

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2024.141.25>

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ АЛЬБУМИНА ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ И ЕГО ОСЛОЖНЕНИЯХ

Обзор

Демченко А.А.^{1,*}, Кравцова А.И.², Михаелян Д.А.³, Храпко Г.А.⁴, Унежева А.М.⁵, Катчиев Р.Э.⁶, Зенковская А.Г.⁷,
Зенковская А.Г.⁸, Курносова Д.А.⁹, Мнацаканян Г.Э.¹⁰, Лайпанова Ф.А.¹¹, Капран С.С.¹², Доценко О.А.¹³,
Бондаренко М.Е.¹⁴

¹ ORCID : 0009-0002-4952-2849;

² ORCID : 0009-0004-8049-9741;

³ ORCID : 0009-0005-6718-6115;

⁴ ORCID : 0009-0002-7839-1905;

⁵ ORCID : 0009-0009-3428-1916;

⁶ ORCID : 0009-0005-9193-0223;

⁷ ORCID : 0009-0005-6174-1114;

⁸ ORCID : 0009-0001-1129-2120;

⁹ ORCID : 0009-0001-1923-8807;

¹⁰ ORCID : 0000-0001-7632-0017;

¹¹ ORCID : 0009-0007-3535-1985;

¹² ORCID : 0009-0005-1542-8493;

¹³ ORCID : 0009-0004-6297-0683;

¹⁴ ORCID : 0009-0007-2532-5273;

^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14} Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (eb_ebr[at]mail.ru)

Аннотация

В статье представлен обзор и анализ данных по структурно-функциональным особенностям альбумина в норме, при циррозе печени (ЦП) и его осложнениях, опубликованных в отечественных источниках, а также в PubMed и Scopus за период с 2015 по 2023 гг. Описаны наиболее изученные неонкотические свойства альбумина, особенности нативной структуры, синтеза и возможных посттрансляционных модификаций, а также его роль в механизмах окислительного стресса и системного воспаления при ЦП. Освещены вопросы заместительной терапии альбумином при циррозе печени, её эффективности и рациональности при различных осложнениях с учетом показателя выживаемости таких пациентов. Оценены возможные перспективы научных исследований по данной тематике.

Ключевые слова: альбумин, цирроз печени, меркапталбумин, окислительный стресс.

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL TRAITS OF ALBUMIN IN LIVER CIRRHOSIS AND ITS COMPLICATIONS

Review article

Demchenko A.A.^{1,*}, Kravtsova A.I.², Mikhaelyan D.A.³, Khrapko G.A.⁴, Unezheva A.M.⁵, Katchiev R.E.⁶, Zerkovskaya A.G.⁷, Zerkovskaya A.G.⁸, Kurnosova D.A.⁹, Mnatsakanyan G.E.¹⁰, Laipanova F.A.¹¹, Kapran S.S.¹², Dotsenko O.A.¹³,
Bondarenko M.Y.¹⁴

¹ ORCID : 0009-0002-4952-2849;

² ORCID : 0009-0004-8049-9741;

³ ORCID : 0009-0005-6718-6115;

⁴ ORCID : 0009-0002-7839-1905;

⁵ ORCID : 0009-0009-3428-1916;

⁶ ORCID : 0009-0005-9193-0223;

⁷ ORCID : 0009-0005-6174-1114;

⁸ ORCID : 0009-0001-1129-2120;

⁹ ORCID : 0009-0001-1923-8807;

¹⁰ ORCID : 0000-0001-7632-0017;

¹¹ ORCID : 0009-0007-3535-1985;

¹² ORCID : 0009-0005-1542-8493;

¹³ ORCID : 0009-0004-6297-0683;

¹⁴ ORCID : 0009-0007-2532-5273;

^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14} Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

* Corresponding author (eb_ebr[at]mail.ru)

Abstract

The article presents a review and analysis of data on structural and functional features of albumin in normal, in liver cirrhosis (LC) and its complications, published in domestic sources, as well as in PubMed and Scopus for the period from 2015 to 2023. The most studied non-oncotic properties of albumin, characteristics of native structure, synthesis and possible post-

translational modifications, as well as its role in the mechanisms of oxidative stress and systemic inflammation in LC are described. The issues of albumin replacement therapy in liver cirrhosis, its efficacy and rationality in various complications, taking into account the survival rate of such patients, are highlighted. Possible prospects of scientific research on this subject are evaluated.

Keywords: albumin, liver cirrhosis, mercaptalbumin, oxidative stress.

Введение

Альбумины являются семейством глобулярных, мономерных, гидрофильных белков, имеющих сердцевидную форму, молекулярная масса которых составляет 65–70 кДа с периодом полураспада в организме около 19 дней. Структура их стабильна в диапазоне pH 4–9 и сохранна при нагревании до 60 °С в течение 10 часов [1].

В наибольшей концентрации альбумины присутствуют в плазме крови (35–50 г/л), составляя до 60% всех ее белков. В других средах организма их содержание более низкое: в лимфе – 15–36 г/л, в межклеточной жидкости – 3–10 г/л, в ликворе – 0,3 г/л (преимущественно транстиретин). Суммарно в организме взрослого человека масса альбуминов достигает 450 г, при этом большая её часть приходится на интерстициальную ткань (около 300 г) [2].

