УДК 616.36-002

**ФОСФОЛИПИДНЫЙ СПЕКТР КЛЕТОЧНЫХ МЕМБРАН
ПРИ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТАХ**

**Мусаев А.Т., Амрин С.Т., Шабанова А.А., Шакаралиев А.А., Алиев К.Г.,
Сатбаева А.С., Тримова А.Т., Онгарбаева А.Б., Смадил Н.С., Че А.С.**
АО «Национальный медицинский университет», Алматы, e-mail: musaev.dr@mail.ru

Анализ литературных данных показал, что липиды составляют основу всех биологических мембран. В различных клетках процент содержания липидов может варьировать от 30 до 65 %. Функции фосфолипидов особенно ярко видны в гепатологии. Печень играет центральную роль в метаболизме липидов, и основные метаболические процессы проходят на этом уровне – производство, транспортировка и хранение липопротеинов, катаболизм различных липидов, выделение холестерина и фосфолипидов и пр. Мембраны гепатоцитов на 65 % состоят из фосфолипидов. Работа внешних (клеточных) и внутренних (субклеточных) мембранных систем зависит от целостности их фосфолипидных структур. Все метаболические процессы в клетках печени происходят с участием этих мембранных систем. Жизненный цикл вирусов гепатита В и С тесно связан с метаболизмом липидов. В настоящее время считается, что основным местом репликации вируса является печень, где имеются комплексы репликации вирусной РНК и липидные капли в качестве сайтов для сборки вирионов. Выявлено, что фосфолипиды имеют большое значение в диагностике вышеприведенных заболеваний. Существует потенциальная возможность применения показателей фосфолипидного спектра для ранней диагностики вирусных гепатитов В и С, их клинических фаз и осложнений у взрослых и детей, оценки степени тяжести воспалительного процесса, дифференциальной диагностики между ВГВ и ВГС, подбора подходящей терапии и контроля ее эффективности.

Ключевые слова: печень, гепатиты, фосфолипиды, клеточная мембрана, воспаление, антиоксиданты

PHOSPHOLIPID SPECTRUM OF CELL MEMBRANES IN VIRAL HEPATITIS

**Musaev A.T., Amrin S.T., Shabanova A.A., Shakaraliev A.A., Aliev K.G.,
Satbaeva A.S., Trimova A.T., Ongarbaeva A.B., Smadil N.S., Che A.S.**
JSC «National Medical University», Almaty, e-mail: musaev.dr@mail.ru

The analysis of literature data showed that lipids form the basis of all biological membranes. In different cells, the percentage of lipids can vary from 30 to 65 %. The functions of phospholipids are especially clearly seen in hepatology. The liver plays a central role in lipid metabolism, and the main metabolic processes take place at this level – the production, transportation and storage of lipoproteins, the catabolism of various lipids, the release of cholesterol and phospholipids, etc. Phospholipids occupy 65 % of the hepatocyte cell membrane. The work of the external (cellular) and internal (subcellular) membrane systems depends on the integrity of their phospholipid structures. All metabolic processes in the liver cells occur with the participation of these membrane systems. The life cycle of hepatitis B and C viruses is closely related to lipid metabolism. Currently, it is believed that the main viral replication site is the liver, where viral RNA replication complexes and lipid droplets are available as sites for virion assembly. It is revealed that phospholipids play a great role in the diagnosis of inflammatory liver diseases. There is a potential possibility of using the phospholipid spectrum indicators for early diagnosis of HBV, HCV, their clinical phases and complications in adults and children, assessment of the severity of the inflammatory process, differential diagnosis between HBV and HCV, selection of suitable therapy and control of its effectiveness.

