

et al. Low socioeconomic status is a risk factor for the acceptance among adult OSAS patients requiring treatment. *Sleep*. 2009; 32 (4): 545–552.

10. Sin D.D., Mayers I., Man G.C.W. et al. Long-term compliance rate to Continuous Positive Airway Pressure in obstructive sleep apnea. *Chest*. 2002; 121: 430–435.

11. Somers V.K., White D.P., Amin R. et al. American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology; American Heart Association Stroke Council; American Heart Association Council

on Cardiovascular Nursing; American College of Cardiology Foundation. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing. In collaboration with the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). *Circulation*. 2008; 118 (10): 1080–1111.

УДК: 616.9: 616.36-002.2-085: 547-311: 615.281.8

## ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ И МЕТАБОЛИТОВ ОКСИДА АЗОТА В ИНФЕКЦИОННОМ ПРОЦЕССЕ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВИРУСНОМ ГЕПАТИТЕ С

*Нелли Васильевна Галеева\**, *Вильдан Хайруллаевич Фазылов*,  
*Илдария Хайрулловна Валеева*

*Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия*

*Поступила 25.01.2016; принята в печать 16.02.2016.*

**Реферат**

**DOI: 10.17750/KMJ2015-540**

**Цель.** Исследовать динамику и взаимосвязи конечных метаболитов оксид азота (нитритов) и показателя эндогенной интоксикации (молекул средней массы) у больных хроническим гепатитом С с влиянием на них противовирусной терапии.

**Методы.** Под наблюдением находились 99 больных хроническим гепатитом С. Проводилась комбинированная терапия в течение 48 нед у пациентов с хроническим гепатитом С 1-го генотипа вируса пегилированными интерферонами (пегинтерферонами альфа-2а и альфа-2b) в комбинации с рибавирином и в течение 24 нед стандартными интерферонами альфа-2b ежедневно — у пациентов со 2-м и 3-м генотипами. Об уровне оксид азота судили по содержанию ближайшего метаболита (нитрита) в сыворотке крови по методу П.П. Голикова. Молекулы средней массы в сыворотке крови определяли по методу Н.И. Габриэлян.

**Результаты.** У пациентов с хроническим гепатитом С выявлены высокие значения метаболитов оксид азота и молекул средней массы в сыворотке крови, причём уровень нитроксидемии и эндогенной интоксикации по значениям молекул средней массы у них был сопряжён с величиной репликативного потенциала вируса и сывороточным уровнем аланинаминотрансферазы. На фоне комбинированной противовирусной терапии менялся характер нитроксидемии с нормализацией показателей оксид азота к 24 нед и повышением к 48 нед лечения. Выявлены достоверно положительные коррелятивные связи выраженности уровня метаболитов оксид азота и молекул средней массы до начала противовирусной терапии ( $R=0,292629$ ,  $p < 0,05$ ) и на 12-й неделе противовирусного лечения ( $R=0,322659$ ,  $p < 0,05$ ), что отражает взаимосвязь этих показателей.

**Вывод.** Хронический гепатит С способствует повышению содержания нитрит-иона и молекул средней массы в сыворотке крови, их уровень сопряжён с активностью репликации вируса и выраженностью цитолиза; противовирусная терапия оказывает влияние на уровень эндогенной интоксикации с нормализацией содержания нитрит-иона и молекул средней массы в сыворотке крови к 24-й неделе лечения.

**Ключевые слова:** хронический вирусный гепатит С, оксид азота, молекулы средней массы, противовирусная терапия.

## INTERRELATION BETWEEN ENDOGENOUS INTOXICATION INDICATORS AND NITRIC OXIDE METABOLITES IN THE INFECTIOUS PROCESS IN CHRONIC VIRAL HEPATITIS C

*N.V. Galeeva, V.Kh. Fazylov, I.Kh. Valeeva*

*Kazan State Medical University, Kazan, Russia*

**Aim.** To study dynamics and interrelation between final nitric oxide metabolites (nitrites) and endogenous intoxication index (medium mass molecules) in patients with chronic hepatitis C with the effect of antiviral therapy on them.

**Methods.** The study included 99 patients with chronic hepatitis C. The combination therapy for 48 weeks in patients with genotype 1 chronic hepatitis C with pegylated interferon (peginterferon alpha-2a and alpha-2b) in combination with ribavirin and for 24 weeks with daily standard interferon alpha-2b administration in patients with virus genotypes 2 and 3 was conducted. The nitric oxide level was estimated by the content of the nearest metabolite (nitrite) in blood serum using the P.P. Golikov method. Medium mass molecules in the blood serum were determined by the N.I. Gabrielyan method.

