

doi : 10.52485/19986173_2023_3_45

УДК [616.36-003.8+616.523]-07:612.017.1

Перфильева М.Ю., Соцкая Я.А.

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЛУТАТИОНА У БОЛЬНЫХ С ДИФфуЗНЫМИ ПОРАЖЕНИЯМИ ПЕЧЕНИ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИЕЙ НА ФОНЕ ВТОРИЧНОГО ИММУНОДЕФИЦИТНОГО СОСТОЯНИЯ

Государственное учреждение Луганской народной республики «Луганский государственный медицинский университет имени святителя Луки». Россия, 91045, г. Луганск, ЛНР, ул. 50 лет обороны Луганска, 1г

Цель: изучить состояние системы глутатиона у пациентов с диффузными поражениями печени в сочетании с хронической герпетической инфекцией на фоне вторичного иммунодефицитного состояния.

Материалы и методы. Обследовано 47 больных диффузными поражениями печени (ДПП), в сочетании с хронической герпетической инфекцией (ХГИ) на фоне вторичного иммунодефицитного состояния (ВИДС). Из исследования исключались больные с наличием маркеров вируса гепатита С (HCV) и В (HBV) в крови, после обследования с помощью иммуноферментного анализа (ИФА), а также пациенты алкогольными и аутоиммунными гепатитами. Всем пациентам назначали биохимическое исследование крови. С помощью устройства ПЭФ-3 определялась также активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и ее изоферментного спектра методом электрофореза в агаровом геле. У всех обследованных больных дополнительно исследовали содержание восстановленного глутатиона, основанное на том, что глутатион реагирует с избытком алоксана.

Результаты. Полученные данные свидетельствуют о существенном снижении активности ферментов системы глутатиона у больных диффузными поражениями печени, в сочетании с хронической герпетической инфекцией на фоне ВИДС, которая вследствие этого становится неспособной полностью противостоять повреждающему действию, накапливающимся в крови больных излишних продуктов липопероксидации. Наблюдалась определенная положительная динамика изученных биохимических показателей после завершения лечения сочетанной патологии гепатобилиарной системы (ГБС) и ХГИ общепринятыми методами, но полного восстановления состояния системы глутатиона к норме не произошло.

Заключение. При применении общепринятой терапии для лечения больных диффузными поражениями печени, в сочетании с хронической герпетической инфекцией на фоне ВИДС наблюдается положительная динамика со стороны биохимических показателей, но состояние системы глутатиона полностью не восстанавливается и не достигает показателей нормы.

Ключевые слова: система глутатиона, диффузные поражения печени (ДПП), вторичное иммунодефицитное состояние (ВИДС), хроническая герпетическая инфекция (ХГИ).

Perfilyeva M.Yu., Sotskaya Y.A.

THE STATE OF THE GLUTATHIONE SYSTEM IN PATIENTS WITH DIFFUSE LIVER LESIONS IN COMBINATION WITH CHRONIC HERPETIC INFECTION ON THE BACKGROUND OF A SECONDARY IMMUNODEFICIENCY CONDITION

State establishment of Lugansk people's republic Saint Luka Lugansk state medical university, 1g 50 years of Defense of Lugansk str., Lugansk, LPR, Russia, 91045

Aim: to study the state of the glutathione system in patients with diffuse liver lesions in combination with chronic herpes infection on the background of a secondary immunodeficiency condition.

Methods. 47 patients with diffuse liver lesions (DLL), combined with chronic herpetic infection (GI) on the background of secondary immunodeficiency (VIDS) were examined. The study excluded patients with the presence of markers of hepatitis C virus (HCV) and HBV in the blood, after examination by enzyme immunoassay (ELISA), as well as patients with alcoholic and autoimmune hepatitis. All patients were prescribed a biochemical blood test. Using the PEF-3 device, the activity of lactate dehydrogenase (LD) and its isoenzyme spectrum was also determined by electrophoresis in agar gel. In all examined patients, the content of reduced glutathione was additionally investigated, based on the fact that glutathione reacts with an excess of aloxane.

