

Применение глутатиона для профилактики и лечения токсических поражений печени

Данная публикация продолжает цикл научно-образовательных статей, посвященных заболеваниям важнейшего органа пищеварительной системы – печени, и раскрывает аспекты патогенеза ее токсических поражений, их профилактики и лечения при помощи универсального антиоксиданта глутатиона.

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Нельзя не признавать тот факт, что неуклонный рост патологии печени на современном этапе совпадает с периодом ухудшения экологической обстановки, увеличения количества применяемых медикаментов, распространения употребления алкоголя.

Алкогольное поражение печени и его осложнения по-прежнему остаются одной из лидирующих причин смертности населения развитых стран (Tilg H., Day C. P., 2008). Ежегодно от патологии печени, связанной с приемом алкоголя, только в Европе и США умирает свыше 2 млн человек.

Поражения печени также могут вызывать более 1000 лекарственных средств (Mengoli M. et al., 2011). Частота лекарственных гепатитов составляет 1–28% от всех побочных эффектов, свя-

занных с применением медикаментов. И именно воздействие лекарственных средств обуславливает развитие почти четверти всех случаев фульминантной печеночной недостаточности (Полунина Т. Е., Маев И. В., 2011).

Кроме того, в настоящее время существует почти 80 тыс. токсичных промышленных химических соединений, загрязняющих окружающую среду (Human M., 2011). Их воздействие на организм человека, наряду с влиянием вирусов, трансжиров, биотрансформированных продуктов метаболизма способствует повреждению печеночных клеток с дальнейшим развитием процессов воспаления и дегенерации. Постоянная токсическая нагрузка на печень ведет к снижению клиренса ксенобиотиков, неполному обезвреживанию эндоген-

ных продуктов метаболизма и накоплению в тканях и органах соединений, вызывающих вторичные повреждения токсической и аллергической природы.

АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА ТОКСИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПЕЧЕНИ

Ключевым аспектом повреждения печени ксенобиотиками и эндогенными токсинами является увеличение продукции нестабильных высокоагрессивных активных форм кислорода (АФК) и азота, запускающих каскад процессов свободнорадикального и перекисного окисления с последующим истощением системы антиоксидантной защиты (т. н. оксидативный стресс).

В результате интенсификации процессов перекисного окисления липидов в первую очередь повреждаются клеточные мембраны, богатые полиненасыщенными жирными кислотами. Это способствует повышению мембранной проницаемости для вирусов, ксенобиотиков, ведет к изменениям рецепторного аппарата клетки и

Постоянная токсическая нагрузка на печень ведет к снижению клиренса ксенобиотиков, неполному обезвреживанию эндогенных продуктов метаболизма и накоплению в тканях и органах соединений, вызывающих вторичные повреждения токсической и аллергической природы.



Глутатион синтезируется в организме человека (преимущественно в печени), а также восстанавливается из своей окисленной формы либо образуется в результате утилизации цистеина.

нарушению транспорта макромолекул. Оксидативный стресс и/или изменения окислительно-восстановительного баланса в клетке могут влиять на состояние ядерного хроматина и изменять экспрессию генов. Прогрессирующий оксидативный стресс ведет к разрывам в молекулах ДНК, повреждению митохондрий, что сопровождается снижением трансмембранного потенциала и ускоренным высвобождением факторов апоптоза (Kannan K., Jain S. K., 2000).

Патофизиологические последствия оксидативного повреждения печени включают дисрегуляцию липидного обмена (стеатоз), нарушение функции печени (дегенерация и гибель гепатоцитов) и активацию иммунного ответа (воспаление и фиброз/цирроз) (Pessayre D. et al., 2004). Эти состояния проявляются при патологии печени различной этиологии, такой как неалкогольная жировая болезнь печени (Pessayre D. et al., 2012), алкогольная болезнь печени (АБП) (Albano E., 2008) и лекарственное поражение печени (Pessayre D. et al., 2012).

