

**СОДЕРЖАНИЕ**

журнала "БИОМЕДИЦИНА", № 1, 2015 г.

*Обзоры*

*М.К.Мамедов*  
Таргетная терапия вирусного гепатита С:  
вчера, сегодня и завтра.....3

*Ф.Д.Гусейнова, Г.Н.Касимова*  
Психотропные препараты, восстанавливающие  
процессы интеграции и адаптации организма.....9

*Оригинальные статьи*

*Н.М.Назиева, М.К.Мамедов*  
Сравнительная оценка эффективности четырех  
комбинированных программ лечения больных  
хроническим гепатитом С.....14

*Г.А.Акперова*  
Комплексный клиничко-лабораторный и молекулярно-  
генетический подход в исследовании фенотипической  
вариабельности синдрома Клайнфельтера.....17

*З.Г.Ахмедова, Г.Г.Мамедова*  
Поиск генетических предикторов развития  
остеопороза у больных сахарным диабетом 2 типа.....22

*Н.А.Фараджева, Н.Р.Исмаилова*  
Сравнительная эффективность АЦЦ-Лонг  
(N-ацетилцистеин) при муколитической терапии  
хронической обструктивной болезни легких.....28

*Д.Ф.Курбанова, Р.М.Мамедгасанов, Н.Р.Алиева*  
Возможности современной терапии бесплодия в  
сочетании с заболеваниями щитовидной железы у  
пациенток репродуктивного возраста.....31

*М.О.Бунятов, О.А.Мирзоев, А.А.Ханмамедова*  
Судебно-медицинская оценка морфологических  
изменений миокарда при смерти в ранние сроки  
синдрома длительного раздавливания.....36

*История биомедицины*

*Г.М.Мамедов*  
К 170-ти летию со дня рождения Вильгельма  
Рентгена.....38

**CONTENTS**

"BIOMEDICINE" journal, No 1, 2015

*Reviews*

*M.Mamedov*  
Targeted therapy of hepatitis C: yesterday, today  
and tomorrow.....3

*F.Huseynova, G.Kasimova*  
Psychotropic phytopreparations reparating integration  
and adaptation processes of organism.....9

*Original articles*

*N.Nagiyeva, M.Mamedov*  
Comparative estimation of effectivity of four combined  
programmes of therapy of patients with chronic viral  
hepatitis C.....14

*G.Akbarova*  
The clinical-laboratory and molecular-genetic complex  
approach to the study of the phenotypic variability of  
Klinefelter's syndrome.....17

*Z.Akhmedova, G.Mamedova*  
Search of genetic predictors of osteoporosis  
development at patients with 2 type diabetes.....22

*N.Farajova, N.Ismayilova*  
Comparative effectiveness ACC-Long (N-acetylcysteine)  
in mucolytic treatment of chronic obstructive  
pulmonary disease.....28

*D.Kurbanova, R.Mammadhasanov, N.Aliyeva*  
Possibilities of modern therapy of infertility in  
childbearing age patients with the thyroid gland  
diseases.....31

*M.Bunyatov, O.Mirzoyev, A.Khanmammadova*  
Forensic medical assessment of morphological  
changes myocardium during early period of crush  
syndrome.....36

*History of biomedicine*

*G.Mamedov*  
To the 170th anniversary of Wilhelm Roentgen  
birthday.....38

## ОБЗОРЫ И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

### Таргетная терапия вирусного гепатита С: вчера, сегодня и завтра

**М.К.Мамедов**

Национальный центр онкологии, г.Баку

Как известно, еще в 2002 г "золотым" стандартом в этиотропном лечении больных хроническим гепатитом С (ХГС) большинство исследователей единодушно считало подход, основанный на длительном (24-х или 48-ми недельном) применении двухкомпонентной программы противовирусной терапии (ПВТ), включавшей введение пегасиса или другого препарата пегилированного интерферона (ПЭГ-ИФН) на фоне перорального приема рибавирина (РВ) [1, 2].

Между тем, уже тогда было известно, что эта программа ПВТ достаточно эффективна лишь при лечении больных ХГС, вызванным вирусом гепатита С (ВГС) генотипа "2" или "3" и менее эффективна при лечении больных ХГС, вызванным ВГС генотипа "1" [3, 4].

Позднее выяснилось, что эта программа эффективна только при лечении тех больных ХГС, вызванным ВГС генотипа "1", у которых полиморфный ген интерлейкина 28b представлен вариантом "СС" [5, 6].