Keywords: liver, hepatitis, phospholipids, cell membrane, inflammation, antioxidants

Актуальность проблемы заключается в том, что всякое заболевание, приводящее к дисфункции печени, в итоге отражается на состоянии жирового метаболизма. Липиды занимают важное место в жизнедеятельности организма, являясь одним из важнейших компонентов любой клетки. Известно, что печень, выполняя множество жизненно важных функций, также играет немаловажную роль в основных метаболических процессах, а именно – производство, транспортировка и хранение липопротеинов, катаболизм различных липидов, выделение холестерина и фосфолипидов и пр. [1]. Соответственно, в случае патологических процессов, затрагивающих печень, происходит изменение соотношения фосфолипидно-

го спектра мембран клеток. Фосфолипиды (ФЛ) являются основным элементом липидов биомембран, количество их варьирует в пределах 40–90 % от общего количества липидов [2].

Цель исследования: изучение фосфолипидного спектра клеточных мембран при вирусных гепатитах на основании данных анализа доступной литературы.

Основное свойство ФЛ – дифильность [2]. Основные функции ФЛ: являются важнейшими составляющими мембраны клетки; биоэффекторами, регулирующими внутриклеточные и межклеточные процессы; выполняют энергетическую функцию, стабилизируют холестерин [3, 4]. Доля фосфолипидов в стенке клеток составляет 30–55 % [5].

Соотношение отдельных классов ФЛ в клетках поперечно-полосатых мышц варьируется в разных условиях жизнедеятельности миоцита и организма в целом. Таким образом, при длительных физических нагрузках в скелетных мышцах крыс содержание отдельных ФЛ изменяется, причем у разных типов мышц это изменение происходит по-разному. Имеются данные о росте содержания сфингомиелина (СМ) в мембранах некоторых клеток при старении [2]. Синтезируются они в стенке кишечника и в печени, но только клетки печени способны выделить их в кровь. При нарушении процесса синтеза фосфолипидов в печени, в ней накапливаются триацилглицериды и развивается жировая инфильтрация печени. Содержание липидов в таких случаях нередко достигает 40–50% вместо 5% в норме [6].

Основным патогенетическим фактором изменения состава фосфолипидного спектра является перекисное окисление липидов (ПОЛ) [7]. Данный процесс приводит к качественному и количественному изменению их липидного состава, что в свою очередь вызывает дисфункции трансмембранного ионного обмена. Из этого следует нарушение баланса электролитов внутри клетки, нарушение возбудимости, а также дисфункции некоторых рецепторов клетки. Дополнительные негативные эффекты ПОЛ: нарушение гомеостаза не только клетки, но и всего организма; развитием иммунно опосредованных реакций; кумуляции медиаторов воспаления, вследствие чего может произойти апоптоз/некроз клеток. Продолжительная усиленная активность ПОЛ формирует сроки реконвалесценции пациентов с острым гепатитом В. Высокая активность ПОЛ во время инфекционного заболевания усугубляет его течение за счет участия в развитии основных патогенетических звеньях [8, 9].

Жизненный цикл вирусов гепатита В и С тесно связан с метаболизмом липидов [10, 11]. На данный момент известно, что основным местом репликации вируса является печень, где имеются комплексы репликации вирусной РНК и липидные капли в качестве сайтов для сборки вирионов [12, 13]. По данным В.Г. Булыгина показатели липидного спектра клеток печени у детей с 3-й стадией хронизации вирусного гепатита В отличаются от аналогичных параметров при 2-й стадии хронизации этого заболевания, в частности, снижением соотношения холестерин (ХС)/ФЛ, что проявляется в более выраженном снижении функциональных способностей клеток печени [14]. Помимо гепатоцитов нарушается структура

