстанавливать печень после повреждений различного этиопатогенеза, рассматривают широкий перечень веществ, включая ряд тиолсодержащих и тиозфирных соединений. Среди SH-содержащих соединений в качестве потенциальных гепатопротекторов рассматривают N-ацетилцистеин, глутатион и липоевую кислоту, среди тиозфирных производных — метионин и адеозилметионин [3, 4]. В ряде ситуаций анализируют эффективность других серосодержащих соединений: таурин, тиосульфат натрия, тиотриазолин и др. Несмотря на значительные успехи данных препаратов, продемонстрированные в экспериментальных исследованиях на лабораторных животных, результаты рандомизированных клинических исследований не позволяют однозначно судить об их эффективности при поражениях печени. Одним из потенциально перспективных направлений в фармакотерапии является комбинированное использование известных препаратов или даже создание комплексных средств, как, например ремаксол («НТТФ Полисан», Россия) [5].

Имеются отдельные сведения об эффективности использования липоевой кислоты в качестве гепатопротекторного средства. Основным эффектом липоевой кислоты является выраженное антиоксидантное действие за счет наличия двух -SH групп в восстановленном состоянии.

Показано, что липоевая кислота способна ингибировать свободнорадикальные процессы, за счет участия в работе пируватдегидрогеназного комплекса регулировать энергообмен, окисление глюкозы и липидов. В литературе имеются данные по использованию данного препарата при неалкогольной жировой болезни печени, встречаются сведения о применении при хронической алкогольной интоксикации [6, 7]. При этом, по нашим данным, использование липоевой кислоты в эксперименте, несмотря на значительную метаболическую поддержку антиоксидантной системы, сопровождается незначительным снижением выраженности цитолитического синдрома на фоне алкоголизации животных [8]. Скорее всего, не существует прямой связи между антиоксидантным действием и цитопротекторной активностью в отношении клеток печени.

Лучше известны гепатопротекторные свойства адеметионина, который доказал свою эффективность в экспериментальных исследованиях и имеет ряд успешных примеров применения по данным клинических испытаний [9]. Основным эффектом адеметионина является поддержка обезвреживающей функции печени за счет поставки активной формы метионина — донора метильных групп в реакциях детоксикации. Также известно, что синтез адеметионина снижается при хронических заболеваниях печени [10, 11]. Это также обуславливает потенциальную эффективность коррекции введением экзогенного метаболита.

Определенный интерес представляет попытка комбинированной терапии с использованием адеметионина и липоевой кислоты. С учетом разного механизма действия и показанного в эксперименте гепатопротекторного эффекта обоих препаратов можно было бы ожидать потенцирования эффектов друг друга. Это было основной гипотезой проведения исследования и определило цель исследования.

Цель исследования — оценка влияния комбинированного использования адеметионина и липоевой кислоты на цитолитический синдром и состояние окислительного метаболизма в крови больных алкогольным гепатитом.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Исследование выполнено в соответствии с дизайном контролируемого рандомизированного проспективного исследования с участием 30 больных с диагнозом «алкогольная болезнь печени» и 15 здоровых индивидуумов.

Критерии соответствия

Критерии включения

Возраст 20–40 лет; мужской пол; для контрольной группы — отсутствие соматических и психических заболеваний в стадии обострения; для больных — наличие установленного специалистами государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Наркологический диспансер» Министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ НД МЗ КК) диагноза «алкогольная болезнь печени» (алкогольный гепатит); наличие добровольного информированного согласия в письменной форме.

Критерии исключения

Наличие злокачественных новообразований; наличие заболеваний легочной и сердечно-сосудистой системы, инфекционных заболеваний, нервных болезней и нарушений психического статуса; отягощенный аллергологический анамнез, бесконтрольный прием лекарственных препаратов и парафармацевтиков.

Критерии исключения

Добровольный отказ пациента от оказания медицинской помощи или участия в данном исследовании; развитие осложнений, напрямую не связанных с проведением настоящего исследования, в том числе развитие острого респираторного инфекционного заболевания.

Условия проведения исследования

Клиническое исследование выполнено на базе ГБУЗ НД МЗ КК, в стационаре которого больные проходили курс дезинтоксикационно-стабилизационного лечения. Испытуемые лица контрольной группы были набраны из добровольцев, проходящих диспансеризацию на базе Клиники федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России). Лабораторный этап настоящего исследования выполнен на трех базах: клинико-диагностические лаборатории университетской клиники и наркодиспансера, лаборатория кафедры фундаментальной и клинической биохимии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Продолжительность исследования

Клиническое исследование, включая лабораторный этап, выполнено в период с мая 2022 по февраль 2024 года.

Медицинские вмешательства

Все испытуемые лица контрольной группы выступали в качестве доноров биоматериала (крови) для проведения

лабораторного этапа исследования. Результаты исследований контрольной группы, или группы № 1, служили материалом для сравнения значений аналогичных маркеров больных опытной группы. Больные, как указано выше, были рандомизированы в три опытные группы, различающиеся по признаку получаемого гепатопротекторного средства в составе комплексной схемы дезинтоксикационно-стабилизационного курса лечения. Больные группы № 2 получали адеметионин (400 мг в/в ежедневно в составе лекарственного препарата «Гепцифол», «Фармсинтез АО», Россия). Больным группы № 3 вводили липоевую кислоту (600 мг в/в ежедневно в составе лекарственного препарата «Октолипен», Уфимский витаминный завод, Россия). Больные группы № 4 получали комбинированную терапию, включающую введение адеметионина и липоевой кислоты в вышеуказанных дозировках и в составе вышеуказанных лекарственных препаратов. Общая продолжительность наблюдения и курса дезинтоксикационно-стабилизационного лечения составляла 15–18 суток на базе стационара. Сбор биоматериала (кровь) осуществляли двукратно: на этапе поступления больных в стационар — до начала лечения и перед их выпиской.

Исходы исследования

Основной исход исследования

Основным исходом анализа эффективности комбинированного использования серосодержащих гепатопротекторов считали клинически значимое снижение уровня маркеров цитолиза гепатоцитов (АЛТ, АСТ и ЛДГ) на 40% и более относительно исходного значения, полученного на этапе поступления больного в стационар [12]. С учетом косвенного характера вышеперечисленных маркеров цитолитического синдрома в качестве основных исходов исследования рассматривали возможность снижения концентрации билирубина, увеличения концентрации общего белка и человеческого сывороточного альбумина, которые также отражают функциональное состояние печеночной паренхимы. Так как анализ эффективности гепатопротекторной терапии включал использование серосодержащих соединений, обладающих выраженной антиоксидантной активностью, в качестве основного исхода исследования рассматривали нормализацию прооксидантно-антиоксидантного дисбаланса.

