УДК 57.043:577.6359

О. М. Подпалова, Н. Є. Нурищенко

МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ АЛКОГОЛЬНОЇ МІОПАТІЇ СКЕЛЕТНИХ М'ЯЗІВ

Київський національний університет ім. Тараса Шевченка,
ННЦ «Інститут біології»

Вступ

Хронічне зловживання алкоголем може призвести до цілої низки ускладнень у скелетних м'язах, включаючи болісність та атрофію із супровідною втратою м'язової маси, зміною ходи та порушенням рухливості. Ці розлади класифікуються як алкогольна міопатія й супроводжуються тяжкими метаболічними, фізіологічними та структурними змінами в скелетних м'язах [1].

Раніше вважалося, що скелетні м'язи є стійкими до дії ушкоджуючих факторів, у тому числі етилового спирту та його метаболітів. Але згодом з'ясувалося, що алкогольна міопатія спостерігається у хронічних алкоголіків у 40–60 % випадків і трапляється не менш як у 5 разів частіше, ніж алкогольний цироз печінки [2] (рис. 1). Хронічна алкогольна міопатія, можливо, є однією з найпоширеніших міопатій у країнах Західної півкулі, навіть ніж успадковані хвороби, такі як міопатія Беккера або м'язова дистрофія Дюшенна. Втім, як не парадоксально, викликані алкоголем м'язові захворювання є одними з найменш вивчених м'язових патологій.

Алкогольна міопатія вважається багатофакторною хворобою, і тому розуміння її патогенезу дещо ускладнене. Механізми, що призводять до розвитку патології м'язів при надмірному вживанні алкоголю, мають кілька варіантів реалізації.

Так, розвиток алкогольної міопатії супроводжується зміною окисно-відновної рівноваги й антиоксидантним дисбалансом у скелетних мязах [1; 3]. Є неспростовні докази того, що і хронічне вживання алкоголю, і гостра алкогольна інтоксикація здатні уповільнювати швидкість білкового синтезу, в тому числі і міофібрилярних білків [3; 4], та синтезу ацетальдегід-білкових аддуктів [2], супроводжуються порушеннями вуглеводного, білкового та енергетичного обмінів речовин, сигнальних каскадів, реалізації апоптозу та регуляції генів [5].

Загалом, більшість досліджень показують, що хронічна алкогольна міопатія помірно оборотна [6], це залежить від дози алкоголю та тривалості споживання. Наприклад, Vary et al. (2004) показали, що алкоголь-індукований дефіцит синтезу білка був нормалізований за наступні 72 год після відміни прийому алкоголю до відновлення факторів ініціації та елонгації. Проте результати деяких клінічних досліджень свідчать про те, що м'язова слабкість та атрофія можуть тривати протягом багатьох років [6]. Вчені припускають, що довгострокове зловживання алкоголем може призвести до необоротних змін [1].

Метою роботи було узагальнити знання про механізми виникнення захворювань м'язів, викликаних алкоголем.

Молекулярні механізми розвитку міопатії в скелетних м'язах, пов'язані з впливом на біосинтез білка

Одна з найяскравіших аномалій метаболічних процесів за умов хронічного зловживан-

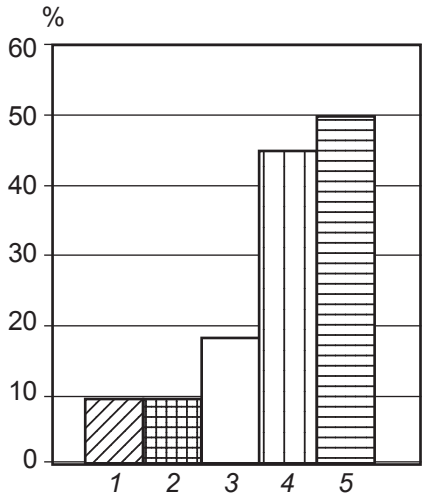

Рис. 1. Частота виявлення деяких захворювань у хронічних алкоголіків (за Estruch et al., 1993): *1* — цироз; *2* — кардіоміопатія; *3* — периферична нейропатія; *4* — відсутність ускладнень; *5* — міопатія

ня алкоголем — зменшення м'язової маси, що пов'язано з атрофією волокон II типу (тих, які здатні до швидкого скорочення). Морфометричний аналіз показав, що алкогольна проксимальна міопатія є результатом зменшення розміру волокна без змін їх кількості [6]. Хоча, як зазначалося раніше, ці зміни можуть бути оборотними при припиненні вживання алкоголю.