и функция клеточной стенки эритроцитов и лимфоцитов. Вследствие недостатка супероксиддисмутазы происходит массивное перекисное окисление легкоокисляемых фосфолипидов, таких как фосфатидилэтаноламинов, фосфатидилхолинов [7]. Характеристика фосфолипидного спектра при остром вирусном гепатите В и хроническом гепатите С выглядит следующим образом. Возрастает доля кардиолипидов, моноинозитидфосфатидов лизофосфатидилхолинов, фосфатидилсерина среди общих фосфолипидов. Снижается доля сфингомиелинов, фосфатидилхолинов, фосфатидилэтаноламинов и среди общих фосфолипидов. Происходит уменьшение соотношения кислых и нейтральных фосфолипидов. В то же время было обнаружено, что массивное ПОЛ, накопление его продуктов и изменение фосфолипидного спектра наиболее значительно выражены в случае вирусного гепатита В (ВГВ) в сочетании с жировым гепатозом, нежели при хроническом гепатите ХГ [7]. Другие исследователи, изучая пациентов, страдающих гепатитом В и находящихся в реконвалесцентном периоде, обнаружили, что у пациентов с легкой формой гепатита В значительных изменений в фосфолипидном спектре эритроцитарных мембран не наблюдается. Показатели ПОЛ также не отличались от контрольной группы. При среднетяжелом течении в 1–2-е месяцы было выявлено снижение концентрации общих фосфолипидов (ОФЛ), и увеличение относительного содержания СМ. К 3–6-му месяцам содержание ОФЛ восстанавливалось, но в то же время повышался уровень фосфатидилэтаноамина. В 9–12-е месяцы наблюдалось повышение уровня СМ. Выявлены интенсификация ПОЛ с истощением системы антиоксидантной защиты в 1–2-й месяцы периода выздоровления, и ее восстановление к 3–6-му месяцам [15]. У пациентов с тяжелой формой заболевания наблюдались самые сильные изменения в фосфолипидном спектре, такие как: снижение ОФЛ в 1–2-м месяцах с постепенным восстановлением к 9–12-м месяцам; Увеличение содержания ЛФХ, СМ, фосфатидной кислоты (ФК) в начале реконвалесцентного периода с постепенным восстановлением к 9–12-му месяцам; уменьшение содержания фосфатидилхолина (ФХ) в 1–2 месяцы с последующим восстановлением к 9–12-му месяцам [15].

По данным С.А. Куриловича и других авторов при хроническом гепатите различной этиологии изменение фосфолипидного состава клеточной стенки эритроцита влияет на его электрические и вязкоупругие свойства. Таким образом, при хронических

гепатитах наблюдались следующие патологические изменения в мембранах эритроцитов: снижение уровня общих фосфолипидов и увеличение соотношения ХС/ФЛ; уменьшение доли фосфатидилсерина (ФС), ФХ, фосфатидилэтаноламина (ФЭ) и СМ а также происходит увеличение содержания фракции лизофосфолипидов (ЛФЛ) [16].

Особенности фосфолипидного спектра клеточных стенок лимфоцитов при остром вирусном гепатите В были связаны с иммунопатологическими процессами, с чем связано более высокое содержание суммарных ЛФЛ и СМ, с одной стороны, и более низкое содержание ФХ и ФЭ, с другой [17].

Также в одном из исследований содержание общих липидов и фосфолипидов в сыворотке крови больных с ОВГВ различных форм тяжести с «классическим протеканием» в разгаре болезни повышалось с утяжелением картины ОВГВ, достигая очень больших величин у больных тяжелой неосложненной формой ОВГВ (соответственно в 1,9 и 2,2 раза выше, чем в контрольной группе). У пациентов, у которых наблюдалась энцефалопатия, наоборот, эти показатели снижались (соответственно в 1,8 и 4,6 раза по сравнению с тяжелой формой болезни). Выраженное уменьшение содержания липидов и особенно легкоокисляемых фосфолипидов при коматогенных формах ОВГВ может быть связано как с усиленным их расходом в реакциях пероксидного окисления, так и с усиленным их гидролизом фосфолипазами [18].

У больных ОВГВ относительное содержание обобщенных ЛФЛ было ниже, чем у здоровых лиц, на 6,2% и на 10,3% ниже, чем у пациентов с токсическим гепатитом ($p < 0,001$), при сопоставлении относительного содержания фракций фосфолипидов сыворотки крови [17].