Results. *The data obtained indicate a significant decrease in the activity of enzymes of the glutathione system in patients with diffuse liver lesions, combined with chronic herpetic infection against the background of VIDS, which consequently becomes unable to fully resist the damaging effect of excessive lipoperoxidation products accumulating in the blood of patients. There was a certain positive dynamics of the studied biochemical parameters after the completion of treatment of the combined pathology of the hepatobiliary system (GBS) and CGI by conventional methods, but there was no complete restoration of the glutathione system to normal.*

Conclusions. *When using conventional therapy for the treatment of patients with diffuse liver lesions, combined with chronic herpetic infection against the background of VIDS, positive dynamics is observed on the part of biochemical parameters, but the state of the glutathione system is not fully restored and does not reach the norm.*

Keywords: *glutathione system, diffuse liver lesions (DLL), secondary immunodeficiency condition (VIDS), chronic herpetic infection (CHI).*

На сегодняшний день мы видим, что в клинике внутренних болезней характерно превалирование сочетанной патологии, которая одновременно охватывает две или более функциональные системы организма. При этом отмечается так называемый «синдром взаимного отягощения», когда обострение хронического патологического процесса в одном органе или системе закономерно вызывает усиление проявлений также другого (коморбидного) заболевания. Типичным примером является поражение печени в сочетании с вирусной инфекцией на фоне вторичных иммунодефицитных состояний (ВИДС) [1, 2]. Известным фактом является то, что наличие диффузных поражений печени (ДПП), в частности, хронических гепатитов, как правило, сочетается с наличием воспалительных процессов в желчном пузыре, преимущественно в виде хронического некалькулезного холецистита (ХНХ) [3,4]. ВОЗ регистрирует увеличение числа больных разнообразной хронической патологией гепатобилиарной системы в мире, что превышает 2 млрд. человек [5]. В России за последние 10 лет распространенность хронических гепатитов увеличилась минимум в 2,5 раза. Состояние иммунной системы клеточного и гуморального иммунитета при поражении печени коррелируют с биохимическими процессами. Наличие хронической персистирующей ВЭБ инфекции способствует развитию вторичного иммунодефицитного состояния (ВИДС), что в свою очередь приводит к развитию воспалительных процессов в печени и желчевыводящих путях [6,7].

Безусловно, загрязнение окружающей среды токсическими агентами (ксенобиотиками), наличие тяжелой металлургии, химической промышленности обуславливают высокую заболеваемость хроническими токсическими гепатитами (ХТГ) в Луганской Народной Республике (ЛНР) [8, 9]. Очень часто персистирующие вирусные (герпетические) инфекции (ПВИ) присоединяются к течению хронической патологии гепатобилиарной системы (ГБС), что приводит к развитию ВИДС [10, 11]. Развитие такой сочетанной патологии у обследованных больных отрицательно влияет на общее состояние ГБС и требует особых подходов к лечению с учетом основных патогенетических цепочек сочетанного заболевания [12].

В результате детального анализа патогенеза поражений печени установлено, что существенную роль в развитии и прогрессировании хронических заболеваний ГБС играют патологические изменения в виде активации процессов окисления липидов (ПОЛ) [13]. Решающая роль в предотвращении реализации повреждающего действия свободных радикалов и перекисных соединений принадлежит сложной многокомпонентной системе антиоксидантной защиты (АОЗ), которая контролирует уровень этих продуктов и способствует уменьшению чрезмерного уровня липопероксидации [14]. Ферментативная редокс-система глутатиона занимает при этом одно из главных мест в регуляции антиоксидантной защиты в клетках, в том числе гепатоцитах, благодаря внутриклеточному обеспечению детоксикации перекисей, органических гидроперекисей, инактивации свободных радикалов [15,16].

Известно, что глутатионовая противоперекисная система играет ведущую роль в обеспечении жизнедеятельности печеночных клеток, и в ее состав входят восстановленный глутатион (ВГ) и ферменты, обеспечивающие регенерацию ВГ из окисленной формы глутатиона (ОГ), а именно глутатионпероксидаза (ГП), глутатионредуктаза (ГР) и глутатионтрансфераза (ГТ) [17, 18].

Изучение состояния системы глутатиона, при диффузном поражении печени, в частности ХТГ, у больных с хронической герпетической инфекцией на фоне ВИДС может иметь не только научно-теоретическое, но и практическое значение, в связи с этим считаем целесообразным изучение показателей системы глутатиона у больных с ДПП, в сочетании с ХГИ на фоне ВИДС под влиянием общепринятого лечения с целью обоснования основных направлений поиска в будущем лечебных методов для устранения выявленных нарушений, и в конечном результате повышения эффективности проведенного лечения сочетанной патологии [19].