ГЛАВНЫЙ АНТИОКСИДАНТ ОРГАНИЗМА

Среди неферментных антиоксидантных систем выделяется глутатион, наиболее распространенный тиоловый низкомолекулярный клеточный антиоксидант. Он содержится в цитозоле каждой клетки человеческого организма в высоких концентрациях (1–10 ммоль), сопоставимых с клеточным уровнем калия, глюкозы и холестерина (Forman H. J. et al., 2009; Pizzorno J., 2014). Глутатион синтезируется в организме человека (преимущественно в печени), а также восстанавливается из своей окисленной формы либо образуется в результате утилизации цистеина. Его содержание снижается на фоне соблюдения диеты, под воздействием радиации, загрязнения, токсинов, стресса, травмы, инфекции, при приеме лекарственных средств, а также старении (примерно на 1% ежегодно после 28 лет).

Глутатион — один из наиболее изученных антиоксидантов в мировой практике: в базе данных Национальной медицинской библиотеки США MEDLINE,

охватывающей более 75% мировых медицинских изданий, на данный момент насчитывается свыше 140 500 публикаций с информацией по данному веществу.

Глутатион представляет собой восстановленный пептид, состоящий из трех остатков (γ -L-глутамил-L-цистеинилглицин), который может пожертвовать электрон с образованием окисленной формы. Соотношение восстановленной и окисленной форм глутатиона отражает и регулирует окислительно-восстановительный баланс в клетке. Глутатион присутствует в клетке в основном в восстановленной форме (приблизительно 85–90% его находится в цитоплазме), тогда как содержание окисленного глутатиона не превышает 1% от его общего внутриклеточного содержания. Нарушение этого соотношения существенно влияет на окислительно-восстановительную регуляцию процессов передачи сигналов, контроль экспрессии генов, пролиферацию и дифференцировку клеток, состояние клеточного метаболизма, а также процессы апоптоза (Dickinson D. A.,

Forman H. J., 2002; Fitzpatrick A. M. et al., 2012; Cai Z., Yan L. J., 2013).

Химическая структура глутатиона определяет его свойства, а повсеместное распространение глутатиона в клетках организма свидетельствует о его важной биологической роли (Johnson W. M. et al., 2012). Значение глутатиона в организме метко охарактеризовал М. Нуман (2011), назвавший глутатион «главой всех антиоксидантов, лучшим детоксификатором и маэстро иммунной системы».

Глутатион проявляет многочисленные и универсальные функции — в первую очередь, по защите клеток от воздействия токсинов и оксидативного стресса, а также по поддержанию внутриклеточного окислительно-восстановительного баланса (Chen Y. et al., 2013). Данное соединение непосредственно участвует в нейтрализации свободных радикалов, АФК и активных форм азота, образующихся в процессах транспорта электронов, метаболизма ксенобиотиков и воспалительных реакций, а также является сквенджером АФК и восстанавливает экзогенные антиоксиданты, такие как витамины С и Е (Drigen R., 2000).

Система глутатиона, состоящая из собственно глутатиона, ферментов глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы и глутатионтрансферазы, участвует в трех линиях антиоксидантной защиты из четырех. При этом восстанавливается свыше трех сотен окисленных субстанций, в т. ч. перекиси, продукты перекисного

Глутатион эффективно устраняет последствия оксидативного стресса, препятствуя повреждению клеток и прогрессированию заболеваний печени.

окисления липидов, фосфолипидов мембран, белков, нуклеиновых кислот, а также любые ксенобиотики.

Таким образом, глутатион эффективно устраняет последствия оксидативного стресса, препятствуя повреждению клеток и прогрессированию заболеваний печени. В случае продолжительного или чрезмерного воздействия оксидативного стресса, когда клеточные системы более не способны противодействовать окислительно-опосредованным повреждениям, количество свободного глутатиона уменьшается, что приводит к необратимой дегенерации клеток и смерти. Нарушение регуляции уровня глутатиона наблюдается при широком диапазоне патологий.