Дополнительные исходы исследования

Не предусмотрены.

Методы регистрации исходов

Определение стандартных биохимических показателей в сыворотке крови выполняли с помощью автоматического биохимического анализатора Super Z (Rayto Life And Analytical Sciences Co., Ltd., Китай) и реагентов производства Randox (Великобритания). К таким лабораторным биохимическим показателям относились: аспаргатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ), общий белок (ОБ), человеческий сывороточный альбумин, общий и прямой билирубин.

Для оценки состояния прооксидантно-антиоксидантного баланса в сыворотке крови определяли общую анти-

оксидантную активность (ОАОА) и суммарный уровень сульфгидрильных групп, в эритроцитарной взвеси определяли концентрации восстановленной формы глутатиона и реактивных продуктов тиобарбитуровой кислоты (ТБК-реактивных продуктов).

Для определения железо-восстанавливающей способности (*Ferric Reducing Antioxidant Power*), один из аналогов общей антиоксидантной активности, определяемой химическим колориметрическим способом) инкубировали биожидкость (сыворотку крови) с раствором ионов Fe^{3+} и хромогенным реагентом (2,2'-дипиридил), дающим красный комплекс с ионами Fe^{2+} . Оптическая плотность раствора полученного комплекса дипиридила с двухвалентным железом прямо пропорциональна антиоксидантной активности, которую выражали в мМ раствора аскорбиновой кислоты, принятой в качестве стандартного раствора [13].

Антирадикальную активность, которую также можно рассматривать в качестве одного из вариантов общей антиоксидантной активности, определенной химическим колориметрическим способом, анализировали в тест-системе с окрашенным катионным радикалом АВТS (2,2'-азинобис-(3-этилбензтиозолин-6-сульфоукислоты) диаммониевая соль). Скорость нейтрализации данного радикала и, соответственно, скорость его обесцвечивания или снижения оптической плотности раствора рассматривали в качестве меры антирадикальной активности сыворотки крови, которую также выражали в мМ раствора аскорбиновой кислоты, принятой в качестве стандартного раствора [14].

Содержание тиоловых групп в сыворотке крови, как и глутатиона в эритроцитарной взвеси, было основано на реакции -SH групп с реагентом Элмана, в ходе которой высвобождается окрашенный тионитрофенильный анион, а оптическая плотность раствора прямо пропорциональна концентрации тиоловых групп или тиолсодержащих соединений в биожидкости [15].

Определение концентрации ТБК-реактивных продуктов было основано на хорошо известном свойстве продуктов перекисного окисления липидов, таких как малоновый диальдегид, при высокой температуре реагировать с 2-тиобарбитуровой кислотой с образованием кирпично-красного соединения. Оптическая плотность образуемого раствора при этом прямо пропорциональна концентрации продуктов свободнорадикальных повреждений биомолекул, поэтому данный лабораторный показатель рассматривается в качестве одного из ключевых маркеров окислительного стресса [16].

Рандомизация

Проведение исследования предполагало участие 30 больных алкогольным гепатитом, которые методом простой рандомизации с использованием таблиц случайных чисел были распределены в три группы, которые позже получали разные гепатопротекторные средства в составе комплексного медикаментозного лечения.

Обеспечение анонимности данных

Рандомизация пациентов на группы осуществлялась при непосредственном участии БИМ. Образцы биологического материала, поступающие в лабораторию, были за-

шифрованы с исключением использования персональной информации. Все этапы научно-исследовательской работы осуществлялись без привлечения сторонних исследователей.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Предварительный расчет размера выборки не проводился.

Статистические методы

Для оценки нормальности распределения чисел для числовых выборок значений показателей рассчитывали критерий Шапиро — Уилка, который в большинстве случаев свидетельствовал об отклонении распределения от нормального закона. Это обусловило представление результатов в формате медианы и квартилей ($Me (Q1/Q3)$) и последующее сравнение выборок групп друг с другом с использованием непараметрических критериев. Сравнение нескольких выборок друг с другом было основано на использовании критерия Краскела — Уоллиса, последующее при необходимости попарное сравнение выполняли по критерию Манна — Уитни. Сравнение результатов до и после лечения проводили по критерию Уилкоксона. Статистически значимые различия между значениями показателей групп считали при выполнении условия для уровня значимости $p < 0,05$. Статистическую обработку данных выполняли с помощью программы StatSoft, Inc. (2011) Statistica, version 10.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки (групп) исследования

Принцип формирования выборок и общий дизайн исследования представлены на блок-схеме (рис.). В контрольную группу были включены 15 здоровых мужчин, которые проходили обследование на базе диспансерно-поликлинического отделения в рамках медицинских осмотров. Испытуемые лица группы № 1 выступали в роли доноров крови для проведения лабораторных исследований и формулирования условной нормы биомаркеров. Общая группа больных была сформирована за счет включения больных алкогольной болезнью печени (алкогольный гепатит). В ходе рандомизации больные были распределены на три случайные группы, в которых использовали разные серосодержащие гепатопротекторы в схеме комплексной терапии. Больные группы № 2 ($n = 10$) получали адеметионин, группы № 3 ($n = 10$) — липоевую кислоту, группы № 4 ($n = 10$) — комбинированную гепатопротекторную терапию с использованием адеметионина и липоевой кислоты.

Характеристики выборки (групп) исследования

Все испытуемые лица, включенные в исследование, были представлены мужчинами, сопоставимыми по возрасту. Все испытуемые лица были представлены гражданами Российской Федерации, жителями Краснодарского края, относящимися к европеоидной расе. Одним из критериев включения было соответствие возрасту 20–40 лет. Таким образом, были набраны здоровые добровольцы возрастом 29 (25/32) лет, возраст больных группы № 2