**Results.** In patients with chronic hepatitis C high values of nitrogen oxide metabolites and the medium mass molecules in the blood serum were revealed, whereas the level of nitroxidemia and endogenous intoxication by the values of medium mass molecules was associated with the viral replicative capacity value and alanine aminotransferase serum levels. Amid the combination antiviral therapy the nature of nitroxidergy changed with the normalization of nitrogen

oxide indicators by 24 weeks and an increase to 48 weeks of treatment. There were significantly positive correlative relations between pronouncement of levels of nitric oxide metabolites and the medium mass molecules before the start of antiviral therapy ( $R=0.292629$ ,  $p < 0.05$ ) and at 12 weeks of antiviral treatment ( $R=0.322659$ ,  $p < 0.05$ ), which reflects the relationship between these indicators.

**Conclusion.** Chronic hepatitis C promotes increase in nitrite ion content and medium mass molecules in the blood serum, their level is associated with virus replication activity and cytolysis severity; antiviral therapy has an effect on the level of endogenous intoxication with the normalization of content of the nitrite ions and medium mass molecules in blood serum by 24th week of treatment.

**Keywords:** chronic viral hepatitis C, nitrogen oxide, medium mass molecules, antiviral therapy.

Основной путь прогрессирования хронических диффузных заболеваний печени, независимо от этиологического фактора, приводящего к её повреждению, — выделение из разрушенных гепатоцитов биологически активных веществ, активирующих макрофаги печени, а также эндотелий синусоидов. Это в свою очередь сопровождается чрезмерным синтезом провоспалительных цитокинов и биологически активных веществ, одними из которых являются метаболиты оксида азота (NO) и показатели эндотелийной интоксикации (молекулы средней массы — МСМ).

Установлено, что NO постоянно синтезируется в организме человека под влиянием фермента NO-синтазы, выступая в качестве как цитопатогенного, так и цитопротективного агента [5, 14]. Определение содержания стабильных конечных метаболитов оксида азота NO служит информативным тестом для дифференциальной диагностики минимального и умеренного фиброза печени при хронических гепатитах и выраженного фиброза у пациентов с циррозом печени [1, 11].

Важный фактор нарушения гомеостаза — эндогенная интоксикация. Промежуточные продукты липопероксидации являются компонентами МСМ, повышение их содержания коррелирует с тяжестью состояния больных и позволяет дать оценку степени аутоинтоксикации [5].

МСМ как универсальные маркёры эндотоксикоза представляют гетерогенную группу соединений с разнообразной структурой, уровень которых отражает выраженную активность метаболических процессов. Поскольку основную функциональную нагрузку при изменении метаболизма непосредственно или опосредованно несут протеины, то повышение уровня МСМ становится одним из звеньев биохимических механизмов сигнальной системы регуляции жизнедеятельности организма [5].

На основании вышеизложенного нами была поставлена цель исследовать динамику и взаимосвязи конечных метаболитов оксида азота (нитритов) и показателя эн-

догенной интоксикации (МСМ) у больных хроническим вирусным гепатитом С (ХГС).

Под наблюдением находились 99 пациентов с ХГС (60% мужчин и 40% женщин) в возрасте от 23 до 65 лет (средний возраст  $40,38 \pm 1,71$  года). Контрольную группу составили 50 здоровых доноров (38% мужчин и 62% женщин) в возрасте от 20 до 45 лет (средний возраст  $29 \pm 1,50$  года).

Клинический диагноз устанавливали на основании комплексной оценки, включающей изучение анамнеза, клинической картины, определение биохимических параметров, ультразвуковую характеристику патологических нарушений, а также иммуноферментный метод верификации с определением серологических маркёров ХГС: анти-HCV-core иммуноглобулинов (Ig) классов М и G, анти-HCV NS3, NS4, NS5 IgM и IgG.

Проводили также молекулярно-биологическое исследование — полимеразную цепную реакцию с количественным определением рибонуклеиновой кислоты (РНК) HCV (МЕ/мл). Интервал от <400 000 до 600 000 МЕ/мл оценивали как низкую вирусемию, от 600 000 до 800 000 МЕ/мл — как умеренную, а >800 000 МЕ/мл — как высокую.