Цель: изучить у больных с диффузными поражениями печени в сочетании с хронической герпетической инфекцией на фоне вторичного иммунодефицитного состояния состояние системы глутатиона.

Материалы и методы. Для реализации цели исследования нами было обследовано 47 больных диффузными поражениями печени, сочетанными с хронической герпетической инфекцией на фоне ВИДС. Пациенты были рандомизированы по возрасту, полу, длительности болезни, частоте рецидивов. Все больные были возрасте от 19 до 39 лет, мужчин было – 22 (46,8%) и женщин – 25 (53,2%). Все пациенты были разделены на подгруппы в зависимости от длительности заболевания: до 3х лет; до 5-ти лет; от 7 до 10-ти лет. Герпетические высыпания беспокоили пациентов от 3-4 до 5-7 раз в год, а некоторых и больше – до 10, что ухудшало качество их жизни, а также не имело эстетического вида. Больные предъявляли жалобы на общие симптомы интоксикации (повышение температуры тела, головную боль, недомогание), на зуд, жжение, болезненные высыпания в области локализации патологических элементов (красная кайма губ, кожа лица), возникающие при каждом эпизоде заболевания. Диагноз устанавливался экспертным путем с учетом данных анамнеза, результатов клинического и лабораторного (биохимического) обследования, которое характеризовало функциональное состояние печени, а также данных сонографического исследования органов брюшной полости. У 90% пациентов было наличие противогерпетических IgM, которые свидетельствует об остроте инфекционного процесса (первичная инфекция, реинфекция, реактивация). Специфические IgG являются антителами вторичного иммунного ответа. Они выявляются во второй половине инфекционного процесса при первичном заражении, при латентных инфекциях, при персистенции и реактивации. Для постановки диагноза ВПГ 1, 2 типа использовали ПЦР, исследуя материал из жидкости пузырьков. Для исключения вирусной этиологии поражения печени все больные были обследованы с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) крови на наличие маркеров вируса гепатита С (HCV) и В (HBV), результаты которого затем подтверждались методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) [20, 21]. При обнаружении маркеров вируса гепатита С и В такие пациенты исключались из исследования. Исключались также пациенты с аутоиммунными и алкогольными гепатитами. Всем пациентам проводилось обследование на ВЭБ, ЦМВ и герпетическую инфекцию, обусловленную вирусом герпеса 6 типа. Исследование проводили с помощью ИФА, определяя в крови в значительном количестве IgG и в небольшой концентрации IgM., что свидетельствовало о персистенции данных вирусов в макроорганизме.

Объем биохимического обследования включал определение общего билирубина и его фракций (свободной и связанной), активности аминотрансфераз (АЛТ, АСТ) с вычетом коэффициента де Ритиса (АСТ/АЛТ), экскреторных ферментов (щелочной фосфатазы – ЩФ и гаммаглутамилтранспептидазы – ГГТП), показателей осадочных реакций (сулемовой, тимоловой), уровня холестерина и β -липопротеидов, общего белка и белковых фракций, сахара крови, протромбинового индекса унифицированными методами [22]. Определялась также активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и ее изоферментного спектра методом электрофореза в агаровом геле с помощью устройства ПЭФ-3. Дополнительно у всех обследованных больных, учитывая что глутатион реагирует с избытком алоксана, исследовали содержание восстановленного глутатиона. В результате такой реакции образуется соединение, которое имеет максимум поглощения при длине волны 305 Нм. Условно такое вещество называется "алоксан-305". Количество образованного комплекса "алоксан-305" прямо пропорционально содержанию G-SH в пробе. Для определения количества G-SH в исследуемой пробе использовалась калибровочная кривая, построенная со стандартным раствором G-SH. Полученную концентрацию G-SH выражали в мг/мл взвеси эритроцитов. Активность ферментов: глутатионпероксидазы (ГП), глутатионредуктазы (ГР)