Незаперечно встановлено, що при хронічному прийомі алкоголю та гострій алкогольній інтоксикації уповільнюється швидкість синтезу білка загалом і синтез білків міофібрил зокрема [7]. Додавання етанолу до культури міоцитів знижує синтез білка залежно від дози та часу впливу. Введення інгібітора алкогольдегідрогенази 4-метилпіразолу не в змозі запобігти ефекту зменшення рівня синтезу білка в м'язах, що викликане алкоголем [8; 9].

Такий вплив алкоголю в скелетних м'язах є результатом ушкодження факторів ініціації трасляції, хоча в інших органах і тканинах може також відбуватися порушення й інших етапів процесу білкового синтезу (наприклад елонгації) [10].

Низка досліджень вказує на те, що мішенню дії алкоголю можуть бути тирозинові, а також Ser/Thr протеїнкінази, які є загальними точками дотику для різних сигнал-трансдукторних шляхів, що спричиняють фосфорилування факторів транскрипції та трансляції в білковому синтезі.

Крім того, ці кінази є точками біфуркації сигнальних шляхів, що призводять або до фосфорилування білка, який зв'язує фактор елонгації-трансляції 4E-BP1, або до фосфорилування рибосомальної S6 кінази S6K-1. Гостра алкогольна інтоксикація знижує рівень фосфорилування S6K-1 і білка S6. Подібне зниження активації S6K-1/S6 шляху виявлено і в культурі міоцитів при додаванні етанолу. Крім того, алкоголь знижує рівень фосфорилування білка, що зв'язує фактор елонгації-трансляції eIF4E — білок 4E-BP1 — як *in vivo,* так і *in vitro*. Таким чином, 4E-BP1 діє як репресор трансляції, тому зниження рівня фосфорилування може призвести до перерозподілу фактора елонгації-трансляції eIF4E з активного комплексу eIF4E-eIF4G до неактивного комплексу eIF4E-4EBP1, що пригнічує трансляцію [11].

Викликане алкоголем зниження фосфорилування 4E-BP1, S6K1, S6 пояснюють супровідним зменшенням фосфорилування інсулінового рецептора, рецептора до інсуліноподібного фактора росту (IGF), субстрату-1 інсулінового рецептора або протеїнкінази B у скелетних м'язах [11; 12].

На додаток до вищезазначених дефектів в ініціації трансляції алкоголь також погіршує анаболічну дію певних факторів росту та порушує функціонування внутрішньоклітинних сигнальних процесів у скелетних м'язах. Наприклад, гостра алкогольна інтоксикація помітно притуплює здатність інсуліну та IGF-I до фосфорилування S6K1 і S6-білка, тим самим пригнічуючи біосинтез м'язових протеїнів.

Цікаво, що оскільки вплив алкоголю на білковий синтез можливий через два основних шляхи, пов'язані з дією на 4E-BP1 або S6K-1/S6, то дефекти трансляції реалізуються через різні класи мРНК, хоча цей факт сьогодні залишається нез'ясованим.

Важливо зазначити, що алкоголь знижує білковий синтез не тільки через зниження концентрації анаболічних гормонів, але також може сприяти створенню гормоностійких станів у організмі [11].

Механізми розвитку міопатії, пов'язані з впливом алкоголю на вміст інтерлейкінів

Нещодавно було встановлено, що скелетні м'язи здатні самостійно продукувати кілька типів цитокінів. Сьогодні цей список включає IL-6, IL-8 і IL-15. Важливу роль у регуляції експресії цих цитокінів у скелетних м'язах відіграє їх скоротлива активність [13].