В настоящее время изучение неонкотических свойств человеческого сывороточного альбумина (ЧСА) рассматривается как одно из перспективных направлений мировой и отечественной медицины и гепатологии, в частности [3]. В работах ряда авторов описана существенная эффективность терапии ЧА при циррозе печени и ее корреляция с выживаемостью, тяжестью и сроками развития осложнений у данной категории пациентов [2], [3]. При этом остаются открытыми вопросы качественной характеристики физико-химических свойств сывороточного альбумина при ЦП, их связи с лабораторными изменениями и клиническими проявлениями, что указывает на необходимость анализа и систематизации накопленных данных для их использования в практической деятельности врача-гастроэнтеролога в рамках заместительной терапии у пациентов с циррозом печени.

Методика исследований

Целью этой работы является систематизация и обзор литературных данных, описывающих структурно-функциональные особенности альбумина при ЦП и его осложнениях, определение роли ЧСА в диагностике и лечении цирроза печени. Для решения поставленной цели были определены следующие задачи:

- ознакомиться с докладами, посвященными изучению физико-химических свойств альбумина в норме и при ЦП, с использованием отечественных источников и баз данных PubMed и Scopus;
- проанализировать литературные данные, содержащие сведения о влиянии заместительной терапии ЧСА при циррозе печени на выживаемость данной категории пациентов;
- оценить связь между концентрацией альбумина плазмы, его качественными параметрами и клиническими проявлениями при декомпенсации ЦП.

Для получения комплексной картины о структурно-функциональных особенностях альбуминов при циррозе печени и его осложнениях нами были проанализированы статьи, материалы конференций и отчеты государственных и иностранных докладов, посвященных данной тематике, за 2015–2023 гг.

Синтез и структура

Человеческий сывороточный альбумин является многодоменной мономерной макромолекулой, имеющей уникальную структуру, которая позволяет связывать разнообразные лиганды посредством аллостерической модуляции [2], [4]. Ген человеческого альбумина локализован на длинном плече 4-й хромосомы, состоит из 1691 нуклеотида, включает 14 интронов и 15 экзонов [5]. ЧСА синтезируется в печени (преимущественно в полисомах гепатоцитов) в форме преальбумина, затем подвергающемуся удалению N-концевого фрагмента в эндоплазматической сети и, в виде проальбумина, расщеплению в аппарате Гольджи [6]. Дефектные копии сывороточного альбумина подвергаются убиквитированию для дальнейшей деструкции в протеосомах [2], [7]. В печени здорового взрослого человека в сутки образуется до 15 г альбумина, что составляет около 10% от общего синтеза белка в данном органе [8]. Молекула человеческого сывороточного альбумина состоит из 585 аминокислотных остатков и включает в себя 35 остатков цистеина (Cys), при этом тиоловые (сульфгидрильные) группы 34-х из них участвуют в образовании 17 внутримолекулярных дисульфидных связей, стабилизирующих третичную структуру, что сообщает аллостерические свойства ЧСА. Остаток Cys, не принимающий участие в посттрансляционной модификации, остаётся свободным в 34-м положении (Cys34) и определяет гетерогенность изоформ сывороточного альбумина [1], [2], [4].

В зависимости от окислительно-восстановительного состояния Cys34 ЧСА можно разделить на три условные фракции:

- меркаптальбумин (Cys34 восстановлен, свободная тиоловая форма);
- немеркаптальбумин-1 (Cys34 обратимо окислен до дисульфидов при взаимодействии с низкомолекулярными тиолами);
- немеркаптальбумин-2 (Cys34 необратимо окислен до сульфинового или сульфокислоты).

В плазме здорового взрослого человека удельный вес меркаптальбумина превалирует над другими формами и составляет более 70%, однако при развитии многих патологических состояний данное соотношение может смещаться в сторону окисленных форм [9], [10], [11].

Свойства

С момента выделения сывороточного альбумина и до недавнего времени считалось, что его основные функции в организме сводятся к обеспечению коллоидно-осмотического давления и переносу различных эндогенных и экзогенных лигандов (билирубин, ионы металлов, лекарственные вещества и т.п.) [12]. Однако в последние годы результаты экспериментальных исследований обратили внимание ученых на системные неонкотические свойства ЧСА, обусловленные конформацией молекулы. Среди них:

- участие в окислительно-восстановительном гомеостазе системы крови (предотвращает системный окислительный стресс преимущественно за счёт Cys34, сообщающего антиоксидантные свойства) [9], [13];
- снижение синтеза цитокинов (блокирует передачу сигналов с TLR3 и TLR4) [14];
- антитоксическое действие (связывает токсин *Clostridium difficile*) [15];
- модулирует транскапиллярный обмен жидкости (за счёт взаимодействия с эндотелиальным внеклеточным матриксом) [16];
- протектирует эндотелий (снижает нитрозативный стресс и клеточную адгезию) [2], [16];
- участие в регуляции коагуляции и функции тромбоцитов [2], [17].

Подобная широта влияния на системные физиологические процессы не только указывает на важность роли альбумина, но и определяет многообразие патологических процессов и состояний, при которых могут нарушаться его функции. В данном ключе наибольшее значение приобретают хронические заболевания печени, в особенности цирроз печени, в терапии которого на протяжении многих лет применяется человеческий сывороточный альбумин.