и глутатионтрансферазы (ГТ) изучали по методам [23]. Лечение проводили согласно существующим клиническим рекомендациям [24]: диета – стол № 5, валацикловир по 500 мг 2 раза в сутки 14 дней подряд; мильгамма композитум (тиамина гидрохлорид (вит. В1), пиридоксина гидрохлорид (вит. В6), цианокобаламин (вит. В12) (ТПЦ), ТПЦ начинали с инъекционной формы, вводили глубоко внутримышечно по 2 мл ежедневно в течение 7 дней, в дальнейшем переходили на более редкие инъекции (2-3 раза в неделю в течение 2-3 недель), при необходимости продолжали терапию таблетированными формами 1 раз в сутки, таблетку следует запивать большим количеством жидкости, курс лечения – до 28 дней; никотин по 1 табл. 3 раза в сутки после еды в течение 3 суток; аскорбиновая кислота по 500 мг 1 раз в сутки в течение 14 дней в первой половине дня; токоферола ацетат по 100 мг внутрь дважды в день в течение 14 дней; гептрал (адemetионин (АМ)). АМ вводят в дозе от 400 мг/сут до 800 мг/сут (1-2 флакона/сут) в течение 2 недель, таблеток в дозе 800-1600 мг/сут на протяжении 2-4 недель, фитосбора (цветки ромашки; ноготков лекарственных; трава тысячелистника обыкновенного; плоды шиповника; корень солодки голой).

Статистическую обработку данных проводили с использованием программного обеспечения Statistica 10.0, Microsoft Excel 2010. Соответствие анализируемых параметров закону нормального распределения оценивали по значениям W-критерия Шапиро-Уилка. Так как распределение соответствовало закону нормального распределения, данные представлены в виде среднего и стандартной ошибки. Оценку статистической значимости различий показателей в сравниваемых группах проводили с использованием параметрических критериев для независимых и связанных групп. Величину уровня значимости p принимали равной 0,05.

Полученные результаты и их обсуждение. В результате проведенных исследований установлено, что уровень восстановленного глутатиона, который поддерживает высокую активность тиолсодержащих ферментов и оказывает стабилизирующее влияние на содержание высокореактивных SH-групп в мембранах эритроцитов, у больных ДПП, в сочетании с ХГИ на фоне ВИДС, был снижен в среднем в 1,7 раза и составлял $0,58 \pm 0,03$ ммоль/л (при норме $1,0 \pm 0,07$ ммоль/л, $p < 0,05$), тогда как концентрация ОГ была выше нормы в среднем в 3,2 раза и составляла $0,51 \pm 0,04$ ммоль/л (при норме $0,16 \pm 0,02$ ммоль/л, $p < 0,01$).

Таблица 1.

Показатели системы глутатиона у больных ДПП, в сочетании ХГИ на фоне ВИДС в динамике общепринятого лечения ($M \pm m$)

Показатели	Норма	До начала лечения	По завершению лечения
ВГ, ммоль / л	$1,0 \pm 0,07$	$0,58 \pm 0,03^*$	$0,66 \pm 0,04^*$
ОГ, ммоль / л	$0,16 \pm 0,02$	$0,51 \pm 0,04^{**}$	$0,34 \pm 0,03^*$
ВГ/ОГ	$6,25 \pm 0,03$	$1,14 \pm 0,05^{***}$	$1,94 \pm 0,04^{***}$

Примечания: в таблице 1-2 вероятность разницы показателей относительно нормы * – при $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$.

Коэффициент соотношения ВГ/ОГ в результате составил $1,14 \pm 0,05$, что в среднем в 5,5 раз ниже показателя нормы (норма $6,25 \pm 0,03$; $p < 0,001$). Следовательно, установлено, что имеет место дисбаланс в системе глутатиона, у больных с данной сочетанной патологией ГБС и ХГИ на фоне ВИДС, связанный с увеличением потребления восстановленного глутатиона при нейтрализации свободных радикалов, которые образуются в результате активации процессов липопероксидации.

У больных с ДПП в сочетании с ХГИ на фоне ВИДС при исследовании активности ферментов системы глутатиона выявлено, что снижение концентрации восстановленного глутатиона произошло за счет недостатка изученных ферментов системы глутатиона: глутатионпероксидаза (ГП), глутатионредуктаза (ГР) и глутатионтрансфераза (ГТ), которые участвуют в регенерации восстановленного глутатиона из окисленной формы глутатиона (табл.2).