Пациентам с 1-м генотипом ХГС в течение 48 нед проводили комбинированную противовирусную терапию (ПВТ) пегилированными интерферонами [пэгинтерферон альфа-2а (пегасис) 180 мкг/нед или пэгинтерферон альфа-2b (пегинтрон)] 1,5 мг/кг в неделю в комбинации с рибавирином. Пациентам со 2-м и 3-м генотипами назначали стандартный интерферон альфа-2b (лайферон или альтевир) по 5 млн. ЕД ежедневно) в течение 24 нед.

Об уровне оксида азота судили по содержанию ближайшего метаболита — нитрита ( $\text{NO}_2$ ) — в сыворотке крови (мкмоль/л) по методу П.П. Голикова [3] с использованием реактива Грисса, после восстановления нитрата в нитриты губчатим кадмием спектрофотометрически при длине волны 540 нм. Содержание МСМ (ед.) определяли на спектрофотометре СФ-103 при длине

Показатели нитрит-иона NO<sub>2</sub> (мкмоль/л) у больных в динамике на фоне противовирусной терапии (ПВТ), M±m

До лечения	ПВТ, 4 нед	ПВТ, 12 нед	ПВТ, 24 нед	ПВТ, 48 нед
1	2	3	4	5
I. 20,06±1,26** n=49	I. 20,43±1,39** n=46	I. 20,43±1,07** n=48	I. 16,46±0,91 n=49	I. 24,45±1,37*** n=49
II. 21,11±1,25** n=50	II. 21,16±1,27** n=48	II. 21,13±1,12** n=49	II. 19,36±1,25* n=50	
pI <sub>2-4</sub> <0,01; pI <sub>1-4</sub> <0,01; pI <sub>3-4</sub> <0,01; pI <sub>1-5</sub> <0,01; pI <sub>3-5</sub> <0,05; pI <sub>4-5</sub> <0,001; pI <sub>2-5</sub> <0,05; pII <sub>2-4</sub> <0,05; pII <sub>1-4</sub> <0,05; pII <sub>3-4</sub> <0,01				

Примечание: \*p <0,05, \*\*p <0,01, \*\*\*p <0,001 — показатели статистической значимости по отношению к группе здоровых лиц; I — терапия пегилированными интерферонами [пэгинтерферон альфа-2а (пегасис 180 мкг/нед) и пэгинтерферон альфа-2b (пегитрон 1,5 мг/кг в неделю)] в комбинации с рибавирином у больных хроническим гепатитом С с 1-м генотипом; II — терапия стандартными интерферонами альфа-2b (лайфферон, альтевир по 5 млн. ЕД ежедневно) у больных хроническим гепатитом С со 2-м и 3-м генотипом.

волны 254 нм по методу Н.И. Габриэлян [4].

До лечения уровень нитрита в сыворотке крови у больных ХГС был статистически значимо (p <0,05) выше (на 24,4%) показателей здоровых (табл. 1). Уровень NO контрольной здоровой группы составил (16,13±0,90 мкмоль/л, n=50).

На фоне ПВТ показатели нитрита на 4-й и 12-й неделях наблюдения достоверно не отличались от таковых до лечения. На 24-й неделе ПВТ отмечено снижение содержания нитрита на 24,1% у пациентов на терапии пегилированными интерферонами (p <0,01) и на 18,3% на терапии стандартными интерферонами относительно показателей до лечения, на 4-й и 12-й неделях от начала лечения с приближением к данным здоровых лиц.

На фоне ПВТ, с одной стороны, улучшается архитектура печени, уменьшается уровень фиброза, что, естественно, не может не влиять на показатели NO, служащего важным регулятором метаболических процессов в печени (NO<sub>2</sub> стремится к норме). Этим, вероятно, можно объяснить стремление уровня NO на 24-й неделе ПВТ к значениям показателей здоровых людей. Вероятно, к 24-й неделе терапии происходит адаптация организма к ПВТ.

Противовирусное лечение стимулирует клеточный иммунитет, то есть Т-хелперы 1-го типа [12]. Однако происходит активация не только Т-хелперов 1-го типа с синтезом провоспалительных цитокинов, стимулирующих выработку NO, но и Т-хелперов 2-го типа, оказывающих супрессивный эффект на синтез NO. Этот баланс очень хрупкий [11].

На 48-й неделе терапии у больных ХГС с 1-м генотипом был статистически значимый (p <0,001) подъём уровня оксида азота — на 48,5% относительно данных на 24-й неде-

ле ПВТ (см. табл. 1). Можно предположить, что здесь слабеют секреция и супрессивный эффект NO цитокинов, вырабатываемых Т-хелперами 2-го типа [6]. С другой стороны, подъём содержания NO<sub>2</sub> на 48-й неделе может быть связан с истощением иммунной системы к этому сроку лечения.