Структурно-функциональные особенности альбумина при циррозе печени

Прогрессирование терминальных стадий заболеваний печени приводит к нарушению нормального соотношения изоформ альбумина, что выражается в увеличении концентраций немеркаптальбуминов и нарушению транспортной функции [18]. В качестве наиболее вероятной причины данного изменения выступает провоспалительная и прооксидантная среда сосудистого русла, характерная для поздних стадий цирроза печени [19], [20]. При этом помимо окисления нативного ЧСА при декомпенсации цирроза печени происходит его гомодимеризация (образование тиоловых связей между остатками Cys34 двух мономеров сывороточного альбумина) на фоне окислительного стресса, что также снижает концентрацию нормальных молекул альбумина с сохранной структурой и функцией [20].

Из работы Domenicali и соавт. известно, что у пациентов с ЦП наблюдаются значительные посттранскрипционные изменения сывороточного альбумина, усиливающиеся прямо пропорционально тяжести цирроза и затрагивающие несколько молекулярных сайтов. В исследовании принимало участие 168 пациентов с ЦП, из них 35 пациентов со стабильным состоянием, а 133 с декомпенсацией цирроза печени. При использовании высокоафинной жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии с ионизацией электрораспылением удалось выявить 7 изоформ ЧСА (помимо нативной), у которых наблюдались такие изменения, как:

- усечение двух последних остатков аминокислот в N-концевой части (HSADA);
- усечение последнего аминокислотного остатка в C-концевой части (HSA-L);
- цистеинилирование остатка Cys34 (HSA1CYS);
- сульфинилирование остатка Cys-34 (HSA1SO2H);
- гликозилирование (HSA1GLYC).

Неизменный сывороточный альбумин и большинство модифицированных молекул коррелировали с оценочной классификацией Чайлда-Пью, а окисленные и усеченные по N-концу изоформы в большей степени ассоциировались с осложнениями ЦП (асцитом, почечной недостаточностью и бактериальным перитонитом) [21].

Из исследования Maurizio Baldassarre и соавт. следует, что усеченные на C- и N-концевой части мономеры ЧСА могут быть более склонны к образованию гомодимеров у пациентов с циррозом печени, что объясняет случаи одинаковой концентрации измененных изоформ сывороточного альбумина у пациентов с ЦП и здоровых людей. Описанные данные позволяют предположить, что гомодимеры сывороточного альбумина могут быть потенциальными высокочувствительными маркерами окислительно-восстановительного состояния у пациентов с циррозом печени, коррелирующими с его тяжестью [20].

Повышение концентрации немеркаптальбуминов в плазме крови помимо нарушения ее транспортной функции также приводит к фосфорилированию митоген-активируемой протеинкиназы MAPK-p38, что вызывает гиперпродукцию воспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО-α) с развитием цитокинового шторма и спонтанного бактериального перитонита, осложняющих течение декомпенсированного цирроза печени [22], [23].

Данные научной работы Benjamin Wilde и Antonios Katsounas сообщают о наличии аутоантител к сывороточному альбумину у больных циррозом печени, что, как считают авторы, способствует физиологическому клиренсу модифицированных изоформ ЧСА. Стоит отметить, что данных антитела были обнаружены и у здоровых людей, но в значительно более низких концентрациях. Вопрос происхождения антиальбуминового иммунного ответа остаётся открытым, при этом более высокая встречаемость Ig против сывороточного альбумина и комплексов альбумин-антитело у больных циррозом, по мнению исследователей, обусловлена неэффективным процессом удаления дефектных и стареющих белков из-за обхода портальной циркуляции, возникающего при ЦП. Наряду с этой точкой зрения существует мнение, что формированию иммунного ответа против ЧСА способствует лечение препаратами альбумина, однако данные об их иммуногенности редки и не нашли подтверждения в проспективных исследованиях [24], [25].

Таким образом, в настоящее время нет достоверных исследований о том, способствуют ли посттрансляционные модификации альбумина при циррозе печени образованию потенциально иммуногенных неоэпитопов. В то же время наличие гуморальных антиальбуминовых иммунных реакций не поддается сомнению и может быть обусловлено различными механизмами.

Заместительная терапия сывороточным альбумином при циррозе печени и его осложнениях

Инфузия ЧСА является распространенным методом лечения цирроза печени, который используется на протяжении десятилетий, главным образом, для восстановления объёма плазмы крови [3], [16]. Однако при данном вмешательстве не происходит удаления из сосудистого русла окисленных фракций альбумина (немеркаптальбуминов), способствующих цирротической декомпенсации путем активации повреждающей провоспалительной реакции макрофагов. Таким образом, экзогенно поступающий альбумин, обеспечивающий восстановление онкотического

давления плазмы, подвергается окислению и стимулирует системное воспаление, что, безусловно, ухудшает клиническое состояние больного [22]. В связи с этим заместительная терапия ЧСА при циррозе печени должна сводиться не только к восполнению количества альбумина плазмы, но и к удалению его окисленных изоформ, что косвенно указывает на большую эффективность переливания плазмы по сравнению с использованием устройств для поддержания функций печени [22], [26].