Еще одной жизненно важной функцией глутатиона является участие в детоксикации ксенобиотиков и/или их метаболитов: он нейтрализует токсины в желудочно-кишечном тракте до их абсорбции и способствует выведению токсинов и химических веществ, которые уже абсорбировались и циркулируют в организме (Lu S. C., 2009). Потенциал для формирования массива конъюгатов глутатиона с электрофильными эндогенными токсинами и ксенобиотиками фантастически огромен

(Wang W., Ballatori N., 1998; Dixon D. P., Edwards R., 2010). Глутатион также участвует в секвестрации и транспортировке металлов, включая ртуть, цинк и медь (Wang W., Ballatori N., 1998)

Установлена роль глутатиона в регуляции иммунного ответа — он активирует естественные киллеры и модулирует функциональную активность Т-клеточного звена (Richie J. P. et al., 2015). Глутатион оказывает модулирующее действие в качестве противовоспалительной сигнальной молекулы (Haddad J. J. et al., 2005); принимает участие в метаболизме эстрогенов, биосинтезе эйкозаноидов — простагландина E_2 и лейкотриена C_4 , а также цитокинов (Yoshimoto T. et al., 1985; Lam B. K. et al., 1994; Welsch D. J. et al., 1994); используется в качестве резервуара цистеина и для его транспортировки (Lieberman M. W. et al., 1996); необходим для формирования железосерных кластеров белков. Глутатион участвует в передаче сигнала из среды в транскрипционные системы клетки (Dickinson D. A., Forman H. J., 2002); регулирует процессы апоптоза и пролиферации клеток, экспрессию генов, синтез ДНК и белка (Wu G. et al., 2004).

Установлена роль глутатиона в регуляции иммунного ответа — он активирует естественные киллеры и модулирует функциональную активность Т-клеточного звена (Richie J. P. et al., 2015).

ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГЛУТАТИОНА ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ

Глутатион, синтезированный в Японии в начале 1970-х гг., широко используется уже в течение более

трех десятилетий в Китае, Японии, Италии, Испании, США и др. странах, включен в европейскую, японскую, американскую фармакопеи. В Китае и Японии для лечения пациентов ежегодно применяется более 50 млн суточных доз глутатиона.

У пациентов с поражениями печени отмечается снижение концентрации глутатиона в тканях. Согласно исследованию E. Altomare et al. (1988), значительное снижение уровня глутатиона в гепатоцитах пациентов с алкогольными и неалкогольными заболеваниями печени в сравнении с контрольной группой служит фактором, влияющим на повреждение печени и нарушение ее дезинтоксикационной функции. В свою очередь, применение глутатиона способствует улучшению показателей печеночных тестов и уменьшению концентрации малонового диальдегида — продукта свободнорадикального окисления липидов, накопление которого отражает степень оксидативного стресса в организме (Dentico P. et al., 1995).

Впечатляют результаты проведенного в Китае в 2000 г. мультицентрового (10 клинических госпиталей) исследования эффективности и безопасности инъекционного глутатиона в дозе 1200 мг в сутки курсом 3 нед. у пациентов с хроническими заболеваниями печени. Наиболее высокая эффективность глутатиона выявлена при токсических поражениях печени: у 100% пациентов с лекарственными гепатитами и у 86% пациентов с алкогольными гепатитами определялся отличный и хороший терапевтический эффект спустя 3 недели от начала терапии. У 57% пациентов отмечено исчезновение субъективных симпто-

мов, уменьшение гепатоспленомегалии, нормализация уровня аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспаратаминотрансферазы (АсАТ) и/или билирубина. У 43% пациентов наблюдалось уменьшение или отсутствие прогрессирования субъективных симптомов, отсутствие прогрессирования гепатоспленомегалии, снижение более чем на 50% уровня АлАТ, АсАТ и/или билирубина.

В другом исследовании у пациентов с АБП установлено снижение показателей цитолитического и холестатического синдромов на фоне внутривенного капельного введения в течение 1 мес. глутатиона в дозе 600 мг в сутки. Еще одно сравнительное исследование эффективности высоких доз глутатиона (1200 мг в сутки внутривенно капельно в течение 15 дней) продемонстрировало у пациентов с АБП по окончании терапии двукратное и выше улучшение соответствующих показателей функции печени (уровень АлАТ, АсАТ, γ -глутамилтрансферазы (ГГТ) и билирубина), по сравнению с группой контроля, где пациенты получали стандартное лечение (Wairokram T., 2017).