Вирус гепатита С является основным этиологическим агентом хронических заболеваний печени, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы [19]. Результаты исследований показывают, что HCV-инфекция снижает отношение нейтральных липидов к мембранным. Хотя количество нейтральных липидов и морфология липидных капель осталось неизменным, мембранные липиды, особенно ХС и ФЛ, накапливаются в микросомальной фракции в клетках, инфицированных HCV. К тому же в клетках, инфицированных HCV, было более высокое относительное количество ФХ и триглицеридов с более длинными жирными ацильными цепями и повышенное использование жирных кислот С18, особенно олеиновой кислоты (18:1) [20]. Также известно, вирус гепатита С сильно зависит от метаболизма

липидов, чтобы инфицировать новые клетки и реплицировать. Следовательно, изменения в содержании липидов гепатоцитов могут влиять на репликацию генома HCV, в данном случае наблюдалось снижение отношения ФХ/ФЭ. Снижение этого соотношения фосфолипидов влияет на целостность эндоплазматической ретикулярной мембраны, где происходит репликация HCV. Кроме того, HCV-полимераза NS5B содержит участок связывания сфинголипидов, а ингибитор биосинтеза сфинголипидов был обнаружен в процессе блокирования репликации HCV. Кроме того, ассоциация ХС и сфинголипидов с вирусом гепатита С (ВГС) необходима для внедрения вирусных клеток, созревания вируса и размножения [21].

По результатам одного из исследований уровни 12 сфинголипидов были значительно ниже у пациентов с HCV, чем у здоровых людей ($p < 0,05$), тогда как уровни 11 сфинголипидов были значительно выше у пациентов с HCV, чем при здоровом контроле ($p < 0,05$). Таким образом, различия в уровнях сфинголипидов в плазме были двусторонними.

Уровни 15 ФХ и 3 ФЭ были значительно ниже у пациентов с вирусным гепатитом С, чем у здоровых контролей, тогда как уровни четырех ФХ и одного ФЭ были значительно выше у пациентов с HCV, чем у группы контроля. Кроме того, уровни ФХ и ФХ были значительно ниже у пациентов с тяжелым внутрипеченочным воспалением (IG2 и IG34), чем у пациентов с легким внутрипеченочным воспалением (IG01), что указывает на то, что они потенциально могут быть использованы как маркеры для оценки уровня воспаления [22].

При более подробном изучении фосфолипидного спектра инфицированных HCV клеток печени наблюдались наиболее выраженные изменения для ФХ, имеющего наибольший прирост для ФХ [36: 2] и ФХ [36: 1]. Но содержание ФЭ [36: 3], ФЭ [36: 4], ФЭ [38: 3] и ФХЭ [38: 4] было снижено при HCV-инфекции, в то время как ФЭ [36: 2], ФЭ [36: 1], ФЭ [38: 2], ФЭ [38: 1] увеличились в изобилии. Напротив, для СМ наибольшие относительные изменения обнаружены для СМ [34: 2; 0] и СМ [34: 1; 0], тогда как виды с более длинными алифатическими цепями были меньше всего изменены. При сравнении состава жирных кислот ФХ, ФЭ, ФИ и ФС, было обнаружено поразительное увеличение численности видов фосфолипидов, включающих ЖК типов [18: 0], и [18: 1]. Липидомический анализ в данном случае показал сильное увеличение липидов мембран, в частности ХС и ФХ, в клетках,

инфицированных HCV, тогда как уровни нейтральных липидов остались неизменными. Этот результат, вероятнее всего, отражает высокий спрос на мембранные липиды для формирования мембранной сети самого вируса гепатита С. По данным этого источника аналогично синтез сфинголипидов имеют важное значение для репликации HCV. В то время, несмотря на то, что ранее при острой инфекции были описаны случаи снижения уровня СМ, авторы обнаружили явное увеличение СМ [34: 1; 0] и СМ [42: 2; 0] и СМ [42: 1; 0]. Сер [18: 1/24: 0; 0] является наиболее распространенным видом церамидов. Его содержание сильно возросло в клетках, инфицированных HCV, в микросомальных фракциях, но не в митохондриях или липидных капельках, что указывает на определенную функцию в образовании мембранной сети клеток. Когда были проанализированы относительные количества в каждом липидном классе, было выявлено поразительное предпочтение более длинных жирных ацильных цепей в ФХ и ФС в инфицированных HCV клетках в отличие от других классов фосфолипидов. Также липидомический анализ показал увеличение количества фосфолипидов, содержащих [18: 0] или [18: 1], жирные ацильные цепи. Важность [18: 1] имеет были описаны ранее, в качестве активации пальмитиновой кислоты и десатурации стеариновой кислоты, необходимых для функционирования мембранной сети и впоследствии для репликации HCV. В целом результаты этого исследования продемонстрировали сложное ремоделирование метаболизма липидов клеток хозяина, которое было индуцировано HCV-инфекцией для усиления репликации вируса и продуцирования потомства [23].