Javier Fernández и соавт. в своем исследовании указывают на улучшение функций левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с декомпенсированным циррозом печени на фоне инфузии высоких доз альбумина (1,5 г/кг еженедельно). У данной группы больных отмечалось увеличение сердечного индекса, систолического объема и индекса ударной работы ЛЖ. При этом у них не наблюдалось изменения преднагрузки на сердце, включая неизменность концентраций предсердного и мозгового натрийуретических пептидов, а также значительно повышалось давление в системе легочной артерии, что, вероятно, может быть следствием улучшения функций правого желудочка. Помимо этого, не менее важным результатом данного исследования стало подтверждение иммуномодулирующего действия экзогенного альбумина в высоких дозах при декомпенсированном ЦП, которое было установлено на основании последовательной оценки уровней IL-6 в плазме во время лечения [27].

В настоящее время экзогенный сывороточный альбумин используется в терапии гепаторенального синдрома (ГРС), остро повреждения почек (ОПП) и спонтанного бактериального перитонита (СБП) и других осложнений цирроза печени, а также для лечения постпарацетазной дисфункции кровообращения [28]. Многие литературные источники сообщают о значительном снижении тяжести течения данных состояний на фоне проводимой терапии альбумином [26], [29]. При этом инфузии ЧСА демонстрируют неодинаковую эффективность при осложнениях ЦП: они эффективны в снижении смертности у пациентов с СБП и ГРС 1 типа и практически не влияют на общую выживаемость при рецидивах асцита [30].

Использование комбинации альбумина с терлипессином при гепаторенальном синдроме снижает концентрацию сывороточного креатинина, способствует повышению артериального давления и угнетает ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), что не отмечается при монотерапии терлипессином [28], [31]. А, согласно метаанализу Saima Batool и соавт., риск 30-дневной смертности от нарушения функций почек при ЦП значительно ниже у всех пациентов, получающих альбумин [32]. Кроме того, внутривенное введение ЧСА в комбинации с антибиотиками до сих пор остается ключевой стратегией улучшения прогноза у пациентов со спонтанным бактериальным перитонитом, при этом альбумин рассматривается как единственный эффективный плазмозаменитель [33].

Заключение

Сывороточный альбумин – многофункциональный белок, превалирующий в плазме крови и влияющий на развитие многих патологий в организме. Нарушение функций печени при циррозе, приводит не только к снижению его абсолютного количества, но и к изменению пострансляционной молекулярной структуры с нарушением соотношения окисленных и восстановленной изоформ. Возникающие изменения в конечном счёте выражаются в нарушении неонкотических функций ЧСА, исследование которых продолжает оставаться актуальным вопросом современной гепатологии и медицины в целом. Одним из перспективных направлений изучения данного вопроса, по нашему мнению, может оказаться поиск молекул, восстанавливающих немеркапталбумины *in vivo*. В настоящее время в мировых базах данных уже имеются подобные материалы.

Alessandra Anna Altomare и соавт. сообщают N-ацетилцистеин при внутривенном или пероральном применении способен регенерировать Cys34 за счёт разрыва дисульфидной связи (Cys34 – Cys), повышая тем самым антиоксидантный профиль плазмы и не вызывая, при этом, каких-либо побочных эффектов [34]. Возможно, в будущем подобный подход позволит модулировать окислительный стресс и влиять на заболевания, связанные с ним.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Conflict of Interest

None declared.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы / References

1. Karimi M. Albumin Nanostructures as Advanced Drug Delivery Systems / M. Karimi, S. Bahrami, S.B. Ravari [et al.] // *Expert Opin Drug Deliv.* — 2016. — № 13(11). — P. 1609-1623. — DOI: 10.1080/17425247.2016.1193149.
2. Туркина А.А. Особенности строения и функций сывороточного альбумина в норме и у пациентов с циррозом печени / А.А. Туркина, М.В. Маевская, М.С. Жаркова [и др.] // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* — 2022. — № 32(4). — С. 7-16. — DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-4-7-16
3. Facciorusso A. The Use of Human Albumin for the Treatment of Ascites in Patients with Liver Cirrhosis: Item of Safety, Facts, Controversies and Perspectives / A. Facciorusso, M.C. Nacchiero, R. Rosania [et al.] // *Current Drug Safety.* — 2011. — № 6(4). — P. 267-274. — DOI: 10.2174/157488611798280906
4. Ashraf S. Unraveling the Versatility of Human Serum Albumin – A Comprehensive Review of Its Biological Significance and Therapeutic Potential / S. Ashraf, H. Qaiser, S. Tariq [et al.] // *Curr Res Struct Biol.* — 2023. — № 6. — P. 100114. — DOI: 10.1016/j.crstbi.2023.100114.