Активность ферментов системы глутатиона в сыворотке крови больных ДПП в сочетании ХВИ на фоне ВИДС, в динамике общепринятого лечения ($M \pm m$)

Показатели	Норма	До начала лечения	По завершению лечения
ГП, нмоль ГВ/мин · г Нб	156,2±6,3	102,1±5,3*	116,5±6,5*
ГР, мкмоль НАДФ2/мин · ч Нб	35,4±1,5	18,6±1,2**	26,4±1,4*
ГТ, нмоль ГВ/мин · ч Нб	139,5±5,35	77,1±4,4**	106,4±5,2*

Как видно из таблицы 2, активность глутатионпероксидазы была ниже у большинства пациентов с сочетанной хронической патологией ДПП, в сочетании ХГИ на фоне ВИДС, которые находились под наблюдением, и составила 102,1±5,3 нмоль ГВ/ мин · ч Нб, что в среднем в 1,5 раза меньше показателей нормы (156,2 ± 6,3 нмоль ГВ/ мин · ч Нб, $p < 0,05$).

Активность глутатионредуктазы также была ниже в сравнении с показателем нормы в среднем в 1,9 раз (35,4±1,5 мкмоль НАДФ2/мин · ч Нб; $p < 0,01$) и равнялось 18,6±1,2 мкмоль НАДФ2/мин · ч Нб.

Аналогичные изменения активности фермента глутатионтрансферазы, показатели которой ниже показателя нормы в среднем в 1,8 раз (139,5±8,35 нмоль ГВ / мин · ч Нб; $p < 0,05$) и составляла 77,1±4,4 нмоль ГВ/ мин · ч Нб.

У больных ДПП, в сочетании с ХГИ на фоне ВИДС наблюдается существенное снижение активности ферментов системы глутатиона, которая вследствие этого становится неспособной полностью противостоять повреждающему действию излишних продуктов липопероксидации, которые накапливаются в крови больных, о чем и свидетельствуют полученные данные.

После завершения лечения общепринятыми методами больных с сочетанной патологией ГБС и ХГИ на фоне ВИДС наблюдалась определенная положительная динамика изученных биохимических показателей, но полного восстановления состояния системы глутатиона к норме не произошло.

Действительно, после завершения лечения уровень восстановленного глутатиона вырос относительно исходного в среднем в 1,2 раза, составляя при этом 0,66±0,04 ммоль/л, что тем не менее было ниже показателя нормы в среднем в 1,5 раз ($p < 0,05$). Концентрация окисленной формы глутатиона уменьшилась в сравнении с исходными значениями в среднем в 1,5 раза, то есть составляла 0,37±1,03 мкмоль/л, но оставалась выше нормы в среднем в 2,1 раза ($p < 0,05$).

Коэффициент соотношения между восстановленным глутатионом и окисленной формой глутатиона (ВГ/ОГ), учитывая такую динамику уровня между ними, также был ниже показателя нормы в среднем в 3,2 раза ($p < 0,001$).

Со стороны активности ферментов системы глутатиона, однако, была одновременно выявлена некоторая положительная динамика у пациентов с ДПП в сочетании с ХГИ на фоне ВИДС, при этом полного восстановления ее функции все же не произошло. Так, активность глутатионпероксидазы выросла относительно исходного уровня под влиянием проведенной терапии, но оставалась ниже показателя нормы в среднем в 1,3 раза и достигла 116,5 ± 6,5 нмоль ГВ / мин · ч Нб ($p < 0,05$). Активность глутатионредуктазы повысилась под влиянием общепринятой терапии до среднего уровня 26,4±1,4 мкмоль НАДФ2/мин · ч Нб, что было все – таки меньше показателя нормы в среднем в 1,3 раза ($p < 0,05$) в динамике общепринятого лечения в сыворотке крови с ДПП в сочетании с ХГИ и ВИДС, также повысилась относительно исходного значения ферментативная активность глутатион трансферазы, но ее показатель остался ниже нормального уровня в 1,3 раза и составил 106,4±5,2 нмоль ГВ/мин · ч Нб.

Выводы:

1. Существенное влияние на систему глутатиона оказывает наличие сопутствующей патологии, такой как хроническая герпетическая инфекция на фоне вторичного иммунодефицитного состояния, у больных с диффузными поражениями печени.