По данным В.Г. Булыгина у детей выявлена разница показателей липидного спектра мембран гепатоцитов с 3-й стадией хронизации вирусного гепатита С от аналогичных параметров при 2-й стадией хронизации этого заболевания, в частности повышенным соотношением ХС/ФЛ, что определяет увеличение микровязкости и снижение проницаемости клеточных мембран (следовательно, и лучшую защиту от перекисного окисления липидов) [24]. Также было установлено, что истощение от HCV или гидролиз связанного с вирионом СМ приводит к потере инфекционности. Таким образом, ингибиторы биосинтетического пути сфинголипидов эффективно блокируют образование вирионов. Эти наблюдения показывают, что агенты, способные модифицировать ассоциированное с вирионом содержание липидов, могут функционировать как противовирусные препараты,

предотвращая и / или блокируя инфекцию и продукцию HCV [25].

Существует способ практического применения показателей фосфолипидного спектра в диагностике воспалительных заболеваний печени [26]. Фосфолипидный состав клеточной стенки эритроцита также может служить дополнительным чувствительным критерием повреждения мембран при вирусном гепатите (хроническом или остром) [7]. Информацию об изменении фосфолипидного спектра мембран эритроцитов можно получить с помощью диэлектрофореза в неоднородном переменном электрическом поле который дает нам информацию о вязкоэластических и электрических параметрах эритроцитов [16]. Сравнительные данные фосфолипидного спектра при воспалительных заболеваниях печени показали, что по данным ряда источников снижение содержания фосфолипидов также определяется при тяжелых формах острого гепатита [3, 27].

По результатам исследований, в которых авторы занимались исследованием фосфолипидного спектра как при гепатите С и гепатите В, было установлено, что при сравнении группы пациентов с ХВГ С и ХВГ В и группы здоровых лиц было выявлено снижение показателей в группах с ХВГ. Не было выявлено никаких различий уровня сывороточных ФЛ в зависимости от этиологии вирусного гепатита. При сравнении сывороточной концентрации ФЛ у мужчин и женщин, различных возрастных групп пациентов, у пациентов с различными генотипами HCV, у пациентов с различными штаммами HBV также не было выявлено отличий. Также в данном случае было обнаружено, что концентрация ФЛ в сыворотке крови по сравнению с показателями до лечения была значительно увеличена после курса комбинированной противовирусной терапии (ПВТ), что могло быть объяснено тем, что активность воспаления и деструкция клеточных мембран гепатоцитов сильно снизилась. Повышение содержания ФЛ в крови наблюдалось и при положительном ответе на комбинированную ПВТ, и при терапевтической неудаче. Однако на фоне курса ПВТ не наблюдалось полного восстановления показателей содержания ФЛ [28].

По данным Khedr A. и других авторов, класс ФИ может использоваться в качестве биомаркеров для дифференциации между HCV и HBV, поскольку 6 ФИ были значительно различны в сыворотках, изученных у пациентов с этими двумя заболеваниями [29] по данным В.Ф. Учайкина при легких формах содержание триглицеридов, ФЛ, моно-, диглицеридов, свободного хо-

лестерина и общих липидов увеличивается в среднем на 50 %, а при среднетяжелых и тяжелых формах более чем в 2 раза [30].