УМЕНЬШЕНИЕ ПОБОЧНЫХ ЯВЛЕНИЙ, СВЯЗАННЫХ С ТОКСИЧНОСТЬЮ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Установлено, что глутатион не снижает эффективность химиотерапии (ХТ), защищая при этом клетки организма от токсического действия химиопрепаратов и

уменьшая повреждение печени. Для проникновения внутрь клетки глутатиону требуется участие ГГТ, присутствующей во всех клетках организма. Однако опухолевые клетки имеют крайне низкий уровень этого фермента, поэтому глутатион, поступающий в организм извне, внутрь трансформированной клетки проникнуть не может.

Hu Junbin et al. (1998) назначали пациентам внутривенно глутатион в дозе 0,6–1,2 г в сутки за 2 дня до начала ХТ, в течение всего периода ХТ и 1 нед по ее завершении. В основной группе после окончания терапии отмечалось значительное (более чем в 3 раза) снижение активности АлАТ. Риск возникновения токсических повреждений печени также был существенно ниже у пациентов, получавших глутатион, в сравнении с контрольной группой.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ГЕПАВАЛА У ПАЦИЕНТОВ С ПАТОЛОГИЕЙ ПЕЧЕНИ

Гепавал — единственный в Украине препарат восстановленного (активного) глутатиона. Инъекционная его форма производится фармацевтическим концерном «Lisapharma» (Италия), а сырье для перорального Гепавала поставляется крупнейшим мировым производителем субстанций для фармацевтической промышленности с более чем шестидесятилетним опытом применения инновационных патентованных

Гепавал – единственный в Украине препарат восстановленного (активного) глутатиона.

технологий ферментации и синтеза — компанией «Kuowa Nakko BIO CO» (Япония). Форма выпуска: флаконы с порошком 600 мг для приготовления раствора для инъекций и капсулы 250 мг.

Высокий интерес представляют результаты клинических исследований применения Гепавала, проведенные отечественными учеными.

Гепавал по 1 капсуле (250 мг) 2 раза в сутки в течение 2 недель получали 26 больных неалкогольным стеатогепатитом умеренной степени активности. После применения Гепавала у всех больных отмечалась выраженная позитивная динамика клинических признаков, что проявлялось исчезновением астеновегетативного синдрома у 69,2% пациентов и уменьшением его выраженности у 15,3%. Диспепсический синдром уменьшился у 57,85% больных, исчез у 26,3%; ощущение дискомфорта в области правого подреберья перестали отмечать 81,2% пациентов; абдоминальный болевой синдром невыраженной интенсивности устранился у 54,5% участников исследования, незначительные болевые ощущения отмечались у 45,4%. При этом регистрировали улучшение эмоционального статуса и повышение качества жизни пациентов.

В конце исследования (2-я неделя) отмечалось достоверное снижение показателей цитолиза в сравнении с исходными значениями: активность АлАТ снизилась в 2,3 раза ($p < 0,001$), АсАТ в 1,8 раза ($p < 0,001$), ГГТ в 1,6 раза ($p < 0,05$). Эти показатели достигли контрольных величин за время пребывания на стационарном лечении у 65,3% пациентов, остальным требовалось продолжение

Применение препарата Гепавал восполняет дефицит эндогенного глутатиона при нарушениях функции печени. Это приводит к нормализации активности аминотрансфераз, уменьшает воспалительные процессы в печени и повреждение эндотелия гепатоцитов.

употребления Гепавала по 1 капсуле в сутки в течение еще 2 нед на амбулаторном этапе. Повышенный уровень холестерина и триглицеридов снизился у 75% больных, билирубина — у 46,6% ($p < 0,05$). Уменьшение размеров печени по данным ультразвукового исследования отмечалось у 52,1% пациентов. Полученные результаты свидетельствуют о мембранопротекторном, противовоспалительном, метаболическом, антиастиеническом и адаптационном действии Гепавала (Звягинцева Т. Д., Чернобай А. И., 2015).