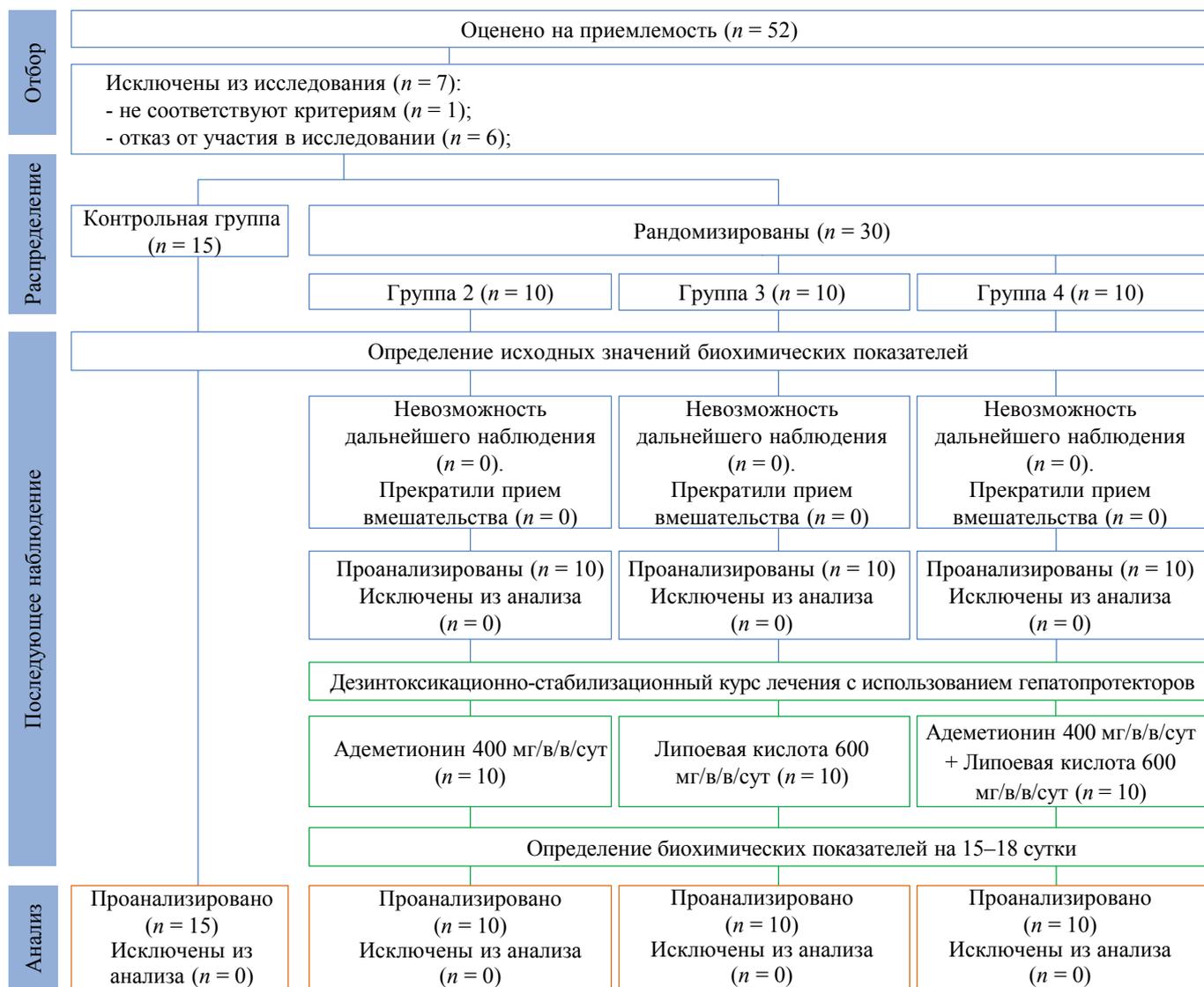


Рис. Блок-схема проведенного исследования

Примечание: блок-схема выполнена авторами (согласно рекомендациям CONSORT). Сокращения: в/в — внутривенно; сут — сутки.

Fig. Block diagram of the conducted study

Note: the block diagram was created by the authors (as per CONSORT recommendations). Abbreviations: v/v — intravenously; cym — per day.

составлял 28 (25/32) лет, группы № 3–30 (27/33) лет, группы № 4–28 (26/33) лет. Статистически значимых различий возраста испытуемых лиц четырех групп не было установлено ($p = 0,74$). Индекс массы тела испытуемых лиц составлял от 20 до 30, что соответствовало значению показателя при нормальной или избыточной массе тела. Статистически значимых различий индекса массы тела испытуемых лиц четырех групп также не было установлено ($p = 0,30$). Ключевыми исходными характеристиками больных для сравнения гепатопротекторной активности были значения активности аминотрансфераз и ГГТ. Данные критерии были выбраны исходя из необходимости набора достаточного количества испытуемых и формирования достаточно гомогенных выборок исследования по уровню цитолитического синдрома. Сравнение активности аминотрансфераз и ГГТ в трех группах больных на исходном

этапе наблюдения показало сопоставимость сформированных выборок ($p = 0,665$ для АЛТ, $p = 0,169$ для АСТ, $p = 0,658$ для ГГТ) (табл. 1).

Основные результаты исследования

Исходные значения активности АЛТ, АСТ и ГГТ у больных 2–4 групп с алкогольным гепатитом были увеличены в 6,7–8,7 раза (табл. 1). Определение активности ферментов — маркеров цитолитиза гепатоцитов показало наличие статистически значимой тенденции к их снижению в динамике лечения алкогольного гепатита. Использование адеметионина в качестве гепатопротекторного средства в составе комплексной схемы купирования нарушений психического состояния и дезинтоксикации позволило снизить активность АЛТ и АСТ в 2,5 и 5,3 раза соответственно. Использование липоевой кислоты в аналогичных условиях у больных алкогольным гепатитом позволило до-

Таблица 1. Медианные значения с квантилями (Me (Q1/Q3)) некоторых показателей в сравниваемых группах больных пациентов до лечения и в группе здоровых индивидуумов

Table 1. Median values of some parameters with quartiles (Me (Q1/Q3)) in the compared groups of patients prior to treatment and in the group of healthy individuals

Показатели	Контрольная группа (n = 15)	Группа 2 (n = 10)	Группа 3 (n = 10)	Группа 4 (n = 10)	Уровень значимости, p
АЛТ, ед/л	22,3 (17,3/25,2)	178,2 (160,8/188,2)*	176,0 (157,8/190,2)*	183,5 (162,3/201,0)*	0,665#
АСТ, ед/л	24,5 (18,0/28,7)	213,7 (182,1/228,5)*	210,1 (183,5/230,0)*	217,8 (181,4/229,5)*	0,169#
ГГТ, ед/л	34,2 (28,6/38,5)	246,1 (215,5/266,4)*	230,2 (211,5/246,3)*	235,7 (214,7/251,2)*	0,658#
ОАОА (FRAP-метод), мМ витамина С	0,55 (0,52/0,60)	0,41 (0,35/0,45)*	0,39 (0,34/0,44)*	0,39 (0,34/0,44)*	0,600#
ОАОА (ABTS-метод), мМ витамина С	0,60 (0,55/0,64)	0,48 (0,43/0,51)*	0,45 (0,41/0,50)*	0,46 (0,43/0,51)*	0,753#
ТБК-реактивные продукты, усл. ед.	0,38 (0,33/0,42)	0,71 (0,63/0,80)*	0,74 (0,67/0,80)*	0,72 (0,68/0,79)*	0,314#

Примечания: * статистически значимые различия при сравнении с показателем группы № 1; # уровень значимости по критерию Краскела — Уоллиса только для групп № 2, 3, 4. Сокращения: АСТ — аспаратаминотрансфераза; АЛТ — аланинаминотрансфераза; ГГТ — гамма-глутамилтрансфераза; ОАОА — общая антиоксидантная активность; FRAP — железо-восстанавливающая способность плазмы крови; ABTS — 2,2'-азино-бис-(3-этилбензотиозолин-6-сульфокислоты) диаммониевая соль (2,2'-azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid)); ТБК — тиобарбитуровая кислота.