2. У больных с ХГИ и ВИДС на фоне хронической патологии печени имеет место дисбаланс со стороны показателей системы глутатиона до начала лечения, а именно снижение функциональной активности ферментов этого важного звена общей системы АОЗ, которые препятствует повреждающему действию продуктов перекисидации и накапливаются в крови больных.

3. В связи с применением для лечения общепринятой терапии четкой выраженной тенденции к нормализации активности ферментов редокс-системы глутатиона – глутатионпероксидазы, глутатионтрансферазы и глутатионредуктазы, а также механизмов восстановления окисленной формы глутатиона мы не наблюдали, поэтому в дальнейших наших работах мы рассмотрим влияние комбинации современных гепатопротекторных препаратов на показатели системы глутатиона.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Вклад авторов:

Перфильева М.Ю. – 60% (разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных, анализ и интерпретация данных, техническое редактирование, анализ литературы по теме исследования, утверждение окончательного текста статьи).

Соцкая Я.А. – 40% (сбор данных, анализ и интерпретация данных, научное редактирование, техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Список литературы:

1. Ахмедов В.А., Мамедова Н.Ф., Гаус О.В. Неалкогольная жировая болезнь печени и коморбидность. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2019. 3(4). 47-52.
2. Федулаев Ю.Н., Ахматова Ф. Д. Неалкогольная жировая болезнь печени в общей врачебной практике. Медицинский Алфавит. Современная поликлиника. 2018. 12 (349). 19-25.
3. Ливзан М. А., Гаус О. В., Николаев Н. А., Кролевец Т. С. НАЖБП: коморбидность и ассоциированные заболевания. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019. 170(10). 57-65. DOI: 10.31146/1682-8658-esg-170-10-57-65-
4. Переверзев А.П., Остроумова О.Д., Кочетков А.И. Холестатический вариант лекарственно-индуцированного поражения печени. Качественная клиническая практика. Москва. 2020. 3. 61-74. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-3-61-74
5. Черкашенко Н.А., Ливзан М.А., Кролевец Т.С. Клинические проявления коморбидного течения желчнокаменной болезни и неалкогольной жировой болезни печени. Терапевтический архив. 2020. 92 (8). 29-36.
6. Тарасова Л.В., Бусалаева Е.И., Цыганова Ю.В., Диомидова В.Н. Клинический случай успешной терапии неалкогольной жировой болезни печени у молодой пациентки. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019. 164(4). 131-135.
7. Селиверстов П.В., Скворцова Т.Э., Ситкин С.И., Радченко В.Г. Неалкогольная жировая болезнь печени и желчнокаменная болезнь: новый взгляд на старые взаимоотношения. Фарматека. 2018. 3. 68-74.
8. Акалаев Р.Н., Стопницкий А.А., Арипходжаева Г.З., Саидова М.К. Токсические поражения печени при острых отравлениях и эндогенной интоксикации. Вестник экстренной медицины. 2020. 13(6). 95-102.
9. Садртдинова Г.Р., Масыгутова Л.М., Чудновец Г.М., Газизова Н.Р. Состояние ферментативной функции печени у работников при наличии хрома в воздухе рабочей зоны. Медицина труда и экология человека. 2019. 2. 57-62. <https://doi.org/10.24411/2411-3794-2019-10022>
10. Сидорова М.В., Малютина Е.О. Иммунная недостаточность у пациентов с рецидивирующей герпетической инфекцией. Смоленский медицинский альманах. 2020. 1. 256-259.
11. Нестерова И.В., Халтурина Е.О. Моно- и микст-герпесвирусные инфекции: ассоциированность с клиническими синдромами иммунодефицита. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2018. 22(2) 226-234. DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-2-226-234.