На клинической базе кафедры гастроэнтерологии Харьковской медицинской академии последипломного образования обследовано 36 больных неалкогольным стеатогепатитом минимальной и умеренной степени активности (Звягинцева Т. Д., Глущенко С. В., 2017). Пациенты получали монотерапию Гепавалом перорально в суточной дозе 500 мг в течение 4 нед. На фоне проводимой терапии в биохимических показателях отмечена положительная динамика. Достоверно снизилась активность цитолитических ферментов печени ($p < 0,001$) в сравнении с исходными. Показатели липидного обмена после проведения комплексной терапии стали достоверно ниже, чем до лечения, у всех пациентов.

Таким образом, применение препарата Гепавал восполняет дефицит эндогенного глутатиона при нарушениях функции пе-

чени. Это приводит к нормализации активности аминотрансфераз, уменьшает воспалительные процессы в печени и повреждение эндотелия гепатоцитов. Основные эффекты Гепавала связаны с его свойствами мощного детоксиканта, что способствует устранению последствий окислительного стресса как основного патогенетического фактора развития заболеваний печени. Гепавал тормозит синтез холестерина, восстанавливает гидроперекиси липидов в составе мембран, т. о. предупреждает развитие стеатоза гепатоцитов и оказывая положительное влияние на энергетический и липидный обмен в печени (Звягинцева Т. Д., Глущенко С. В., 2017).

Имеющиеся на сегодняшний день доказательные данные позволяют рекомендовать Гепавал к широкому применению практически при любой патологии печени, в т. ч. поражениях токсического, алкогольного, лекарственного, метаболического генеза. Благодаря плейотропным эффектам глутатиона Гепавал эффективен почти при всех хронических дегенеративных заболеваниях печени, что позволяет рассматривать его как универсальный гепатопротектор с мощным антиоксидантным и детоксикационным действием (Ткач С. М., 2018).

*Список литературы
находится в редакции.*

Арина Шевченко

ГЕПАВАЛ®

L-глутатіон

**АНТИОКСИДАНТНИЙ ЗАХИСТ
І ПОТУЖНА
ДЕТОКСИКАЦІЙНА ДІЯ**

NEW



ГЕПАВАЛ® капсули

Склад: 1 капсула містить основна речовина: L-глутатіон редукований – 250 мг

Рекомендації щодо застосування:

- при порушеннях функції печінки різного походження внаслідок накопичення вільних радикалів і перекисних сполук, проявів токсичної дії і неконтрольованого вживання лікарських засобів, отруєннях токсичними елементами, пестицидами, алкоголем, фотохімічними продуктами смогу;
- при підвищених фізичних навантаженнях, зниженні функціональної активності антиоксидантної системи внаслідок старіння організму;
- в зимово-весняний період при збідненні раціону харчування антиоксидантами (токоферолами, біофлавоноїдами, убіхіноном), а також при надмірному споживанні жирів і вуглеводів з одночасним зменшенням їх витрат;
- внаслідок дії несприятливих фізичних факторів (радіаційне, електромагнітне та ультрафіолетове випромінювання).

Спосіб застосування та рекомендована добова доза: вживати дорослим незалежно від прийому їжі профілактично по 1-2 капсули. Перед застосуванням рекомендовано проконсультуватися з лікарем. **Протипоказання:** індивідуальна чутливість до будь-якого з компонентів, вагітність та період лактації. Висновок № 05.03.02-04. **Виробник:** ТОВ «ВАЛАРТІН ФАРМА», Україна, 08135, Київська область, Києво-Святошинський р-н, с. Чайки, вул. Грушевського, 60. Не є лікарським засобом.

ГЕПАВАЛ® флакони для ін'єкцій

Склад: 1 флакон містить глутатіону натрію 643 мг, що еквівалентно 600 мг глутатіону. **Лікарська форма:** порошок для розчину для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група:** антидоти. Код АТХ V03A B32. **Показання:** профілактика невропатії, індукованої хіміотерапією цисплатиною або іншими подібними речовинами. **Протипоказання:** підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів препарату. **Спосіб застосування та дози:** при найтяжчому ступені ураження: 600–1200 мг (1–2 флакони) на добу шляхом внутрішньом'язового або повільного внутрішньовенного введення. При середньому ступені ураження: застосовують половину зазначеної вище дози. **Побічні реакції:** у рідкісних випадках можливий розвиток нудоти, блювання, головного болю, а також висипань на шкірі. Дані реакції зазвичай зникають після припинення терапії. **Категорія відпуску:** за рецептом. Р.П. № UA/15587/01/01 **Виробник:** ЛАБОРАТОРІО ІТАЛЬЯНО БІОХІМІКО ФАРМАЦЕУТИКО ЛІСАФАРМА С.П.А.