Note: * statistically significant differences as compared to the parameter of Group 1; # significance level according to the Kruskal-Wallis test only for Groups 2, 3, and 4. Abbreviations: АСТ — aspartate aminotransferase; АЛТ — alanine aminotransferase; ГГТ — gamma-glutamyltransferase; ОАОА — total antioxidant activity; FRAP — ferric reducing antioxidant power; ABTS — 2,2'-Azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid) diammonium salt; ТБК — thiobarbituric acid.

Таблица 2. Медианные значения с квантилями (Me (Q1/Q3)) таких показателей, как аспаратаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, гамма-глутамилтрансфераза в сравниваемых группах больных пациентов до и после лечения и в группе здоровых индивидуумов

Table 2. Median values with quartiles (Me (Q1/Q3)) of such parameters as aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, and gamma-glutamyltransferase in the compared groups of patients prior to and following treatment and in the group of healthy individuals

Исследуемые группы	Этап наблюдения	Исследуемые показатели		
		АЛТ, ед/л	АСТ, ед/л	ГГТ, ед/л
Контрольная группа (здоровые добровольцы, n = 15)		22,3 (17,3/25,2)	24,5 (18,0/28,7)	34,2 (28,6/38,5)
2 (Адеметионин) n = 10	до лечения	178,2* (160,8/188,2)	213,7* (182,1/228,5)	246,1* (215,5/266,4)
	после лечения	71,0*^ (61,3/77,4)	40,2*^ (35,7/45,1)	150,6*^ (127,4/174,5)
3 (ЛК) n = 10	до лечения	176,0* (157,8/190,2)	210,1* (183,5/230,0)	230,2* (211,5/246,3)
	после лечения	86,2*^ (75,7/101,4)	48,4*^ (43,1/57,4)	152,9*^ (134,5/168,3)
4 (Адеметионин + ЛК) n = 10	до лечения	183,5 * (162,3/201,0)	217,8* (181,4/229,5)	235,7* (214,7/251,2)
	после лечения	41,6*^ (34,2/45,8)	37,5*^ (30,3/42,2)	88,2*^ (58,7/102,5)

Примечания: * статистически значимые различия при сравнении с показателем 1-й группы; ^ статистически значимые различия от исходного значения показателя. Сокращения: АСТ — аспаратаминотрансфераза; АЛТ — аланинаминотрансфераза; ГГТ — гамма-глутамилтрансфераза; ЛК — липоевая кислота.

Notes: * statistically significant differences as compared to the parameter of Group 1; ^ statistically significant differences from the baseline parameter. Abbreviations: АСТ — aspartate aminotransferase; АЛТ — alanine aminotransferase; ГГТ — gamma-glutamyltransferase; ЛК — lipoic acid.

биться снижения активности аминотрансфераз в сыворотке крови в 2,0–4,4 раза относительно исходного значения, полученного на этапе поступления больных в стационар. Активность ГГТ в крови больных 2 и 3 групп снижалась в меньшей степени, достигая величин, превышающих контрольные цифры в 4,5 раза.

Основной гипотезой исследования была возможность получения лучших результатов снижения уровня цитолиза гепатоцитов на фоне комбинированной гепатопротекторной терапии с одновременным использованием адеметионина и липоевой кислоты. В результате проведенных исследований были получены данные, свидетельствующие о возможности снижения активности АЛТ в сыворотке крови больных 4 группы после курса лечения продолжительностью 15–18 дней в 4,5 раза (табл. 2). Активность АСТ после курса комбинированной гепатопротекторной терапии снижалась в 5,9 раза. Активность ГГТ в этих же условиях снижалась в 2,7 раза относительно исходного значения, полученного на этапе поступления больных в стационар наркологического диспансера. Лучшим свидетельством эффективности комбинированной гепатопротекторной терапии были сниженные значения активности ГГТ в крови больных 4 группы в 1,7 раза относительно значений аналогичного лабораторного показателя больных 2 и 3 групп. Таким образом, комбинированная терапия с использованием серосодержащих гепатопротекторов позволила добиться максимально низких значений активности ферментов — маркеров цитолитического синдрома у больных алкогольным гепатитом.

Анализ изменений концентрации общего белка показал поддержание значения данного показателя у больных алкогольным гепатитом в пределах значений, характерных для здоровых индивидуумов (72,6 (68,3/75,5) г/л). Проведение гепатопротекторной терапии по любой из используемых схем не оказывало существенного влияния на данный параметр белкового обмена в сыворотке крови. Определение концентрации человеческого сывороточного альбумина в крови больных алкогольным гепатитом показало сниженные ее значения на 11% относительно контроля. Медианные значения концентрации альбумина в сыворотке крови больных 2–4 групп составляли 38,5 (36,7/41,0) г/л, в контрольной группе значения аналогичного показателя составляли 43,2 (40,4/45,0) г/л. Проведение терапии с использованием серосодержащих препаратов сопровождалось тенденциями к росту сывороточной концентрации альбумина, которая спустя 15–18 суток терапии на базе стационара возвращалась к нормальным значениям, характерным для испытуемых лиц 1-й группы. Белок-синтезирующая функция печени у больных алкогольным гепатитом нарушена, однако сравнительно невысокая степень тяжести заболевания и высокие функциональные резервы и регенеративная способность органа позволяют быстро восполнить дефицит сывороточного альбумина в крови больных. Концентрация общего билирубина в сыворотке крови больных 2–4-й групп на этапе поступления в стационар достигала значений 21,7 (17,5/27,4) мкмоль/л, что превышало значения (8,9 (5,3/13,5) мкмоль/л) соот-

ветствующего маркера группы здоровых индивидуумов в 2,4 раза. Аналогичный характер изменений был выявлен при анализе концентрации прямого билирубина. Содержание конъюгированного билирубина на фоне алкогольного гепатита достигало уровня 7,7 (5,6/8,7) мкмоль/л, что было в 2,9 раза выше значения показателя (2,7 (2,3/3,3) мкмоль/л), характерного для контрольной группы. После проведения терапии концентрация общего билирубина снижалась в равной степени независимо от типа используемого гепатопротектора — до 8,4 (6,2/8,8) мкмоль/л. Концентрация прямого билирубина в этих же условиях составляла 2,9 (2,1/3,3) мкмоль/л, что соответствовало значениям соответствующих показателей контрольной группы. Таким образом, статистически значимых различий динамики изменений концентрации общего белка, альбумина и билирубина в зависимости от используемого серосодержащего гепатопротектора выявлено не было.