Эссенциальные фосфолипиды (EPL) влияют на мембранные зависимые клеточные функции и проявляют антиоксидантную, противовоспалительную, противогрибковую, апоптоз-модулирующую, регенеративную, восстанавливающую мембрану и защитную функции [31]. Показанием к назначению EPL при заболеваниях печени являются: снижение общего уровня фосфолипидов мембраны эритроцитов, а также изменения их соотношения [16]. Исследования по применению EPL у больных с заболеваниями печени показали положительную динамику в клинической картине, а также лабораторно-инструментальных показателях. Соответствующие побочные эффекты, связанные с приемом EPL, не наблюдались [32, 33]. По данным В.А. Саркисян использование препарата «Эссенциале» обоснованно в случае острого гепатита в сочетании с жировым гепатозом [7]. В случае хронического гепатита С применение эссенциале как вспомогательного препарата совместно с интерферонотерапией не обосновано, в связи с отсутствием эффективности [7]. После фосфолипидзамещающей терапии была выявлена положительная динамика в восстановлении фосфолипидного спектра и функциональных свойств эритроцитов (улучшение пластичности, скорости движения клеток к электродам, поляризуемости, емкости и уменьшения показателей вязкости, жесткости, индексов агрегации и деструкции, электропроводности) [16]. Назначение в терапию фосфатидилхолина в виде «Эссенциале» без определения уровня ФХ в крови бессмысленно. На деле при назначении пациентам с повышенным уровнем ФХ наблюдался отрицательный эффект, нарастала желтуха, гипербилирубинемия и активность ферментов печени. Некоторые авторы и вовсе наблюдали отсутствие терапевтического эффекта «Эссенциале» при лечении пациентов острым вирусным гепатитом В [34]. В одном из исследований было установлено мембранопротекторное и антиоксидантное действие препарата Липотон, что подтверждается уменьшением активности аминотрансфераз, содержания в сыворотке крови общего билирубина, конечных (малоновый диальдегид) продуктов липопероксидации. Механизм гепатопротекторного влияния липотона обусловлен восстановлением нормального спектра мембранных фосфолипидов, его антиоксидантным действием, улучшением антиоксидантной функции печени [4]. Также изучали гепатотропную активность

Remaxol и Essentiale N при хроническом вирусном гепатите. Remaxol имел гепатотропный эффект, сравнимый с Essentiale N, но более эффективно сокращал астено-вегетативный, диспептический, холестатический и интоксикационный синдром [35]. V. Reghellin и др. изучили роль рецептора NS5A, который рекрутирует липидкиназу фосфатидилинозитол-4-киназу III (PI4KIII) в индуцированную HCV мембранную сеть для получения фосфатидилинозитол-4-фосфата (PI4P) в местах репликации. Результаты одного из исследований, продемонстрировали, что лечение ингибиторами NS5A приводит к нарушению образования комплекса NS5A-PI4KIII, которое сопровождается значительным снижением уровней PI4P и холестерина в эндомембранных структурах клеток, которые реплицируют HCV [36]. Имеются данные о разработке новой терапии, основанной на регулировании липидного состава и структуры мембраны. Данный вид лечения получил название мембранно-липидная терапия [37].

Заключение

Таким образом, в результате анализа литературы по изменению фосфолипидного спектра клеточных мембран при гепатитах, в частности ВГС и ВГВ, мы пришли к заключению, что фосфолипиды имеют большое значение в патогенезе, диагностике, лечении указанных заболеваний. Существует потенциальная возможность применения показателей фосфолипидного спектра для ранней диагностики воспалительных заболеваний печени, их клинических фаз и осложнений у взрослых и детей, оценки степени тяжести воспалительного процесса, дифференциальной диагностики между ВГВ и ВГС, подбора подходящей терапии и контроля ее эффективности.