5. Raoufinia R. Overview of Albumin and Its Purification Methods / R. Raoufinia, A. Mota, N. Keyhanvar [et al.] // *Advanced Pharmaceutical Bulletin*. — 2016. — № 6(4). — P. 495-507. — DOI: 10.15171/apb.2016.063
6. Naldi M. Structural and Functional Integrity of Human Serum Albumin: Analytical Approaches and Clinical Relevance in Patients with Liver Cirrhosis / M. Naldi, M. Baldassarre, M. Domenicali [et al.] // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. — 2017. — № 144. — P. 138-153. — DOI: 10.1016/j.jpba.2017.04.023
7. Hou X.N. The Pros and Cons of Ubiquitination on the Formation of Protein Condensates / X.N. Hou, C. Tang // *Acta Biochim Biophys Sin*. — 2023. — № 55(7). — P. 1084-1098. — DOI: 10.3724/abbs.2023096.
8. Belinskaia D.A. Serum Albumin in Health and Disease: Esterase, Antioxidant, Transporting and Signaling Properties / D.A. Belinskaia, P.A. Voronina, V.I. Shmurak [et al.] // *Int J Mol Sci*. — 2021. — № 22(19). — P. 10318. — DOI: 10.3390/ijms221910318.
9. Tabata F. Serum Albumin Redox States: More Than Oxidative Stress Biomarker / F. Tabata, Y. Wada, S. Kawakami [et al.] // *Antioxidants (Basel)*. — 2021. — № 10(4). — P. 503. — DOI: 10.3390/antiox10040503.
10. Лотош Н.Ю. Гликирование альбумина *in vitro* при нормальной и повышенной концентрации глюкозы / Н.Ю. Лотош, С.В. Савельев, А.А. Селищева // *Патогенез*. — 2015. — № 13(2). — С. 42-46.
11. Wada Y. Potential Role of Amino Acid/Protein Nutrition and Exercise in Serum Albumin Redox State / Y. Wada, Y. Takeda, M. Kuwahata // *Nutrients*. — № 2017. — № 10(1). — P. 17. — DOI: 10.3390/nu10010017
12. Hoogenboezem E.N. Harnessing Albumin as a Carrier for Cancer Therapies / E.N. Hoogenboezem, C.L. Duvall // *Advanced Drug Delivery Reviews*. — 2018. — 2018130. — P. 73-89. — DOI: 10.1016/j.addr.2018.07.011
13. Brioschi M. S-Thiolation Targets Albumin in Heart Failure / M. Brioschi, E. Gianazza, A. Mallia [et al.] // *Antioxidants*. — 2020. — № 9(8). — P. 763. — DOI: 10.3390/antiox9080763
14. Casulleras M. FRI-111-albumin Modulates Endosomal TLR9 Signaling in Human Peripheral Leukocytes: a Mechanism for Its Anti-inflammatory Role in ACLF / M. Casulleras [et al.] // *Journal of Hepatology*. — 2019. — Vol. 70. — №. 1. — P. e436.
15. Di Masi A. Human Serum Albumin Is an Essential Component of the Host Defense Mechanism Against *Clostridium difficile* Intoxication / A. di Masi, L. Leboffe, F. Polticelli [et al.] // *The Journal of Infectious Diseases*. — 2018. — № 218(9). — P. 1424-1435. — DOI: 10.1093/infdis/jiy338
16. Tufoni M. Hemodynamic and Systemic Effects of Albumin in Patients with Advanced Liver Disease / M. Tufoni, M. Baldassarre, G. Zaccherini [et al.] // *Curr Hepatol Rep*. — 2020. — № 19(3). — P. 147-158. — DOI: 10.1007/s11901-020-00521-1.
17. De Feo P. Differential Effects of Insulin Deficiency on Albumin and Fibrinogen Synthesis in Humans / P. De Feo, M.G. Gaisano, M.W. Haymond, // *The Journal of Clinical Investigation*. — 1991. — № 88(3). — P. 833-840. — DOI: 10.1172/JCI115384
18. Paar M. Albumin in Patients with Liver Disease Shows an Altered Conformation / M. Paar, V.H. Fengler, D.J. Rosenberg [et al.] // *Commun Biol*. — 2021. — № 4(1). — P. 731. — DOI: 10.1038/s42003-021-02269-w.
19. Clària J. CANONIC Study Investigators of the EASL-CLIF Consortium and the European Foundation for the Study of Chronic Liver Failure (EF-CLIF). Systemic Inflammation in Decompensated Cirrhosis: Characterization and Role in Acute-on-chronic Liver Failure / J. Clària, R.E. Stauber, M.J. Coenraad [et al.] // *Hepatology*. — 2016. — № 64(4). — P. 1249-1264. — DOI: 10.1002/hep.28740
20. Baldassarre M. Albumin Homodimers in Patients with Cirrhosis: Clinical and Prognostic Relevance of a Novel Identified Structural Alteration of the Molecule / M. Baldassarre, M. Domenicali, M. Naldi [et al.] // *Sci Rep*. — 2016. — № 6. — P. 35987. — DOI: 10.1038/srep35987.
21. Domenicali M. Posttranscriptional Changes of Serum Albumin: Clinical and Prognostic Significance in Hospitalized Patients with Cirrhosis / M. Domenicali, M. Baldassarre, F.A. Giannone [et al.] // *Hepatology*. — 2014. — № 60(6). — P. 1851-1860. — DOI: 10.1002/hep.27322
22. Cingolani F. Oxidized Albumin-A Trojan Horse for p38 MAPK-Mediated Inflammation in Decompensated Cirrhosis / F. Cingolani, M.J. Czaja // *Hepatology*. — 2018. — № 68(5). — P. 1678-1680. — DOI: 10.1002/hep.30164.
23. Alcaraz-Quiles J. Oxidized Albumin Triggers a Cytokine Storm in Leukocytes Through P38 Mitogen-Activated Protein Kinase: Role in Systemic Inflammation in Decompensated Cirrhosis / J. Alcaraz-Quiles, M. Casulleras, K. Oettl [et al.] // *Hepatology*. — 2018. — № 68(5). — P. 1937-1952. — DOI: 10.1002/hep.30135
24. Wilde B. Immune Dysfunction and Albumin-Related Immunity in Liver Cirrhosis / B. Wilde, A. Katsounas // *Mediators Inflamm*. — 2019. — 7537649. — DOI: 10.1155/2019/7537649.
25. Undas A. Antibodies to N-homocysteinylated Albumin as a Marker for Early-onset Coronary Artery Disease in Men / A. Undas, M. Jankowski, M. Twardowska [et al.] // *Thrombosis and Haemostasis*. — 2005. — № 93(2). — P. 346-350. — DOI: 10.1160/TH04-08-0493
26. Wiedermann C.J. Controversies Surrounding Albumin Use in Sepsis: Lessons from Cirrhosis / C.J. Wiedermann // *International Journal of Molecular Sciences*. — 2023. — № 24(24). — 17606. — DOI: 10.3390/ijms242417606
27. Fernández J. Effects of Albumin Treatment on Systemic and Portal Hemodynamics and Systemic Inflammation in Patients With Decompensated Cirrhosis / J. Fernández, J. Clària, A. Amorós [et al.] // *Gastroenterology*. — 2019. — № 157(1). — P. 149-162. — DOI: 10.1053/j.gastro.2019.03.021
28. Bai Z. Liver Cirrhosis-related Complications (LCC)-International Special Interest Group. Use of albumin infusion for cirrhosis-related complications: An international position statement / Z. Bai, N. Méndez-Sánchez, F.G. Romeiro [et al.] // *JHEP Rep*. — 2023. — № 5(8). — P. 100785. — DOI: 10.1016/j.jhepr.2023.100785.
29. Zheng X. Human Albumin Infusion for the Management of Liver Cirrhosis and Its Complications: An Overview of Major Findings from Meta-analyses / X. Zheng, Z. Bai, T. Wang [et al.] // *Advances in Therapy*. — 2023. — № 40(4). — P: 1494-1529. — DOI: 10.1007/s12325-023-02430-3