Иммунные нарушения при ХГС в основном сопряжены с дефектами Т-клеточного звена иммунитета, связанными с преимущественной активацией секреции цитокинов 2-го типа (интерлейкинов-4 и -10). Эффективность противовирусного иммунитета в первую очередь связывают с активацией клеточного звена иммунитета, которое регулируется преимущественно цитокинами, синтезируемыми Т-хелперами 1-го типа [9, 12]. Современная ПВТ направлена на активацию Т-хелперов 1-го типа, что предположительно должно отобразиться и на генерации NO. Оксид азота относится к факторам клеточного иммунитета. Его синтез стимулируется цитокинами 1-го типа.

Показатели МСМ так же, как и метаболиты NO, до ПВТ и на её фоне имели статистически значимо более высокие значения на всех сроках наблюдения в сравнении с данными здоровых лиц (0,19±0,007 ед.; p <0,01, табл. 2). На фоне терапии пегилированными интерферонами происходило достоверное повышение уровня МСМ относительно данных до лечения: на 4-й, 12-й и 48-й неделях — на 13,6%, на 24-й неделе — на 18,2%. Соответственно при лечении стандартными интерферонами на 4-й неделе — на 19,2%, на 12-й неделе — на 16%, на 24-й неделе — на 22,2%.

Выявлены достоверно положительные коррелятивные связи выраженности уровня метаболитов NO и МСМ до начала ПВТ

Значения молекул средней массы (ед.) у больных в динамике на противовирусной терапии (ПВТ),  $M \pm m$

До лечения	ПВТ, 4 нед	ПВТ, 12 нед	ПВТ, 24 нед	ПВТ, 48 нед
1	2	3	4	5
I. $0,22 \pm 0,008^*$ n=49	I. $0,25 \pm 0,008^{**}$ n=45	I. $0,25 \pm 0,007^{**}$ n=48	I. $0,26 \pm 0,009^{**}$ n=49	I. $0,25 \pm 0,01^{**}$ n=49
II. $0,21 \pm 0,007^*$ n=50	II. $0,26 \pm 0,007^{**}$ n=48	II. $0,25 \pm 0,008^{**}$ n=49	II. $0,27 \pm 0,008^{**}$ n=50	

$p_{I_{1-2}} < 0,05$ ;  $p_{I_{1-3}} < 0,05$ ;  $p_{I_{1-4}} < 0,05$ ;  $p_{I_{1-5}} < 0,05$ ;  
 $p_{II_{1-2}} < 0,05$ ;  $p_{II_{1-3}} < 0,05$ ;  $p_{II_{1-4}} < 0,01$

Примечание: \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$  — показатели статистической значимости по отношению к группе здоровых лиц; I — терапия пегилированными интерферонами [пэгинтерферон альфа-2а (пегасис 180 мкг/нед) и пэгинтерферон альфа-2b (пегитрон 1,5 мг/кг в неделю)] в комбинации с рибавирином у больных хроническим гепатитом С с 1-м генотипом; II — терапия стандартными интерферонами альфа-2b (лайфферон, альтевир по 5 млн. ЕД ежедневно) у больных хроническим гепатитом С со 2-м и 3-м генотипом.

( $r=0,292629$ ,  $p < 0,05$ ) и на 12-й неделе ПВТ ( $r=0,32659$ ,  $p < 0,05$ ).

При исследовании роли метаболитов NO (нитрит-иона) и МСМ в патогенезе ХГС также замечено, что их уровень напрямую сопряжён с величиной репликативного потенциала. С ростом вирусной нагрузки достоверно повышались и значения метаболитов NO. На фоне высокой вирусной нагрузки их уровень составил —  $25,9 \pm 1,65$  мкМ/л (n=40), умеренной —  $21,70 \pm 1,38$  мкМ/л (n=20), низкой —  $19,59 \pm 1,14$  мкМ/л (n=46). Подобное наблюдение было зафиксировано у Л.И. Ратникова и соавт. (2002) [8] и в экспериментальных работах J.M. Kane и соавт. [13].