Оценка изменений прооксидантно-антиоксидантного баланса включала определение концентрации ТБК-реактивных продуктов, железовосстанавливающей и антирадикальной способности плазмы крови. Исходный дисбаланс окислительного гомеостаза, определенный на момент поступления больных в стационар, характеризовался увеличенным уровнем содержания продуктов перекисных повреждений биомолекул на 87–95% и сниженным значением интегральных маркеров антиоксидантного потенциала на 20–29% (табл. 3). Проведение терапии с использованием серосодержащих препаратов ввиду их антиокислительной способности, что в особенности характерно для липоевой кислоты, сопровождалось тенденциями к нормализации состояния свободнорадикального гомеостаза. Общая антиоксидантная активность плазмы крови, определенная железовосстанавливающим способом на фоне терапии с использованием адеметионина, возрастала на 12%. Суммарная антирадикальная активность плазмы крови больных алкогольным гепатитом после лечения с использованием адеметионина возрастала на 21%. Использование липоевой кислоты для лечения больных 3 и 4-й групп способствовало росту анализируемых маркеров на 52–64% относительно исходного значения. Таким образом, сама липоевая кислота обладала наиболее выраженным антиокислительным эффектом, однако дополнительного усиления действия при сочетании с адеметионином не наблюдалось.

Противоположно антиоксидантной активности в динамике гепатопротекторной терапии снижалось содержание ТБК-реактивных продуктов в эритроцитарной взвеси больных 2–4-й групп. Использование адеметионина или липоевой кислоты характеризовалось снижением данного лабораторного показателя на 21–28%. Комбинированная терапия с одновременным введением адеметионина и липоевой кислоты способствовала снижению рассматриваемого маркера окислительного стресса в крови на 36% (табл. 3).

Определение состояния тиолового звена системы антиоксидантной защиты показало наличие тенденции к снижению концентрации тиолсодержащих компонентов

Таблица 3. Медианные значения с квантилями (Me (Q1/Q3)) таких показателей, как общая антиоксидантная активность (FRAP-метод), общая антиоксидантная активность (ABTS-метод) и ТБК-реактивные продукты, в сравниваемых группах больных пациентов до и после лечения и в группе здоровых индивидуумов
Table 3. Median values with quartiles (Me (Q1/Q3)) of such parameters as total antioxidant activity (FRAP assay), total antioxidant activity (ABTS assay), and TBA reactive substances in the compared groups of patients prior to and following treatment and in the group of healthy individuals

Исследуемые группы	Этап наблюдения	Исследуемые показатели		
		ОАОА (FRAP-метод), мМ витамина С	ОАОА (ABTS-метод), мМ витамина С	ТБК-реактивные продукты, усл. ед.
Контрольная группа (здоровые добровольцы, n = 15)		0,55 (0,52/0,60)	0,60 (0,55/0,64)	0,38 (0,33/0,42)
2 (Адеметионин) n = 10	до лечения	0,41* (0,35/0,45)	0,48* (0,43/0,51)	0,71* (0,63/0,80)
	после лечения	0,46* (0,37/0,49)	0,58^ (0,54/0,63)	0,56*^ (0,50/0,64)
3 (ЛК) n = 10	до лечения	0,39* (0,34/0,44)	0,45* (0,41/0,50)	0,74* (0,67/0,80)
	после лечения	0,63^ (0,56/0,68)	0,74^ (0,67/0,78)	0,53*^ (0,48/0,58)
4 (Адеметионин + ЛК) n = 10	до лечения	0,39* (0,34/0,44)	0,46* (0,43/0,51)	0,72* (0,68/0,79)
	после лечения	0,62^ (0,57/0,69)	0,70^ (0,64/0,75)	0,46*^ (0,41/0,50)

Примечания: * статистически значимые различия при сравнении с показателем 1-й группы; ^ статистически значимые различия от исходного значения показателя. Сокращения: ОАОА — общая антиоксидантная активность; FRAP — железо-восстанавливающая способность плазмы крови; ABTS — 2,2'-азино-бис-(3-этилбензотиозолин-6-сульфоукислоты) диаммониевая соль (2,2'-azino-bis (3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid)); ТБК — тиобарбитуровая кислота; ЛК — липовая кислота.

Notes: * statistically significant differences as compared to the parameter of Group 1; ^ statistically significant differences from the baseline parameter. Abbreviations: ОАОА — total antioxidant capacity; FRAP — ferric reducing antioxidant power; ABTS — 2,2'-azino-bis (3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid) diammonium salt; ТБК — thiobarbituric acid; ЛК — lipoic acid.

в плазме крови и эритроцитах у больных с алкогольным поражением печени (табл. 4). Концентрация белковых SH-групп в крови больных 2–4-й групп до начала терапии была снижена на 23–25%, уровень глутатиона в крови больных этих же групп был снижен на 17–19% относительно значений соответствующих показателей контрольной группы. Терапия с использованием адеметионина сопровождалась достаточно скромным ростом концентрации глутатиона на 12%, а уровень тиоловых групп вовсе не претерпевал статистически значимых изменений. Использование липоевой кислоты обеспечивало несколько лучшие результаты восстановления лабораторных маркеров тиолового гомеостаза: концентрация глутатиона возросла на 17%, а уровень SH-групп в плазме крови — на 18%. Лучшая динамика анализируемых маркеров достигалась при комбинированной гепатопротекторной терапии. В этом случае содержание глутатиона в эритроцитарной взвеси возросло на 25%, а уровень SH-групп — на 33%. Оба показателя в крови больных 4-й группы после 3-недельного курса лечения соответствовали условной норме, характерной для испытуемых лиц контрольной группы (табл. 4). Таким образом, анализ изменений интегральных характеристик прооксидантно-антиоксидантного баланса не позволил выявить преимущества комбинированного использования серосодержащих соединений. Однако более детальный анализ тиолового звена системы антиоксидантной защиты

продемонстрировал лучшие темпы нормализации окислительного гомеостаза при одновременном использовании адеметионина и липоевой кислоты.