Список литературы

1. Sadia Q.A., Farah N.T., Naseem A.C. et al. A comparative study of serum lipid contents in pre and post IFN-alpha treated acute hepatitis C patients. *Lipids in Health and Disease*. 2015. V. 14. P. 117. DOI: 10.1186/s12944-015-0119-x#Bib1.
2. Ипатова О.М. Фосфоглив: Механизм действия и применение в клинике. М., 2005. 11 с.
3. Полотнянко Л.И., Полотнянко А.Н. Лабораторная диагностика заболеваний: учебное пособие для студентов медицинских училищ. М.: Гуманитарный изд. центр ВЛАДОС, 2013. 115 с.
4. Востроилова Г.А., Баранова Т.Ю., Ермакова Т.И. Гепатозащитное действие липотона нового фосфолипидного препарата природного происхождения // *Ученые записки КГАВМ им. Н.Э. Баумана*. 2011. № 1. С. 40–45.
5. Кузнецов В.И., Моррисон В.В., Лиско О.Б., Царева Т.Д., Сретенская Д.А., Гаврилова И.Б., Хлебобжарова О.А. Липиды в структуре и функционировании биологических мембран (обзор) // *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2014. № 10 (2). С. 262–266.

6. Елисеева О.И. Лечение вирусных заболеваний. Гепатит. СПИД. М.: ИГ«Весь», 2017. 124 с.
7. Саркисян В.А. Фосфолипидный спектр и липопероксидация при остром гепатите В и хроническом гепатите С: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2004. 24 с.
8. Попков В.М., Чеснокова Н.П., Ледванов М.Ю. Активация липопероксидации как ведущий патогенетический фактор развития типовых патологических процессов и заболеваний различной этиологии. М., 2012. 25 с.
9. Макаров В.К. Фосфолипиды сыворотки крови в дифференциальной диагностике хронического гепатита и цирроза печени // Вестник ТвГУ. 2018. № 1. С. 161–168.
10. Иванов А.В., Кузякин А.О., Кочетков С.Н. Молекулярная биология вируса гепатита С // Успехи биологической химии. 2005. № 45. С. 37–86.
11. Muriel Lavie Jean Dubuisson. Interplay between hepatitis C virus and lipid metabolism during virus entry and assembly. *Biochimie*. 2017. vol. 141. P. 62–69.
12. Elena N., Belén Y., Carmen D. et al. Interaction of preS domains of hepatitis B virus with phospholipid vesicles. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2009. vol. 1788. P. 417–424.
13. Haider M., Asma N., Ilyas M. et al. Recombinant hepatitis B surface antigen and anionic phospholipids share abiding region in the fifth domain of $\beta 2$ -glycoprotein I. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2008. vol. 1782. P. 163–168.
14. Булыгин В.Г. Параметры липидного спектра в клетках печени и лимфоцитах периферической крови у детей, больных хроническим вирусным гепатитом В // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2011. № 3. С. 24–27.
15. Кузнецов В.И., Ющук Н.Д., Моррисон В.В. Состояние структурных и функциональных показателей биомембран у реконвалесцентов с острым гепатитом В // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2006. № 5. С. 20–25.
16. Курилович С.А., Кручинина М.В., Громов А.А., Генералов В.М., Бакиров Т.С., Рихтер В.А., Семенов Д.В. Обновление применения эссенциальных фосфолипидов при хронических заболеваниях печени: динамика электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов // Гастроэнтерология. 2010. № 11. С. 46–52.
17. Макаров В.К., Рясенский Д.С. Фосфолипиды сыворотки крови и мембран лимфоцитов при остром вирусном гепатите в и токсическом гепатите // Биомедицинская химия. 2009. Т. 55. вып. 4. С. 525–529.
18. Дудник Л.Б., Вискна Л.М., Майоре А.А. Пероксидное окисление липидов и его связь с изменением состава и антиокислительных свойств липидов при коматогенных формах острого вирусного гепатита В // Вопросы медицинской химии. 2000. № 6. С. 597–609.
19. Simmonds P. The origin of hepatitis C virus. *Curr. Top. Microbiol. Immunol* 2013. V. 369. P. 1–15.