30. Solà E. Midodrine and Albumin for Prevention of Complications in Patients with Cirrhosis Awaiting Liver Transplantation. A randomized placebo-controlled trial / E. Solà, C. Solé, M. Simón-Talero [et al.] // *Journal of Hepatology*. — 2018. — № 69(6). — P. 1250-1259. — DOI: 10.1016/j.jhep.2018.08.006
31. Wong F. Terlipressin plus Albumin for the Treatment of Type 1 Hepatorenal Syndrome / F. Wong, S.C. Pappas, M.P. Curry [et al.] // *The New England journal of medicine*. — 2021. — № 384(9). — P. 818-828. — DOI: 10.1056/NEJMoa2008290
32. Batool S. Efficacy of Intravenous Albumin for Spontaneous Bacterial Peritonitis Infection Among Patients With Cirrhosis: A Meta-Analysis of Randomized Control Trials / S. Batool, M.D. Waheed, K. Vuthaluru [et al.] // *Cureus*. — 2022. — № 14(12). — e33124. — DOI: 10.7759/cureus.33124
33. Marciano S. Spontaneous Bacterial Peritonitis in Patients with Cirrhosis: Incidence, Outcomes, and Treatment strategies / S. Marciano, J.M. Díaz, M. Dirchwolf [et al.] // *Hepat Med*. — 2019. — № 11. — P. 13-22. — DOI: 10.2147/HMER.S164250.
34. Altomare A.A. N-Acetylcysteine Regenerates In Vivo Mercaptoalbumin / A.A. Altomare, M. Brioschi, S. Eligini [et al.] // *Antioxidants*. — 2022. — № 11(9). — P. 1758. — DOI: 10.3390/antiox11091758.