Інтерлейкін-6 є одним із найважливіших медіаторів гострої фази запалення. У м'язах і жировій тканині він стимулює мобілізацію енергії, що призводить до підвищення температури тіла. Продукування IL-6 модулюється наявністю вуглеводів у скелетних м'язах; IL-6 вивільняється з м'язів, що скорочуються, в кров і може збільшити ліполіз та транскрипцію генів в абдомінальній підшкірній жировій клітковині через свій вплив на жирову тканину [14].

Інтерлейкін-8 є потужним медіатором запалення, що належить до групи хемокінів. Продукується під впливом бактеріальних ендотоксинів і цитокінів, головним чином, під дією фактора некрозу пухлин (ФНП) та IL-1, а також IL-3. Властивості IL-8 викликати міграцію клітин і сприяти їх адгезії визначають його як активного учасника гострої запальної реакції в місцях проникнення патогену.

Інтерлейкін-15 виробляється моноцитами, епітеліоцитами та гладком'язовими клітинами. За дією на Т-лімфоцити IL-15 схожий на IL-2, що пояснюється здатністю специфічно зв'язуватися з IL-2-рецепторами. Активує NK та B-лімфоцити, спричинює анаболічний ефект на скелетні м'язи *in vitro* та in vivo, відіграє важливу роль у зниженні маси жирової тканини [15].

Дослідження [10] показали підвищення вмісту прозапальних цитокінів у м'язах і плазмі крові у хворих на хронічний алкоголізм.

Виявлено значущу кореляцію рівня IL-6 із жировою масою тіла, яка може свідчити про те, що жирова тканина сприяє збереженню високого рівня цитокінів у стабільних алкого-

ліків. González-Reimers et al. повідомляють, що показники концентрації IL-15, IL-6, TNF-α, IL-8 і малонового діальдегіду (МДА) були вищими у алкоголіків, ніж у контрольній групі; зміни рівня МДА та IL-6 були чітко пов'язані з печінковою недостатністю, тимчасом як рівень IL-15 був вищим серед пацієнтів, що померли протягом 18 міс. після обстеження та відмови від алкоголю і в кого були високі показники білірубіну в сироватці крові. Автори не виявили зв'язку між IL-15 і м'язовою масою, інтенсивністю вживання алкоголю і станом харчування. Інтерлейкін-6 показав зворотну кореляцію з функцією печінки, інтенсивністю алкоголізму та станом харчування [16].

Таким чином, у літературі висвітлюються питання участі інтерлейкінів, що є універсальними регуляторами метаболічних процесів у механізмах алкогольної інтоксикації, в основному пов'язаних із порушенням функції печінки, тимчасом як їх роль при алкогольній міопатії однозначно не встановлена.

Окисний стрес і мікроелементи при алкогольній міопатії

У патогенезі алкогольної міопатії важлива роль відводиться активації вільнорадикального окиснення та оксидативному ушкодженню біологічних макромолекул. Оксидативний стрес може призвести до посилення перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), змін стану мембран у м'язах [3] і ушкодження структурних білків, ДНК і РНК [17].

Як відомо, оксидативний стрес може відбуватися або шляхом збільшення продукування вільних радикалів, або шляхом зниження активності антиоксидантних систем. У алкоголіків спостерігається надмірне продукування активних форм кисню в мікросомальній системі мітохондрій, що погіршує процес окиснення жирних кислот і підвищує ПОЛ.

Активність антиоксидантних систем також має важливе значення у патогенезі надмірного впливу вільних радикалів. До них належить супероксиддисмутаза (SOD), глутатіонпероксидаза (GPX) і каталаза, а також карнозиназа, аскорбінова кислота, бета-каротин, альфатокоферол тощо [18–20]. На моделі у тварин було зафіксовано збільшення активності SOD, GPX і вмісту МДА, що корелює із вмістом заліза в м'язах та атрофією волокон II типу (тих, що здатні до швидкого скорочення) [21]. Цинк, марганець, мідь і селен є кофакторами ферментів-антиоксидантів, тимчасом як нагромадження заліза може сприяти перекисному окисненню [22]. Підвищення рівня МДА при алкогольній інтоксикації також було встановлено в роботі.