За додатковою інформацією звертайтеся за адресою: ТОВ «Валартін Фарма», м. Київ, вул. Котельникова, 1, оф.96, тел.(044) 454-72-92. Інформація призначена для медичних установ і лікарів для розміщення в спеціалізованих виданнях, а також розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

Наталья Вячеславовна Харченко,
чл.-корр. НАМН, д-р мед. наук, профессор,
зав. кафедрой гастроэнтерологии, диетологии
и эндоскопии НМАПО им. П. Л. Шупика



Токсические поражения печени, к сожалению, часто встречаются в практике врача-гастроэнтеролога, терапевта, семейного врача. Это связано, прежде всего, со снижением качества и контроля качества пищевых продуктов, питьевой воды, злоупотреблением лекарствами, ухудшением экологии окружающей среды. Наша печень принимает первый удар при поступлении в организм различных ксенобиотиков, токсических веществ. Печень — большая труженица, но ее возможности по детоксикации различных веществ не безграничны.

Развитие токсических поражений печени проявляется слабостью, повышенной утомляемостью и другими симптомами, а лабораторно — повышением активности ферментов, прежде всего ферментов цитолиза.

Как помочь печени? Первый и основной шаг — это прекратить воздействие токсических веществ на печень, дать возможность печени восстановиться. Иногда этого достаточно для ликвидации начальных проявлений токсического поражения. Но создать идеальные условия для восстановления печени не всегда выполнимо. Если прекратить употребление алкоголя, возможно, это будет способствовать восстановлению печени, прекратить же употребление лекарств, которые жизненно необходимы, — часто недопустимо, и врачу придется решать вопрос о соотношении «польза / вред».

Важным шагом помощи печени, а точнее всему организму, является организация правильного полноценного питания, направленного на восстановление печени. Этому вопросу будет посвящена отдельная статья в нашем проекте. Что касается медикаментозного лечения, основное правило — как можно меньше лекарств! Любое лекарство — это ксенобиотик. Создание такого щадящего режима уже является важным для восстановления печени. Показано также применение ряда лекарственных средств, которые мы традиционно относим к группе гепатопротекторов. Но использовать нужно только препараты с соответствующей доказательной базой. Лучше не применять лекарственные средства вообще, чем лечить препаратами с недостаточной доказательной базой.

Одним из подходов к коррекции функции печени является назначение средств, обладающих антиоксидантными свойствами, поскольку оксидативный стресс относится к ведущим факторам развития токсических поражений печени. Значительное антиоксидантное, антиоксидантное действие оказывает система глутатиона, который эффективно обезвреживает последствия оксидативного стресса и предотвращает повреждение гепатоцитов. Мировой опыт использования глутатиона имеет многолетнюю историю. Проведенные многоцентровые плацебо-контролируемые исследования эффективности вну-

тривенного и перорального применения глутатиона доказали, что дозы глутатиона 1200 мг в сутки способствуют значительному улучшению функционального состояния печени при токсических поражениях.

Наш собственный опыт свидетельствует об эффективности использования глутатиона при токсических поражениях печени различной этиологии. Так, пациенты с токсическими алкогольными гепатитами имели более быструю положительную динамику на фоне приема глутатиона по сравнению с больными, которые не принимали глутатион, но выполняли те же рекомендации (отказ от алкоголя, диетическое питание), что и больные основной группы. Четко эффективность глутатиона прослеживалась на фоне длительного медикаментозного лечения (прием нестероидных противовоспалительных препаратов). Применение Гепавала в дозе 600 мг внутривенно №10 с переходом на прием двух капсул два раза в сутки в течение двух месяцев способствовало улучшению самочувствия, нормализации печеночных проб у этих больных.

Накопленный опыт использования Гепавала у больных токсическими гепатитами позволяет рекомендовать включение в лечебный комплекс глутатиона как средства, способствующего нормализации функционального состояния печени при различных токсических воздействиях.