20. Hofmann S., Krajewski M., Scherer C. et al. Complex lipid metabolic remodeling is required for efficient hepatitis C virus replication. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell. Biol. Lipids*. 2018. № 1863 (9). P. 1041–1056.
21. Koen Vercauteren, Ahmed Atef Mesalam, Geert Leroux-Roels, and Philip Meuleman. Hepatitis C virus Impact of lipids and lipoproteins on hepatitis C virus infection and virus neutralization. *World J. Gastroenterol*. 2014. Vol. 20(43). P. 15975–15991.
22. Feng Qu, Su-Jun Zheng, Cai-Sheng Wu et al. Lipidomic profiling of plasma in patients with chronic hepatitis C infection. *Anal. Bioanal. Chem*. 2014. Vol. 406(2). P. 555–564.
23. Sarah Hofmann, Matthias Krajewski, Christina Scherera et al. Complex lipid metabolic remodeling is required for efficient hepatitis C virus replication. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell. Biol. Lipids*. 2018. Vol. 1863(9). P. 1041–1056.
24. Булыгин В.Г. Липидный спектр в клетках печени и лимфоцитах крови у детей при разных стадиях хронизации гепатита С // Успехи современного естествознания. 2014. № 5–1. С. 25–28.
25. Hideki Aizaki, Kenichi Morikawa, Masayoshi Fukasawa, et al. Critical Role of Virion-Associated Cholesterol and Sphingolipid in Hepatitis C Virus Infection. *Journal of virology*. 2008. Vol. 82. № 12. P. 5715–5724.
26. Макаров В.К. Способ диагностики хронических заболеваний печени // Патент РФ № 2167424, заявка № 2000118934/14, заявка 17.07.2000, начало действия 17.07.2000, опубл. 20.05.2001, G 01 N 33/50, 33/52 C1.
27. Кулиничев О.С., Лапшин И.А. Биохимия в практике спорта. М.: Спорт, 2018. 124 с.
28. Гудзовская Д.А. Клиническое значение дополнительных показателей активности воспаления при хронических вирусных заболеваниях печени: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.04. Ставрополь, 2010. 152 с.
29. Khedr A., Hegazy M.A., Kammoun A.K., Shehata M.A. Phospholipidomic identification of potential serum biomarkers in dengue fever, hepatitis B and hepatitis C using liquid chromatography-electrospray ionization-tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci*. 2016. Vol. 1009-1010. P. 44–54.
30. Учайкин В.Ф., Чердниченко Т.В., Смирнов А.В. Инфекционная гепатология: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 640 с.
31. Степанов Ю.М., Меланич С.Л., Ягмур В.Б., Клеина И.А., Коненко И.С. Оценка эффективности применения эссенциальных фосфолипидов у больных хроническим вирусным гепатитом С // Гастроэнтерология. 2016. № 1 (59). С. 71–76.
32. Gundermann K.J., Kuenker A., Kuntz E., Drożdż M. Activity of essential phospholipids (EPL) from soybean in liver diseases. *Pharmacol. Rep*. 2011. Vol. 63(3). P. 643–659.
33. Грищенко Е.Б. Место фосфолипидных препаратов в современной терапевтической практике // МС. 2013. № 3. С. 52–57.
34. Макаров В.К. Способ диагностики индивидуального показателя к назначению эссенциале // Патент РФ № 2213977, заявка № 2002106564/14, заявл. 14.03.2002, начало действия 14.03.2002, опубл. 10.10.2003. G01 N 33/92 C1.
35. Pavelkina V.F., Ampleeva N.P. Comparative effectiveness hepatotropic activity remaxol and Essentiale N in chronic viral hepatitis. *Eksp. Klin. Farmakol*. Vol. 201477(12). P. 17–21.
36. Reghellin V., Donnici L., Fenu S., et al. NS5A Inhibitors Impair NS5A-Phosphatidylinositol 4-Kinase III_γ Complex Formation and Cause a Decrease of Phosphatidylinositol 4-Phosphate and Cholesterol Levels in Hepatitis C Virus-Associated Membranes. *Antimicrob. Agents. Chemother*. 2014. Vol. 58(12). P. 7128–7140.
37. Pablo V. Membrane-lipid therapy: A historical perspective of membrane-targeted therapies – From lipid bilayer structure to the pathophysiological regulation of cells. *Biochim. Biophys. Acta Biomembr*. 2017. Vol. 1859(9 Pt B). P. 1493–1506.