У дослідженнях скелетних м'язів мишей, яким вводили етанол, було показано виснаження мітохондріальної ДНК (мтДНК) [22]. Антиоксиданти, наприклад α-токоферол, є ефективними засобами профілактики такого стану, оскільки здатні ліквідувати зазначені порушення [23].

Водночас дослідження на щурах, яким давали α-токоферол і цинк, показали, що ці добавки не поліпшили стану ані хронічної, ані гострої алкогольної міопатії [20; 21; 24]. Також не виявили змін рівнів антиоксидантів, таких як α-токоферол, аскорбінова кислота і ретинол, у хворих на алкоголізм із міопатією у сироватці крові та м'язах.

Разом із тим, у більш пізніх дослідженнях показано, що дефіцит відновленого глутатіону (GSH) може мати значний вплив на механізми розвитку патологій м'язів: GSH є основним нуклеофільним утилізатором вільних радикалів у скелетних м'язах, стабілізує інші антиоксидантні системи, послаблює редокс-чутливі катаболічні фактори та сприятливо впливає на мембрани за рахунок зниження викликаного алкоголем ПОЛ [4; 25].

Отже, аналіз літератури свідчить про важливу роль активації вільнорадикального окиснення при алкогольній інтоксикації, але вирішальна роль цього процесу для розвитку алкогольної міопатії не доведена.

Роль апоптозу в алкогольній міопатії

Апоптоз пов'язаний з такими процесами, як проліферація клітин і диференціація, та є одним із основних механізмів клітинного гомеостазу.

Апоптоз незаперечно відіграє роль у процесах ушкодження органів, що викликані алкоголем [26]. Етанол може активувати апоптоз через різні механізми, наприклад, внаслідок збільшення рівнів c-myc мРНК, порушення концентрації внутрішньоклітинного $[Ca]^{2+}$ [27], підвищення TNF-α та зменшення ядерного фактора NF-kB [26], підвищення сигналізації через MAP-кінази [28].

Хронічне вживання алкоголю потенційно активує апоптоз, про що свідчать дослідження на лімфоцитах [29], нейронах, гепатоцитах, а також міокарді [30]. Із розвитком апоптозу може бути пов'язана прогресуюча дисфункція скелетних міоцитів і прогресивна втрата міоцитів при хронічній алкогольній міопатії. В алкоголіків із скелетною міопатією показники апоптозу вищу порівняно з пацієнтами без скелетної міопатії. Таким чином, етанол, що викликає апоптоз, сприяє активації проапоптотичних механізмів у скелетних м'язах, що призводить до структурних уражень м'язових волокон.

Висновки

Таким чином, алкогольна міопатія — розповсюджене ускладнення, що виникає при зловживанні алкоголем. Меха-

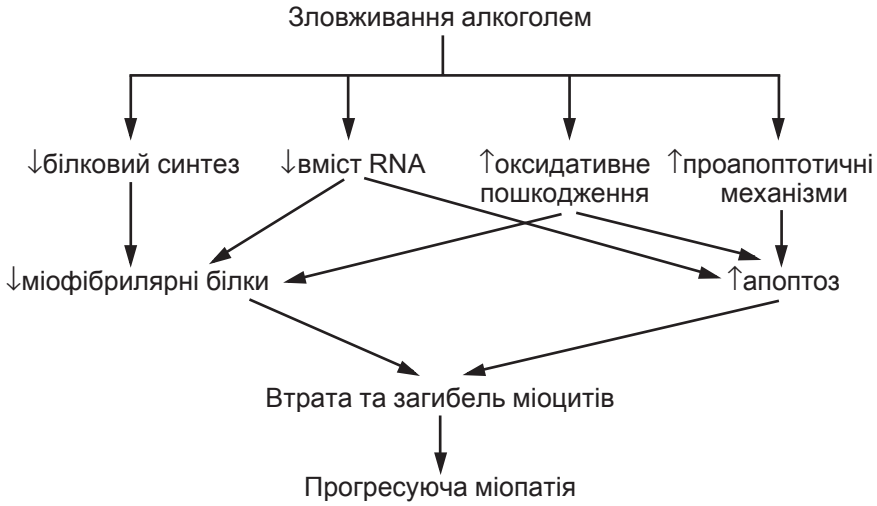

Рис. 2. Основні механізми розвитку алкогольної міопатії

нізм цього захворювання є багатофакторним і включає пригнічення білкового синтезу, в тому числі скорочувальних білків, зміни експресії певних генів, окисний стрес, активацію апоптозу, а також підвищення рівня прозапальних інтерлейкінів (рис. 2).