Список литературы на английском языке / References in English

1. Karimi M. Albumin Nanostructures as Advanced Drug Delivery Systems / M. Karimi, S. Bahrami, S.B. Ravari [et al.] // *Expert Opin Drug Deliv*. — 2016. — № 13(11). — P. 1609-1623. — DOI: 10.1080/17425247.2016.1193149.
2. Turkina A.A. Osobennosti stroeniya i funkcij syvorotochnogo al'bamina v norme i u pacientov s cirrozom pecheni [Features of the Serum Albumin Structure and Functions in Norm and in Patients with Liver Cirrhosis] / A.A. Turkina, M.V. Maevskaja, M.S. Zharkova [et al.] // *Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii* [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology]. — 2022. — № 32(4). — P. 7-16. — DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-4-7-16 [in Russian]
3. Facciorusso A. The Use of Human Albumin for the Treatment of Ascites in Patients with Liver Cirrhosis: Item of Safety, Facts, Controversies and Perspectives / A. Facciorusso, M.C. Nacchiero, R. Rosania [et al.] // *Current Drug Safety*. — 2011. — № 6(4). — P. 267-274. — DOI: 10.2174/157488611798280906
4. Ashraf S. Unraveling the Versatility of Human Serum Albumin – A Comprehensive Review of Its Biological Significance and Therapeutic Potential / S. Ashraf, H. Qaiser, S. Tariq [et al.] // *Curr Res Struct Biol*. — 2023. — № 6. — P. 100114. — DOI: 10.1016/j.crstbi.2023.100114.
5. Raoufinia R. Overview of Albumin and Its Purification Methods / R. Raoufinia, A. Mota, N. Keyhanvar [et al.] // *Advanced Pharmaceutical Bulletin*. — 2016. — № 6(4). — P. 495-507. — DOI: 10.15171/apb.2016.063
6. Naldi M. Structural and Functional Integrity of Human Serum Albumin: Analytical Approaches and Clinical Relevance in Patients with Liver Cirrhosis / M. Naldi, M. Baldassarre, M. Domenicali [et al.] // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. — 2017. — № 144. — P. 138-153. — DOI: 10.1016/j.jpba.2017.04.023
7. Hou X.N. The Pros and Cons of Ubiquitination on the Formation of Protein Condensates / X.N. Hou, C. Tang // *Acta Biochim Biophys Sin*. — 2023. — № 55(7). — P. 1084-1098. — DOI: 10.3724/abbs.2023096.
8. Belinskaia D.A. Serum Albumin in Health and Disease: Esterase, Antioxidant, Transporting and Signaling Properties / D.A. Belinskaia, P.A. Voronina, V.I. Shmurak [et al.] // *Int J Mol Sci*. — 2021. — № 22(19). — P. 10318. — DOI: 10.3390/ijms221910318.
9. Tabata F. Serum Albumin Redox States: More Than Oxidative Stress Biomarker / F. Tabata, Y. Wada, S. Kawakami [et al.] // *Antioxidants (Basel)*. — 2021. — № 10(4). — P. 503. — DOI: 10.3390/antiox10040503.
10. Lotosh N.Ju. Glikirovanie al'bamina in vitro pri normal'noj i povyshennoj koncentracii gljukozy [Glycation of Albumin in Vitro at Normal and Increased Glucose Concentration] / N.Ju. Lotosh, S.V. Savel'ev, A.A. Selishheva // *Patogenez* [Pathogenesis]. — 2015. — № 13(2). — P. 42-46. [in Russian]
11. Wada Y. Potential Role of Amino Acid/Protein Nutrition and Exercise in Serum Albumin Redox State / Y. Wada, Y. Takeda, M. Kuwahata // *Nutrients*. — 2017. — № 10(1). — P. 17. — DOI: 10.3390/nu10010017
12. Hoogenboezem E.N. Harnessing Albumin as a Carrier for Cancer Therapies / E.N. Hoogenboezem, C.L. Duvall // *Advanced Drug Delivery Reviews*. — 2018. — 2018130. — P. 73-89. — DOI: 10.1016/j.addr.2018.07.011
13. Brioschi M. S-Thiolation Targets Albumin in Heart Failure / M. Brioschi, E. Gianazza, A. Mallia [et al.] // *Antioxidants*. — 2020. — № 9(8). — P. 763. — DOI: 10.3390/antiox9080763
14. Casulleras M. FRI-111-albumin Modulates Endosomal TLR9 Signaling in Human Peripheral Leukocytes: a Mechanism for Its Anti-inflammatory Role in ACLF / M. Casulleras [et al.] // *Journal of Hepatology*. — 2019. — Vol. 70. — № 1. — P. e436.
15. Di Masi A. Human Serum Albumin Is an Essential Component of the Host Defense Mechanism Against Clostridium difficile Intoxication / A. di Masi, L. Leboffe, F. Polticelli [et al.] // *The Journal of Infectious Diseases*. — 2018. — № 218(9). — P. 1424-1435. — DOI: 10.1093/infdis/jiy338
16. Tufoni M. Hemodynamic and Systemic Effects of Albumin in Patients with Advanced Liver Disease / M. Tufoni, M. Baldassarre, G. Zaccherini [et al.] // *Curr Hepatol Rep*. — 2020. — № 19(3). — P. 147-158. — DOI: 10.1007/s11901-020-00521-1.
17. De Feo P. Differential Effects of Insulin Deficiency on Albumin and Fibrinogen Synthesis in Humans / P. De Feo, M.G. Gaisano, M.W. Haymond, // *The Journal of Clinical Investigation*. — 1991. — № 88(3). — P. 833-840. — DOI: 10.1172/JCI115384
18. Paar M. Albumin in Patients with Liver Disease Ahows an Altered Conformation / M. Paar, V.H. Fengler, D.J. Rosenberg [et al.] // *Commun Biol*. — 2021. — № 4(1). — P. 731. — DOI: 10.1038/s42003-021-02269-w.