Дополнительные результаты исследования

В ходе выполнения исследования не получены.

Нежелательные явления

Нежелательных явлений зарегистрировано не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ограничения исследования

Факторами, потенциально ограничивающими клиническую значимость данных, представленных в исследовании, являются: 1) сравнительно небольшой объем выборок и 2) небольшая длительность наблюдения. Так, ожидаемый эффект действия гепатопротекторных средств обычно сопряжен с использованием их в течение как можно более длительного курса. Однако в нашей работе курс лечения был ограничен пребыванием больных на стационарном лечении в наркологическом диспансере. Пролонгирование наблюдения ограничено потенциально низким уровнем комплаенса между врачом и больными, злоупотребляющими алкоголем. Дополнительным фактором ограничения исследования является отсутствие группы сравнения, представленной больными, не получающими гепатопротекторную или другую дезинтоксикационную

Таблица 4. Медианные значения с квантилями (Me ($Q1/Q3$)) таких показателей, как глутатион и SH-группы, в сравниваемых группах больных пациентов до и после лечения и в группе здоровых индивидуумов

Table 4. Median values with quartiles (Me ($Q1/Q3$)) of such parameters as glutathione and SH groups in the compared groups of patients prior to and following treatment and in the group of healthy individuals

Исследуемые группы	Этап наблюдения	Исследуемые показатели	
		Глутатион, мкмоль/л	SH-группы, 100*е.о.п./г белка
Контрольная группа (здоровые добровольцы, $n = 15$)		2,56 (2,43/2,70)	0,57 (0,54/0,61)
2 (Адеметионин) $n = 10$	до лечения	2,12 (1,95/2,20)*	0,44 (0,41/0,46)*
	после лечения	2,38 (2,21/2,47)*^	0,47 (0,44/0,50)*
3 (ЛК) $n = 10$	до лечения	2,08 (1,90/2,16)*	0,44 (0,41/0,47)*
	после лечения	2,44 (2,35/2,53)^	0,52 (0,49/0,53)*^
4 (Адеметионин + ЛК) $n = 10$	до лечения	2,08 (1,94/2,18)*	0,43 (0,41/0,46)*
	после лечения	2,60 (2,46/2,65)^	0,57 (0,53/0,59)^

Примечания: * статистически значимые различия при сравнении с показателем 1-й группы; ^ статистически значимые различия от исходного значения показателя. Сокращение: ЛК — липоевая кислота.

Notes: * statistically significant differences as compared to the parameter of Group 1; ^ statistically significant differences from the baseline parameter. Abbreviation: ЛК — lipoic acid.

терапии. Однако формирование такой группы не соответствует современному законодательству о стандартах оказания медицинской помощи в РФ.

Обобщаемость/экстраполяция

Результаты настоящего исследования могут распространяться и на другие клинические и экспериментальные условия. С учетом схожих патобиохимических процессов при поражении печеночной паренхимы комбинированное использование серосодержащих гепатопротекторов (адеметионина и липоевой кислоты) может эффективно снижать выраженность цитолитического синдрома при поражении печени вследствие действия разных этиопатогенетических факторов. В частности, аналогичные позитивные эффекты терапии могут наблюдаться при других формах токсического и вирусного гепатита, ишемического повреждения печени.

Резюме основного результата исследования

Комбинированная терапия с использованием серосодержащих гепатопротекторов позволила добиться максимально низких значений активности ферментов — маркеров цитолитического синдрома у больных алкогольным гепатитом.

Обсуждение основного результата исследования

Оценка гепатопротективной эффективности серосодержащих препаратов была основана на анализе динамики изменений уровня маркера цитолиза гепатоцитов, так как в клинико-лабораторной практике это наиболее простые, но достаточно точные показатели поражения паренхимы печени. Определение активности аминотрансфераз и ГГТ на фоне отдельного использования адеметионина или липоевой кислоты наметило тенденцию к снижению выраженности цитолитического синдрома, однако не до контрольного уровня и в условиях отсутствия контроля плацебо сложно судить о наличии истинного гепатопротекторного действия. В данном случае ключевым фактором восстановления структуры и функции

печени может быть прекращение употребления алкоголя в условиях стационарного лечения, а также инфузионная дезинтоксикация с вливанием большого объема жидкости. Тем не менее в настоящей работе были получены данные, свидетельствующие о возможности усиления цитопротекторного эффекта используемых препаратов за счет их комбинированного введения. Применение адеметионина совместно с липоевой кислотой позволило добиться более низких значений активности АЛТ, АСТ и ГГТ в плазме крови больных 4 группы, чем при изолированном применении серосодержащих препаратов. Так, активность АЛТ и ГГТ в плазме крови больных 4-й группы после лечения была в 1,7–2,1 раза ниже значения соответствующих маркеров больных 2-й и 3-й групп на аналогичном этапе наблюдения. Такие результаты свидетельствуют о наличии синергетического эффекта при комбинированном использовании адеметионина и липоевой кислоты и являются обоснованием целесообразности применения этих гепатопротекторов в составе комплексного лечения больных алкогольным гепатитом.

Изменение баланса прооксидантно-антиоксидантной системы свидетельствует о развитии окислительного стресса у больных с алкогольным поражением печени. Обычно анализ состояния окислительного гомеостаза представляет собой нетривиальную задачу ввиду сложной многоуровневой организации системы неспецифической резистентности. Несколько упростить эту задачу для решения задач клинико-лабораторной практики можно, редуцировав весь спектр маркеров до общей антиоксидантной активности и одного из показателей, характеризующих накопление продуктов свободнорадикальных повреждений биомолекул. Сравнение полученных нами данных с результатами других авторов, полученных в условиях изучения других нозологических форм [17, 18], позволяет сделать предположение о низкой интенсивности окислительного стресса. В то же время правильность полученных данных подтвер-

ждается сопоставимыми значениями маркеров окислительного стресса, которые получены у больных алкоголизмом другими авторами [19, 20]. Несмотря на сравнительно небольшую степень снижения антиоксидантной активности и увеличения содержания ТБК-реактивных продуктов в крови больных групп № 2–4 проведение 3-недельного курса терапии с использованием адеметионина не позволило достичь полноценной нормализации состояния окислительного гомеостаза. В то же время введение липоевой кислоты оказывало более выраженное антиоксидантное действие, которое сопровождалось значительным ростом железовосстанавливающей и антирадикальной активности плазмы крови до уровня, превышающего контрольные значения. Комбинированное использование адеметионина и липоевой кислоты характеризовалось аналогичными тенденциями нормализации дисбаланса прооксидантно-антиоксидантной системы, что в целом было ожидаемо с учетом свойств данного витаминopodobного соединения. Липоевая кислота за счет наличия двух SH-групп в восстановленной форме проявляет сильные антиоксидантные свойства. Терапевтическая эффективность данного тиолсодержащего препарата относительно низкая из-за особенностей его фармакокинетического профиля: короткий период полураспада и низкая биодоступность (около 30%), что обусловлено деградацией в печени, плохой растворимостью, а также распадом в пищеварительном тракте [21]. Тем не менее пути повышения терапевтической эффективности связаны с использованием различных инновационных форм или парентеральным применением, которое было использовано в нашей работе.