12. Бакулин И. Г., Белоусова Л. Н., Назаренко Л. И., Сушилова А. Г. Перспективные стратегии терапии неалкогольной жировой болезни печени: от эксперимента к практике. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019. 170(10). 18-25. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-170-10-18-25
13. Гаврилов Б.В., Гаврилова А.Р., Мажуль Л.М. Анализ методов определения продуктов ПОЛ в сыворотке крови по тесту с ТБК. Вопросы медицинской химии. 1987. 33(1). 118-123.
14. Звенигородская Л.А., Нилова Т.В., Петраков А.В. Перекисное окисление липидов и активность липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2 в сыворотке крови у больных неалкогольной болезнью печени. Поликлиника. 2015. 4. 9-15.
15. Борисенок О.А., Бушма М.И., Басалай О.Н., Радковец А.Ю. Биологическая роль глутатиона. Медицинские новости. 2019. 7. 3-8.
16. Калинина Е.В. и др. Роль глутатиона, глутатионтрансферазы и глутаредоксина в регуляции редокс-зависимых процессов. Успехи биол. химии. 2014. 54. 299-348.
17. Борисенок О.А., Бушма М.И., Басалай О.Н., Радковец А.Ю. Глутатионовый голод клеток: последствия и коррекция. Медицинские новости. 2019. 11. 10-15.
18. Промнашева Т.Е., Колесниченко Л.С., Козлова Н.М. Роль оксидативного стресса и системы глутатиона в патогенезе неалкогольной жировой болезни печени. Бюллетень ВШЦ СО РАМН. 2014. 5(99). 80-83.
19. Азарова Ю.Э., Клёсова Е.Ю., Чурилин М.И., и др. Генетико-биохимическое исследование роли гамма-глутамилциклотрансферазы в формировании предрасположенности к сахарному диабету 2-го типа. Экологическая генетика. 2020. 18(2). 21-228. <https://doi.org/10.17816/ecogen16293>.
20. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Косивцова М.А., Шилина Н.Н. Неинвазивная диагностика неалкогольной жировой болезни печени: простые «инструменты» уже в руках практического врача. Вестник ВолгГМУ. 2019. 2 (70). 134-139.
21. Смирнова С.С., Иванова Н.А., Степанова Т.Ф. Комплексное применение методов ИФА И ПЦР для диагностики Эпштейн-Барр вирусной инфекции. Сибирский журнал естественных наук и сельского хозяйства. 2019. 5(1). 145-149.
22. Курбатова И.В., Топчиева Л.В., Дуданова О.П., Шиповская А.А. Биохимические и молекулярно-генетические показатели воспаления и апоптоза при циррозе печени как исходе прогрессирования неалкогольного стеатогепатита. Терапевтический архив. 2019. 91(4). 21-27. DOI:10.26442/00403660.2019.04.000057
23. Клиническая лабораторная диагностика (методы и трактовка лабораторных исследований) /под ред. проф. В.С.Камышникова. 2-е изд. М.:МЕДпресс-информ. 2017. 720 с.
24. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи взрослым больным простым герпесом. Институт вирусологии им. Д.И.Ивановского ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России. 2016. 129 с.

References:

1. Akhmedov V.A., Mamedova N.F., Gaus O. V. Non-alcoholic fatty liver disease and comorbidity. Gastroenterology of St. Petersburg. 2019. 3(4). 47-52. in Russian.
2. Fedulaev Yu.N., Akhmatova F. D. Non-alcoholic fatty liver disease in general medical practice. Medical Alphabet. Modern polyclinic. T. 1. 2018. 12 (349). 19-25. in Russian.
3. Livzan M. A., Gaus O. V., Nikolaev N. A., Krolevetz T. S. NAFLD: comorbidity and associated diseases. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2019. 170(10). 57-65. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-170-10-57-65. in Russian.
4. Pereverzev AP, Ostroumova OD., Kochetkov AI. Drug-induced liver damage with cholestasis. Kachestvennaya klinicheskaya praktika. Moscow. 2020. 3. 61-74. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-3-61-74. in Russian.
5. Cherkashchenko N.A., Livzan M.A., Krolevets T.S. Clinical manifestations of the comorbid course of cholelithiasis and non-alcoholic fatty liver disease. Therapeutic Archive. 2020. 92 (8). 29-36. in Russian.
6. Tarasova L.V., Buslaeva E.I., Tsyganova Yu.V., Diomidova V.N. A clinical case of successful therapy of