19. Clària J. CANONIC Study Investigators of the EASL-CLIF Consortium and the European Foundation for the Study of Chronic Liver Failure (EF-CLIF). Systemic Inflammation in Decompensated Cirrhosis: Characterization and Role in Acute-on-chronic Liver Failure / J. Clària, R.E. Stauber, M.J. Coenraad [et al.] // *Hepatology*. — 2016. — № 64(4). — P. 1249-1264. — DOI: 10.1002/hep.28740
20. Baldassarre M. Albumin Homodimers in Patients with Cirrhosis: Clinical and Prognostic Relevance of a Novel Identified Structural Alteration of the Molecule / M. Baldassarre, M. Domenicali, M. Naldi [et al.] // *Sci Rep*. — 2016. — № 6. — P. 35987. — DOI: 10.1038/srep35987.
21. Domenicali M. Posttranscriptional Changes of Serum Albumin: Clinical and Prognostic Significance in Hospitalized Patients with Cirrhosis / M. Domenicali, M. Baldassarre, F.A. Giannone [et al.] // *Hepatology*. — 2014. — № 60(6). — P. 1851-1860. — DOI: 10.1002/hep.27322
22. Cingolani F. Oxidized Albumin—A Trojan Horse for p38 MAPK-Mediated Inflammation in Decompensated Cirrhosis / F. Cingolani, M.J. Czaja // *Hepatology*. — 2018. — № 68(5). — P. 1678-1680. — DOI: 10.1002/hep.30164.
23. Alcaraz-Quiles J. Oxidized Albumin Triggers a Cytokine Storm in Leukocytes Through P38 Mitogen-Activated Protein Kinase: Role in Systemic Inflammation in Decompensated Cirrhosis / J. Alcaraz-Quiles, M. Casulleras, K. Oettl [et al.] // *Hepatology*. — 2018. — № 68(5). — P. 1937-1952. — DOI: 10.1002/hep.30135
24. Wilde B. Immune Dysfunction and Albumin-Related Immunity in Liver Cirrhosis / B. Wilde, A. Katsounas // *Mediators Inflamm*. — 2019. — 7537649. — DOI: 10.1155/2019/7537649.
25. Undas A. Antibodies to N-homocysteinylation Albumin as a Marker for Early-onset Coronary Artery Disease in Men / A. Undas, M. Jankowski, M. Twardowska [et al.] // *Thrombosis and Haemostasis*. — 2005. — № 93(2). — P. 346-350. — DOI: 10.1160/TH04-08-0493
26. Wiedermann C.J. Controversies Surrounding Albumin Use in Sepsis: Lessons from Cirrhosis / C.J. Wiedermann // *International Journal of Molecular Sciences*. — 2023. — № 24(24). — P. 17606. — DOI: 10.3390/ijms242417606
27. Fernández J. Effects of Albumin Treatment on Systemic and Portal Hemodynamics and Systemic Inflammation in Patients With Decompensated Cirrhosis / J. Fernández, J. Clària, A. Amorós [et al.] // *Gastroenterology*. — 2019. — № 157(1). — P. 149-162. — DOI: 10.1053/j.gastro.2019.03.021
28. Bai Z. Liver Cirrhosis-related Complications (LCC)-International Special Interest Group. Use of albumin infusion for cirrhosis-related complications: An international position statement / Z. Bai, N. Méndez-Sánchez, F.G. Romeiro [et al.] // *JHEP Rep*. — 2023. — № 5(8). — P. 100785. — DOI: 10.1016/j.jhepr.2023.100785.
29. Zheng X. Human Albumin Infusion for the Management of Liver Cirrhosis and Its Complications: An Overview of Major Findings from Meta-analyses / X. Zheng, Z. Bai, T. Wang [et al.] // *Advances in Therapy*. — 2023. — № 40(4). — P. 1494-1529. — DOI: 10.1007/s12325-023-02430-3
30. Solà E. Midodrine and Albumin for Prevention of Complications in Patients with Cirrhosis Awaiting Liver Transplantation. A randomized placebo-controlled trial / E. Solà, C. Solà, M. Simón-Talero [et al.] // *Journal of Hepatology*. — 2018. — № 69(6). — P. 1250-1259. — DOI: 10.1016/j.jhep.2018.08.006
31. Wong F. Terlipressin plus Albumin for the Treatment of Type 1 Hepatorenal Syndrome / F. Wong, S.C. Pappas, M.P. Curry [et al.] // *The New England journal of medicine*. — 2021. — № 384(9). — P. 818-828. — DOI: 10.1056/NEJMoa2008290
32. Batool S. Efficacy of Intravenous Albumin for Spontaneous Bacterial Peritonitis Infection Among Patients With Cirrhosis: A Meta-Analysis of Randomized Control Trials / S. Batool, M.D. Waheed, K. Vuthaluru [et al.] // *Cureus*. — 2022. — № 14(12). — e33124. — DOI: 10.7759/cureus.33124
33. Marciano S. Spontaneous Bacterial Peritonitis in Patients with Cirrhosis: Incidence, Outcomes, and Treatment strategies / S. Marciano, J.M. Díaz, M. Dirchwolf [et al.] // *Hepat Med*. — 2019. — № 11. — P. 13-22. — DOI: 10.2147/HMER.S164250.
34. Altomare A.A. N-Acetylcysteine Regenerates In Vivo Mercaptoalbumin / A.A. Altomare, M. Brioschi, S. Eligini [et al.] // *Antioxidants*. — 2022. — № 11(9). — P. 1758. — DOI: 10.3390/antiox11091758.