ЛІТЕРАТУРА

1. *Molecular* and cellular events in alcohol-induced muscle disease / J. Fernández-Sola, V. R. Preedy, C. H. Lang [et al.] // Alcohol Clin. Exp. Res. – 2007. – Vol. 31. – P. 1953–1962.

2. *Relationship* between ethanol-related diseases and nutritional status in chronically alcoholic men / R. Estruch, J. M. Nicolas, E. Villegas [et al.] // Alcohol Alcohol. – 1993. – Vol. 28. – P. 543–550.

3. *Alcoholic* muscle disease and biomembrane perturbations / J. Adachi, M. Asaano, Y. Ueno [et al.] // J. Nutr. Biochem. – 2003. – Vol. 14. – P. 616–625.

4. *Otis J. S.* Procysteine stimulates expression of key anabolic factors and reduces plantaris atrophy in alcohol-fed rats / J. S. Otis, D. M. Guidot // Alcohol Clin. Exp. Res. – 2009. – Vol. 33. – P. 1450–1459.

5. *Urbano-Márquez A.* The effects of alcohol on skeletal and cardiac muscle / A. Urbano-Márquez, J. Fernández-Sola' // Muscle Nerve. – 2004. – Vol. 30. – P. 689–707.

6. *Vary T. C.* Restoration of protein synthesis in heart and skeletal muscle after withdrawal of alcohol / T. C. Vary, A. C. Nairn, C. H. Lang // Alcohol Clin. Exp. Res. – 2004. – Vol. 28. – P. 517–525.

7. *Protein* and mRNA levels of the myosin heavy chain isoforms I[beta], IIa, IIx and IIb in Type I and Type II fibre-predominant rat skeletal muscles in response to chronic alcohol feeding / M. E. Reilly, G. McKoy, D. Mantle [et al.] // J. Muscle Res. Cell. Motil. – 2000. – Vol. 21. – P. 763–773.

8. *Alcohol* intoxication impairs phosphorylation of S6K1 and S6 in skeletal muscle independently of ethanol metabolism / C. H. Lang, A. M. Pruznak, N. Deshpande [et al.] // Alcohol Clin. Exp. Res. – 2004. – Vol. 28. – P. 1758–1767.

9. *Basoah A.* Rapid rates of newly synthesized mitochondrial protein degradation are significantly affected by the generation of mitochondrial free radicals / A. Basoah, P. M. Matthews, K. J. Morten // FEBS Lett. – 2005. – Vol. 579. – P. 6511–6517.

10. *Temporal* differences in the ability of ethanol to modulate endotoxin-induced increases in inflammatory cytokines in muscle under in vivo conditions / R. A. Frost, G. Nystrom, P. V. Burrows, C. H. Lang // Alcohol Clin. Exp. Res. – 2005. – Vol. 29. – P. 1247–1256.

11. *Alcohol* impairs leucine-mediated phosphorylation of 4E-BP1, S6K1, eIF4G, and mTOR in skeletal muscle / C. H. Lang, R. A. Frost, N. Deshpande [et al.] // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2003. – Vol. 285. – P. E1205–E1215.

12. *Alcohol* and indinavir adversely affect protein synthesis and phosphorylation of MAPK and mTOR signaling pathways in C2C12 myocytes / L. Q. Hong-Brown, C. R. Brown, D. S. Huber, C. H. Lang // Alcohol Clin. Exp. Res. – 2006. – Vol. 30. – P. 1297–1307.

13. *Pedersen B. K.* Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6 / B. K. Pedersen, M. A. Febbraio // Physiological reviews. – 2008. – Vol. 88 (4). – P. 1379–1406.