- non-alcoholic fatty liver disease in a young patient. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2019. 164(4). 131-135. in Russian.
7. Seliverstov P.V., Skvortsova T.E., Sitkin S.I., Radchenko V.G. Nonalcoholic fatty liver disease and cholelithiasis: a new look at old relationships. *Pharmateca*. 2018. 3. 68-74. in Russian.
 8. Akalaev R.N., Stopnitsky A.A., Aripkhodjaeva G.Z., Saidova M.K. Toxic liver damage in acute poisoning and endogenous intoxication. *Shoshilinch tibbiyot axborotnomasi*. 2020. 13(6). 95-102. in Russian.
 9. Sadrtidinova G.R., Masyagutova L.M., Chudnovets G.M., Gazizova N.R. The condition of the liver enzymatic function in workers exposed to chrome in the work environment zone. *Medsina truda i ekologiya cheloveka*. 2019. 2. 57-62. <https://doi.org/10.24411/2411-3794-2019-10022>. in Russian.
 10. Sidorova M.V., Malyutina E.O. Immune insufficiency in patients with recurrent herpes infection. *Smolensk Medical Almanac*. 2020. 1. 256-259. in Russian.
 11. Nesterova I.V., Khalturina E.O. Mono- and mixed-herpesvirus infections: association with clinical syndromes of immunodeficiency. *RUDN Journal of Medicine*. 2018. 22(2). 226-234. DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-2-226-234. in Russian.
 12. Bakulin I.G., Belousova L.N., Nazarenko L.I., Sushilova A.G. Perspective strategies for non-alcoholic fatty liver disease therapy: from trial to practice. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019. 170(10). 18–25. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-170-10-18-25. in Russian.
 13. Gavrilov B.V., Gavrilova A.R., Mazhul L.M. Analysis of methods for the determination of POL products in blood serum by the TBK test. *Questions of medical chemistry*. 1987. 33(1). 118-123. in Russian.
 14. Zvenigorodskaya L.A., Nilova T.V., Petrakov A.V. Lipid peroxidation and lipoprotein-associated phospholipase A2 activity in blood serum in patients with non-alcoholic liver disease. *Polyclinic*. 2015. 4. 9-15. in Russian.
 15. Borisenok O.A., Bushma M.I., Basalai O.N., Radkovets A.Yu. The biological role of glutathione. *Medical news*. 2019. 7. 3-8. in Russian.
 16. Kalinina E.V. et al. The role of glutathione, glutathione transferase and glutaredoxin in the regulation of redox-dependent processes. *Successes of biol. chemistry*. 2014. 54. 299-348. in Russian.
 17. Borisenok O.A., Bushma M.I., Basalai O.N., Radkovets A.Yu. Glutathione starvation of cells: consequences and correction. *Medical news*. 2019. 11. 10-15. in Russian.
 18. Promenasheva T.E., Kolesnichenko L.S., Kozlova N.M.. The role of oxidative stress and the glutathione system in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *Bulletin of the VSNC SB RAMS*. 2014. 5(99). 80-83. in Russian.
 19. Azarova IuE, Klyosova EYu, Churilin MI, et al. Genetic and biochemical investigation of the gamma-glutamylcyclotransferase role in predisposition to type 2 diabetes mellitus. *Ecological genetics*. 2020. 18(2). 215-228. <https://doi.org/10.17816/ecogen16293>. in Russian.
 20. Statsenko M.E., Turkina S.V., Kosivtsova M.A., Shilina N.N. Non-invasive diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease: simple "tools" are already in the hands of a practical doctor. *Bulletin of VolgSMU*. 2019. 2 (70). 134-139. in Russian.
 21. Smirnova S.S., Ivanova N.A., Stepanova T.F. Complex application of ELISA AND PCR methods for diagnostics Epstein-Barr viral infection. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2019. 5(1). 145-149. DOI: 10.12731/2658-6649-2019-11-5-145-149. in Russian.
 22. Kurbatova I.V., Topchieva L.V., Dudanova O.P., Shipovskaya A.A. Biochemical and molecular-genetic indicators of inflammation and apoptosis in liver cirrhosis as an outcome of the progression of non-alcoholic steatohepatitis. *Therapeutic Archive*. 2019. 91(4). 21-27. in Russian. DOI: 10.26442/00403660.2019.04.00057
 23. Kamyshnikov VS, editors. *Clinical laboratory diagnostics (methods and interpretation of laboratory studies)* / ed. prof. V.S. Kamyshnikov. 2nd ed. Moscow. MEDpress-inform. 2017. 720 p. in Russian.
 24. *Clinical recommendations (treatment protocol) for the provision of medical care to adult patients with herpes simplex*. Institute of Virology named after D.I.Ivanovsky FSBI "N.F. Gamalei FNITSEM" of the Ministry of Health of Russia. 2016. 129 p. in Russian.