Высокая антиоксидантная активность липоевой кислоты, опосредованная SH-группами, также подтверждена изменениями тиолового гомеостаза в крови больных 3-й и 4-й групп. При этом в данном случае прослеживается связь комбинированной гепатопротекторной терапии с увеличением концентрации глутатиона в эритроцитах и белковых сульфгидрильных групп в плазме крови. Вероятно, что самостоятельное использование средств антиоксидантной направленности действия недостаточно для реализации цитопротективного эффекта в услови-

ях токсического поражения паренхимы печени, однако за счет комбинации с адеметионином можно добиться синергетического эффекта.

Интересные данные описаны в работе [22], в которой показано, что альфа-липоевая кислота вызывает повышение уровня S-аденозилгомоцистеина и истощает уровень S-аденозилметионина. Введение экзогенного адеметионина на этом фоне может быть одним из механизмов усиления сочетанного действия препаратов, хотя данные, представленные авторами этой статьи, были получены при введении дозировки липоевой кислоты, превышающей в 4–10 раз терапевтическую концентрацию для человека. Другой основой синергетического эффекта комбинированного использования липоевой кислоты и адеметионина являются разные молекулярные мишени препаратов. Если адеметионин поддерживает детоксикационную функцию печени, поставляя активную форму метионина — донора метильных групп, то липоевая кислота — кофермент пируватдегидрогеназного комплекса, обеспечивающего переход от анаэробных к аэробным энергетическими процессам, и мощный антиоксидант.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенных исследований было показано синергетическое защитное действие адеметионина и липоевой кислоты при алкогольном гепатите. Комбинированная терапия с использованием двух серосодержащих гепатопротекторов после 3-недельного курса лечения позволила добиться значений активности АЛТ и ГГТ в плазме крови в 1,7–2,1 раза ниже значения соответствующих маркеров групп больных, получавших только один из препаратов. Механизмом такого эффекта совместного использования адеметионина и липоевой кислоты может быть влияние на разные звенья неспецифической резистентности, в частности на антиоксидантную систему и функциональную систему детоксикации. Это подтверждено лучшими темпами нормализации показателей метаболизма тиолсодержащих антиоксидантов (глутатион и SH-группы), которые в этих условиях, в отличие от монотерапии, возматили до уровня нормальных значений, характерных для здоровых индивидуумов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Lai W, Zhang J, Sun J, Min T, Bai Y, He J, Cao H, Che Q, Guo J, Su Z. Oxidative stress in alcoholic liver disease, focusing on proteins, nucleic acids, and lipids: A review. *Int J Biol Macromol*. 2024;278(Pt 3):134809. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.134809>
- Chen P, Yao L, Yuan M, Wang Z, Zhang Q, Jiang Y, Li L. Mitochondrial dysfunction: A promising therapeutic target for liver diseases. *Genes Dis*. 2023;11(3):101115. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2023.101115>
- Bhilare NV, Dhaneshwar SS, Mahadik KR, Dasgupta A. Co-drug of isoniazid and sulfur containing antioxidant for attenuation of hepatotoxicity and treatment of tuberculosis. *Drug Chem Toxicol*. 2022;45(2):850–860. <https://doi.org/10.1080/01480545.2020.1778021>
- Yudhistira B, Punthi F, Lin JA, Sulaimana AS, Chang CK, Hsieh CW. S-Allyl cysteine in garlic (*Allium sativum*): Formation, biofunction, and resistance to food processing for value-added product development. *Compr Rev Food Sci Food Saf*. 2022;21(3):2665–2687. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12937>
- Ильченко Л.Ю., Парфенов С.А., Тумаев И.Е. Клинико-экономическая эффективность препарата Ремаксол в лечении алкогольного гепатита в реальной практике. *Архивъ внутренней медицины*. 2024;14(1):23–29. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2024-14-1-23-29>
- Ильченко Л.Ю., Парфенов С.А., Тумаев И.Е. Real-World Clinical and Economic Efficacy of Succinate-Based Therapy with Remaxol of Alcohol Hepatitis. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2024;14(1):23–29 (In Russ.). <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2024-14-1-23-29>
- Solmonson A, DeBerardinis RJ. Lipoic acid metabolism and mitochondrial redox regulation. *J Biol Chem*. 2018;293(20):7522–7530. <https://doi.org/10.1074/jbc.TM117.000259>
- Shen C, Chen X, Cao Y, Du Y, Xu X, Wu Q, Lin L, Qin Y, Meng R, Gan L, Zhang J. Alpha-lipoic Acid Protects Against Chronic Alcohol Consumption-induced Cardiac Damage by the Aldehyde Dehydrogenase 2-associated PINK/Parkin Pathway. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2023;82(5):407–418. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000001480>
- Быков И.М., Бербериди Х.П., Попов К.А., Ермакова Г.А., Цымбалюк И.Ю., Есауленко Е.Е., Денисова Я.Е., Азимов Э.А. Сравнение эффективности различных серосодержащих гепатопротекторов в коррекции хронической алкогольной интоксикации в эксперименте. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2019;14(3):523–527. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14129>