14. *IL-6* increases insulin stimulated glucose disposal in humans and glucose uptake and fatty acid oxidation in vitro via AMPK / A. L. Carey, G. R. Steinberg, S. L. Macaulay [et al.] // Diabetes. – 2006. – Vol. 55. – P. 2688–2697.

15. *Carbohydrate* ingestion influences skeletal muscle cytokine mRNA and plasma cytokine levels after a 3-h run / D. C. Nieman, J. M. Davis, D. A. Henson [et al.] // J. Appl. Physiol. – 2003. – Vol. 94. – P. 1917–1925.

16. *Interleukin-15* and other myokines in chronic alcoholics / E. González-Reimers, C. M. Fernández-Rodríguez, F. Santolaria-Fernández [et al.] // Alcohol Alcohol. Epub. – 2011, Jun 2, Sep-Oct. – Vol. 46 (5). – P. 529–533.

17. *Hydrogen* peroxide causes greater oxidation in cellular RNA than in DNA / T. Hofer, C. Badouard, E. Bajak [et al.] // Biol. Chem. – 2005. – Vol. 386. – P. 333–337.

18. *Mitochondrial* superoxide: production, biological effects, and activation of uncoupling proteins / M. D. Brand, C. Affourtit, T. C. Esteves [et al.] // Free Radic. Biol. Med. – 2004. – Vol. 37. – P. 755–767.

19. *The effect* of high fat feeding on intramuscular lipid and lipid peroxidation levels in UCP3-ablated mice / J. Hoeks, M. K. Hesselink, W. Sluiter [et al.] // FEBS Lett. – 2006. – Vol. 580. – P. 1371–1375.

20. *Expression* of muscle uncoupling protein 3 mRNA in response to ethanol dosage / G. Baffy, H. Seitz, M. Koll, V. R. Preedy // Alcohol Clin. Exp. Res. – 2006. – P. 30 (Suppl). – P. 147A.

21. *Alcoholic* myopathy: lack of effect of zinc supplementation / M. C. Durán-Castellón, E. González-Reimers, A. López-Lirola [et al.] // Food Chemical Toxicol. – 2005. – Vol. 43. – P. 1333–1343.

22. *Ramm G. A.* Hepatotoxicity of iron overload: mechanisms of ion-induced hepatic fibrogenesis / G. A. Ramm, R. G. Ruddell // Semin Liver. Dis. – 2005. – Vol. 25. – P. 433–439.

23. *Acute* ethanol administration oxidatively damages and depletes mitochondrial DNA in mouse liver, brain, heart and skeletal muscles: protective effects of anti-oxidants / A. Mansouri, C. Demeilliers, S. Amsellem [et al.] // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 2007. – Vol. 298. – P. 737–743.

24. *Chronic* alpha-tocopherol supplementation in rats does not ameliorate either chronic or acute alcohol-induced changes in muscle protein metabolism / M. Koll, J. A. Beeso, F. J. Kelly [et al.] // Clin. Sci. – L., 2003. – Vol. 104. – P. 287–294.

25. *Jackson M. J.* Redox regulation of skeletal muscle / M. J. Jackson // IUBMB Life. – 2008. – Vol. 60. – P. 497–501.

26. *Glutathione* metabolism and its implications for health / G. Wu, Y. Z. Fang, S. Yang [et al.] // J. Nutr. – 2004. – Vol. 134. – P. 489–492.

27. *Evidence* of apoptosis in alcoholic cardiomyopathy / J. Fernández-Sola', F. Fatjo, E. Sacanella [et al.] // Hum. Pathol. – 2006. – Vol. 37. – P. 1100–1110.

28. *Alcohol* increases tumor necrosis alpha and decreases nuclear factor-kappab to activate hepatic apoptosis in genetically obese mice / M. A. Robin, C. Demeilliers, A. Sutton [et al.] // Hepatology. – 2005. – Vol. 42. – P. 1280–1290.

29. *Mechanisms* of alcohol-induced tissue injury / P. E. Molina, J. B. Hoek, S. Nelson [et al.] // Alcohol Clin. Exp. Dis. – 2003. – Vol. 27. – P. 563–575.