Значения МСМ составили  $0,25 \pm 0,007$ ;  $0,23 \pm 0,006$  и  $0,20 \pm 0,007$  ед. при высокой, умеренной и низкой вирусной нагрузке (при сравнении групп с высокой и умеренной вирусной нагрузкой  $p < 0,05$ , с высокой и низкой нагрузкой —  $p < 0,01$ , с умеренной и низкой нагрузкой —  $p < 0,01$ ). Нельзя исключить, что повышение уровня метаболитов NO и МСМ при разной вирусной нагрузке тесно связано с синдромом цитолиза, поскольку увеличение вирусной нагрузки часто бывает сопряжено с усилением воспалительного процесса в печени.

Анализируя зависимость уровня метаболитов NO и МСМ от активности инфекционного процесса по значениям аланинаминотрансферазы (АЛТ), мы сравнивали две группы пациентов с высокими значениями АЛТ в диапазоне 826–110 ед./л (среднее значение  $203,23 \pm 18,27$  ед./л) и низкими значениями АЛТ в диапазоне 29–95,5 ед./л (среднее значение  $60,64 \pm 2,54$  ед./л).

Несмотря на значительную разницу в значениях АЛТ в исследуемых группах ( $p < 0,001$ ), уровень метаболитов NO достоверно не различался. У пациентов с высо-

кой активностью АЛТ показатель метаболитов NO составил  $21,64 \pm 1,52$  мкмоль/л, с низкой —  $19,35 \pm 1,04$  мкмоль/л. Исключить зависимость нитроксида азота от активности АЛТ нельзя, так как значения NO в нашем случае были достоверно выше показателей здоровых лиц ( $16,13 \pm 0,90$  мкмоль/л) в обеих исследуемых группах, то есть синдром цитолиза, свидетельствующий о воспалительном процессе, может провоцировать и высокие показатели NO, так как гиперпродукция NO приводит к вазодилатации, усилению сосудистой проницаемости, формированию отёка и прогрессированию воспалительного процесса [9].

Так, при изучении содержания NO в организме больных вирусными гепатитами Н.А. Виноградов (2001) указывает на повышение экскреции с мочой  $NO_2^-$  и  $NO_3^-$  у больных всеми этиологическими формами вирусного гепатита [2]. Повышение и понижение экскреции приблизительно совпадали по срокам болезни с повышением и понижением концентрации билирубина и активности ферментов (АЛТ и аспартатаминотрансферазы) в крови больных. Из парентеральных гепатитов более высокая экскреция была зарегистрирована при гепатите С.

Считают, что усиление синтеза NO — одна из причин гепатоцитоза при хроническом вирусном гепатите, особенно при ХГС, при котором наблюдалось наиболее значимая зависимость сывороточного уровня АЛТ от NO [8].

В работе Б.С. Нагоева и соавт. (1998) также указано на повышение содержания МСМ в плазме крови при вирусных гепатитах в период нарастания желтухи и зависимость этого показателя от тяжести заболевания [7]. В нашем исследовании величина МСМ также достоверно увеличивалась в

зависимости от выраженности цитолиза. При высоких значениях АЛТ их уровень был  $0,25 \pm 0,009$  ед., при менее выраженной активности АЛТ —  $0,20 \pm 0,006$  ед. со статистически значимой разницей между группами ( $p < 0,001$ ).

### ВЫВОДЫ

1. Для пациентов с хроническим гепатитом С характерны высокие значения метаболитов оксида азота и молекул средней массы в сыворотке крови.

2. Уровень нитроксидемии и эндогенной интоксикации по значениям молекул средней массы при хроническом гепатите С сопряжен с величиной репликативного потенциала и сывороточным уровнем аланинаминотрансферазы.

3. У больных хроническим гепатитом С на фоне противовирусной терапии нормализуется содержание нитрит-иона и молекул средней массы в сыворотке крови к 24-й неделе лечения.

4. Между метаболитами оксида азота и молекулами средней массы выявлена достоверная положительная корреляция, следовательно, оксид азота может служить одним из показателей наличия эндогенной интоксикации у больных хроническим гепатитом С.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Булатова И.А., Щекотова А.П., Третьякова Ю.И. Дисфункция эндотелия при хронических диффузных заболеваниях печени. *Казанский мед. ж.* 2009; 90 (1): 46–48. [Bulatova I.A., Schekotova A.P., Tretyakova Yu.I. Endothelial dysfunction in chronic diffuse liver diseases. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal.* 2009; 90 (1): 46–48. (In Russ.)]

2. Виноградов Н.А. Синтез окиси азота в организме больных вирусными гепатитами. *Антибиотики и химиотерап.* 2001; 6 (4): 26–28. [Vinogradov N.A. Nitric oxide synthesis in patients with viral hepatitis. *Antibiotiki i khimioterapiya.* 2001; 6 (4): 26–28. (In Russ.)]