- Bykov IM, Berberidi HP, Popov KA, Ermakova GA, Tsybalyuk IYu, Esaulenko EE, Denisova YaE, Azimov EA. Comparison of the effectiveness of various sulphur-containing hepatoprotectors against chronic alcoholization. *Medical News of North Caucasus*. 2019;14(3):523–527. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14129>
9. Nouredin M, Sander-Struckmeier S, Mato JM. Early treatment efficacy of S-adenosylmethionine in patients with intrahepatic cholestasis: A systematic review. *World J Hepatol*. 2020;12(2):46–63. <https://doi.org/10.4254/wjh.v12.i2.46>
 10. Testino G, Leone S, Fagoonee S, Pellicano R. The role of adenosylmethionine in alcoholic liver disease and intrahepatic cholestasis. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2018;64(3):187–189. <https://doi.org/10.23736/S1121-421X.18.02484-4>
 11. Osna NA, Rasineni K, Ganesan M, Donohue TM Jr, Kharbanda KK. Pathogenesis of Alcohol-Associated Liver Disease. *J Clin Exp Hepatol*. 2022;12(6):1492–1513. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2022.05.004>
 12. Стельмах В.В., Коваленко А.Л., Попова В.Б., Успенский Ю.П., Морозов В.Г., Беликова Т.Н., Рафальский В.В., Антонова Е.А. Результаты мультицентрового открытого сравнительного рандомизированного исследования III фазы REM-Chol-III-16 у пациентов с синдромом внутрипеченочного холестаза при хронических диффузных заболеваниях печени. *Терапевтический архив*. 2021;93(12):1470–1476. <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.12.201266>
 - Stel'makh VV, Kovalenko AL, Popova VB, Uspenskiy YP, Morozov VG, Belikova TN, Rafalskiy VV, Antonova EA. The results of phase III multicenter open randomized controlled study REM-Chol-III-16 in patients with intrahepatic cholestasis syndrome caused by chronic diffuse liver diseases. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2021;93(12):1470–1476 (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.12.201266>
 13. Gulcin İ. Antioxidants and antioxidant methods: an updated overview. *Arch Toxicol*. 2020;94(3):651–715. <https://doi.org/10.1007/s00204-020-02689-3>
 14. Rumpf J, Burger R, Schulze M. Statistical evaluation of DPPH, ABTS, FRAP, and Folin-Ciocalteu assays to assess the antioxidant capacity of lignins. *Int J Biol Macromol*. 2023;233:123470. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.123470>
 15. Karbasi S, Mohamadian M, Naseri M, Yahya Hanafi-Bojd M, Khorasanchi Z, Morovatdar N, Zarban A, Bahrami A, Ferns GA. The association of maternal food quality score (FQS) with breast milk nutrient content and antioxidant content of infant urine: a cross-sectional study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2023;23(1):126. <https://doi.org/10.1186/s12884-023-05400-3>
 16. Aguilar Diaz De Leon J, Borges CR. Evaluation of Oxidative Stress in Biological Samples Using the Thiobarbituric Acid Reactive Substances Assay. *J Vis Exp*. 2020;(159):10.3791/61122. <https://doi.org/10.3791/61122>
 17. Bhatti JS, Sehrawat A, Mishra J, Sidhu IS, Navik U, Khullar N, Kumar S, Bhatti GK, Reddy PH. Oxidative stress in the pathophysiology of type 2 diabetes and related complications: Current therapeutics strategies and future perspectives. *Free Radic Biol Med*. 2022;184:114–134. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2022.03.019>
 18. S S, Hegde SV, Agarwal SV, Ns D, Pillai A, Shah SN, S R. Biomarkers of Oxidative Stress and Their Clinical Relevance in Type 2 Diabetes Mellitus Patients: A Systematic Review. *Cureus*. 2024;16(8):e66570. <https://doi.org/10.7759/cureus.66570>
 19. Ветлугина Т.П., Прокопьева В.Д., Плотников Е.В., Ярыгина Е.Г., Лебедева В.Ф., Бохан НА. Повреждение эритроцитов и макромолекул плазмы крови у больных алкоголизмом и мембранопротекторный эффект солей лития. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2021;65(2):22–29. <https://doi.org/10-25557/0031-2991-2021-02-22-29>
 - Vetlugina TP, Prokopyeva VD, Plotnikov EV, Yarygina EG, Lebedeva VF, Bokhan NA. Damage of erythrocytes and blood plasma macromolecules in patients with alcoholism and membrane-protective effect of lithium salts. *Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal*. 2021;65(2):22–29 (In Russ.). <https://doi.org/10-25557/0031-2991-2021-02-22-29>
 20. Быков И.М., Попов К.А., Любченко Д.А., Попова М.А., Сафронова Е.Е., Сторожук А.П., Федотова Е.Е. Изменение содержания белковых маркеров поражения нервной ткани у больных с синдромом зависимости от психоактивных веществ. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2021;16(3):277–280. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16065>
 - Bykov IM, Popov KA, Lubchenko DA, Popova MA, Safronova EE, Storozhuk AP, Fedotova EE. Changes in the content of protein markers referring to the nervous tissue damage in patients with psychoactive substance dependence syndrome. *Medical News of North Caucasus*. 2021;16(3): 277–280 (In Russ.). <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16065>
 21. Salehi B, Berkay Yılmaz Y, Antika G, Boyunegmez Tumer T, Fawzi Mahomoodally M, Lobine D, Akram M, Riaz M, Capanoglu E, Sharopov F, Martins N, Cho WC, Sharifi-Rad J. Insights on the Use of α -Lipoic Acid for Therapeutic Purposes. *Biomolecules*. 2019;9(8):356. <https://doi.org/10.3390/biom9080356>
 22. Stabler SP, Sekhar J, Allen RH, O'Neill HC, White CW. Alpha-lipoic acid induces elevated S-adenosylhomocysteine and depletes S-adenosylmethionine. *Free Radic Biol Med*. 2009;47(8):1147–1153. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2009.07.019>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Быков Илья Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фундаментальной и клинической биохимии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-1787-0040>

Ермакова Галина Алексеевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры психиатрии № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-6473-3594>

Попов Константин Андреевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фундаментальной и клинической биохимии кафедры фундаментальной и клинической биохимии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-3649-1361>

Попова Муля Андреевна — врач — психиатр-нарколог диспансерно-поликлинического отделения № 1 государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Наркологический диспансер» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

<https://orcid.org/0000-0001-8206-6043>

Завгородняя Анна Германовна — ассистент кафедры фундаментальной и клинической биохимии кафедры фундаментальной и клинической биохимии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-3276-9733>

Устинова Екатерина Сергеевна — ассистент кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-1916-2897>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Iliya M. Bykov✉ — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department for Basic and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-1787-0040>

Galina A. Ermakova — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department for Psychiatry № 2, Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-6473-3594>

Konstantin A. Popov — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department for Basic and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation.
<https://orcid.org/0000-0002-3649-1361>

Munya A. Popova — addiction psychiatrist, Outpatient Dispensary No. 1, Drug Abuse Clinic, Krasnodar Krai Ministry of Health.
<https://orcid.org/0000-0001-8206-6043>

Anna G. Zavgorodnyaya — Teaching Assistant, Department for Basic and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-3276-9733>

Ekaterina S. Ustinova — Teaching Assistant, Department of Clinical Immunology, Allergology, and Laboratory Diagnostics, Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation.
<https://orcid.org/0000-0003-1916-2897>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author