30. *Inhibition* of store-operated Ca(2+) channels prevent ethanol-induced intracellular Ca(2+) increase and cell injury in a human hepatoma cell line / H. Liu, X. Jia, Z. Luo [et al.] // Toxicol Lett. – 2012, Feb 5. – Vol. 208 (3). – P. 254–261. Epub 2011, Nov 17.

УДК 616.36-002.2-08:612.017

К. Л. Сервецький, Т. В. Чабан, О. М. Усиченко, К. М. Усиченко

МЕХАНІЗМИ ТРИВАЛОЇ ПЕРСИСТЕНЦІЇ ВІРУСІВ ГЕПАТИТІВ В, С ТА ПРИ ПОЄДНАНІЙ ПАТОЛОГІЇ В+С ІНФЕКЦІЇ

Одеський національний медичний університет

Зростаюча захворюваність на гепатит С і В, особливо серед осіб молодого віку, високий ризик розвитку хронічних форм хвороби, часте формування цирозу, а також розвиток гепатоцелюлярної карциноми роблять проблему гепатитів С і В однією з найважливіших у інфекційній патології [1–3].

Причини тривалої персистенції вірусів гепатиту В (HBV) і С (HCV) в організмі остаточно не вивчені. Сьогодні не з'ясовані механізми формування хронічного гепатиту і подальшого його прогресування з переходом у цироз печінки, що є однією з актуальних проблем сучасної клінічної імунології.

На думку багатьох дослідників, у патогенезі хронічних вірусних інфекцій основне значення мають два чинники: особливості вірусу залежно від стадії його життєдіяльності, а також характер імунної відповіді макроорганізму. Встановлено, що імунній системі належить провідна роль у патогенезі хронічно рецидивуючих інфекційних захворювань. При цьому прогресування таких хвороб залежить від комбінації деяких чинників, серед яких важливе місце належить імунологічному синдрому, що відображає характер порушень імунного гомеостазу [4–7].

Останніми роками встановлено, що тривала персистенція вірусу HCV багато в чому визначається особливостями його структури та механізмом взаємодії з клітинами. При цьому кожен молекулярний компонент HCV сприяє проникненню вірусу до чутливої клітини, має виражену регуляторну дію на мішень. Крім того, вірусні білки визначають виражену антигенну гетерогенність HCV.

Характеризується HBV дуже високою частотою мутацій. Мутації в S-гені HBV і відповідні амінокислотні заміни в імунодомінантній α-детермінанті HBsAg впливають на зв'язування антитіл з HBsAg [8].

Відомо, що HBV не притаманна пряма цитопатична дія, лізис інфікованих гепатоцитів визначається імунною відповіддю людини. Недостатність лізису інфікованих вірусом гепатоцитів може бути пов'язана з різними чинниками: з посиленою супресорною Т-клітинною функцією цитотоксичних лімфоцитів, а також наявністю блокуючих антитіл на клітинній мембрані [9].

Мікст HBV+HCV-інфекція посідає провідну позицію в структурі вірусних гепатитів [10; 11]. Досить рідко виявляється відразу 2 вірусних геноми, що пояснюється феноменом вірусної інтерференції. При цьому можливе взаємне інгібування двох геномів, що може проявлятися як ізольованим домінуванням одного з них, так і повним самовилікуванням, коли обидва маркери вірусної реплікації не визначаються [10]. У більшості випадків при хронічних мікст-гепатитах (HBsAg + aHCV) спостерігається лише реплікація HCV. Інфікування HCV хворих на хронічний гепатит В більше ніж у половині випадків призводить до елімінації одного з вірусів — частіше HBV [11].

Сьогодні відомо, що характер імунної відповіді на вірусну інфекцію залежить від домінуючої участі Т-лімфоцитів — хелперів 1-го (Th1) і 2-го (Th2) типів, які відрізняються за спектром продукованих ними цитокінів.

Активація Th1, продукуючих інтерферон-γ (IFN), інтерлейкін-2 (IL), фактор некрозу пухлин-α (TNF) і -β, приводить до стимуляції функцій Т-лімфоцитів і макрофагів, розвитку імунної відповіді за клітинним типом, який відіграє вирішальну роль у захисті від внутрішньо-