3. Голиков И.П. Оксид азота в клинике неотложных заболеваний. М.: Медпрактика-М. 2004; 186 с. [Golikov I.P. *Oksid azota v klinike neotlozhnykh zabolevaniy.* (Nitric oxide in the urgent diseases clinical picture.) Moscow: Medpraktika-M. 2004; 186 p. (In Russ.)]

4. Габриэлян Н.И., Липатова В.И. Опыт использования показателя средних молекул крови для диагностики неврологических заболеваний у детей. *Лабораторн. дело.* 1984; (3): 138–141. [Gabrielyan N.I., Lipatova V.I. Experience of using the indicator of average blood molecules for the diagnosis of neurological diseases in children.

*Laboratornoe delo.* 1984; (3): 138–141. (In Russ.)]

5. Карякина Е.В., Белова С.В. Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений (обзор литературы). *Клин. лаб. диагностика.* 2004; (3): 3–8. [Karyakina E.V., Belova S.V. Medium mass molecules as an integral indicator of metabolic disorders (literature survey). *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2004; (3): 3–8. (In Russ.)]

6. Лебедев В.В., Бондаренко И.Н., Авдеева М.Г. и др. Клиническое значение уровня оксида азота в дифференциальной диагностике острых, хронических вирусных и токсических поражений печени. *Инфекц. болезни.* 2010; 8 (1): 19–24. [Lebedev V.V., Bondarenko I.N., Avdeeva M.G. et al. A clinical significance the nitrogen oxide levels in differential diagnosis of acute, chronic viral and toxic damage of the liver. *Infektsionnye bolezni.* 2010; 8 (1): 19–24 (In Russ.)]

7. Нагоев Б.С., Габрилович И.Н., Кимова И.А. Молекулы средней массы плазмы при вирусных гепатитах. *Терап. арх.* 1998; (11): 26–29. [Nagoev B.S., Gabrilovich I.N., Kimova I.A. The average mass molecules of plasma in viral hepatitis. *Terapevticheskiy arkhiv.* 1998; (11): 26–29. (In Russ.)]

8. Ратникова Л.И., Мельников И.В. Значение оксида азота в повреждении гепатоцитов при патологии печени. *Эпидемиол. и инфекц. бол.* 2002; (6): 50–54. [Ratnikova L.I., Mel'nikov I.V. The significance of the nitrogen oxide in the hepatocytes injury in the liver pathology. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni.* 2002; (6): 50–54. (In Russ.)]

9. Скляр Л.Ф., Маркелова Е.В., Полушин О.Г. и др. Хроническая HCV-инфекция: современные иммуноморфологические аспекты. М.: Издательство российского университета дружбы народов. 2006; 214 с. [Sklyar L.F., Markelova E.V., Polushin O.G. et al. *Khronicheskaya HCV-infektsiya: sovremennye immunomorfologicheskie aspekty.* (Chronic HCV-infection: modern immunomorphological aspects.) Moscow: Peoples' Friendship University of Russia Publ. 2006; 214 p. (In Russ.)]

10. Тейлор Б.С., Аларсон Л.Х., Биллиар Т.Г. Индуцибельная синтаза оксида азота в печени: регуляция и функция. *Биохимия.* 1998; 7: 903–923. [Taylor B.S., Alarcon L.H., Billiar T.R. Inducible nitric oxide synthase in the liver: regulation and function. *Biokhimiya.* 1998; 7: 903–923. (In Russ.)]

11. Щекотова А.П., Булатова И.А., Мутагаров И.Н. Оксид азота — тест дифференциальной диагностики хронического гепатита и цирроза печени. *Международ. ж. прикладн. и фундамент. иссл.* 2012; (3): 39–41. [Shchekotova A.P., Bulatova I.A., Mutagarov I.N. Nitric oxide — test of the chronic hepatitis and cirrhosis differential diagnosis. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy.* 2012; (3): 39–41. (In Russ.)]

12. Chang K.M. Immunopathogenesis of hepatitis C virus infection. *Clin. Liver Dis.* 2003; (7): 89–105.

13. Kane J.M., Shears L.L., Hierholzer C. et al. Chronic hepatitis C virus infection in humans — Induction of hepatic nitric oxide synthase and proposed mechanisms for carcinogenesis. *J. Surg. Res.* 1997; 69 (2): 321–324.

14. Singh S., Evans T.W. Nitric oxide, the biological mediator of the decade: fact or fiction? *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 699–707.