Более того, эта программа ПВТ имела не только невысокую эффективность, в целом, но и отличалась ограниченностью области применения, которая была обусловлена: 1) наличием у препаратов ПЭГ-ИФН и у РВ побочных токсических свойств; 2) существованием ряда противопоказаний к назначению этих препаратов и 3) затруднениями в лечении больных с запущенными формами ХГС и, в первую очередь, больных с клинически оформившимся циррозом печени (ЦП) [7].

Это означало, что применение в клинической практике ПВТ по программе "ПЭГ-ИФН + РВ" смогло лишь частично решить проблему лечения больных ХГС, поскольку на повестке дня оставалось 2 важнейших вопроса: 1) как повысить эффективность ПВТ больных ХГС, вызванным ВГС генотипа "1"? и 2) что делать с пациентами, лечение которых по указанной выше программе оказалось малоэффективным?

Эти вопросы стимулировали исследователей на продолжение поисков более эффективных средств, применение которых позволило бы повысить действенность лечения больных ХГС и снизить частоту развития его клинически значимых побочных эффектов.

На принципиальную возможность направленного синтеза высокоселективных и высокоэффективных противовирусных препаратов нового типа косвенно указывали впечатляющие успехи, достигнутые в конце 90-х гг XX в в области разработки антиретровирусных препаратов, которые позволили заметно увеличить выживаемость больных СПИД [8]. Не менее ценным оказался и опыт по созданию лекарственных препаратов для антивирусной терапии больных гепатитом В [9].

Надо подчеркнуть, что именно в процессе этих разработок была заложена идеологическая основа нового подхода к этиотропной терапии ХГС, базирующегося на использовании высокоселективных препаратов, действующих на вполне конкретные молекулярно-генетические процессы, обеспечивающие воспроизводство ВГС в организме больного. Такой подход, основанный на избирательном воздействии препарата на определенную молекулярную "мишень" (target) был назван "таргетной терапией", по аналогии с плодотворным подходом, благодаря которому был разработан ряд высокоэффективных противоопухолевых препаратов [10].

Следует заметить, что к началу XXI в биология ВГС была детально изучена и ученые располагали обширной информацией о структуре генома ВГС и об особенностях его стратегии, а также о функциях многих вирусспецифических белков и их роли в цикле репродукции вируса и процессах реализации его патогенного потенциала [11].

Неудивительно, что уже к 2007 г было установлено, что наиболее привлекательными в каче-

стве молекулярных "мишеней", селективно воздействуя на которые, можно остановить или, как минимум, замедлить процесс репродукции ВГС, являются вирусные ферменты - протеазы и полимеразы. Это означало, что перспективными противовирусными препаратами следует считать те из них, которые обладают свойствами ингибиторов активности этих ферментов [12, 13].

Следует иметь в виду, что изначально была поставлена задача создать препараты, включение которых в уже существующие программы ПВТ повысило бы частоту регистрации устойчивого вирусологического ответа (УВО) на ПВТ у первичных больных ХГС. При этом исходили из данных о том, что в свое время удалось повысить эффективность лечения этих больных путем добавления к препаратам альфа-интерферона перорального приема РВ [14].

Первыми лекарственными препаратами, предназначенными для таргетной терапии ХГС стали, практически одновременно появившиеся на фармацевтическом рынке в 2011 г "боцепревивир" (Viktreliс) компании MSD (США) и "телапревивир" (Incivo) фирмы Vertex (США), предназначенные для применения в комбинации с ПЭГ-ИФН и РВ [15].

Оба препарата селективно ингибировали активность сериновых протеаз ВГС и прямо тормозили репродукцию ВГС. Поэтому их признали первыми препаратами с "прямым противовирусным действием" (ППД) - direct acting antivirals, а их внедрение в клинику положило начало "специфической таргетной антивирусной терапии ХГС" - specifically targeted antiviral therapy for hepatitis C [16].

Как боцепревивир (БОЦ), так и телапревивир (ТЕЛ) имели таблетированную форму и были рекомендованы для лечения больных ХГС, вызванным ВГС генотипа "1" и, особенно, тем из них, у которых ген интерлейкина 28b был представлен вариантами "ТТ" или "СТ", а также больным, "не ответившим" на предшествующую ПВТ по 2-х компонентной программе "ПЭГ-ИФН + РВ" [17].

Вместе с тем, даже будучи компонентами комбинированной ПВТ, эти препараты назначались по-разному и в различных дозах. Так, если при терапии по программе "ПЭГ-ИФН + РВ + БОЦ" последний назначался по 12 таблеток в сутки, то суточный прием ТЕЛ в составе программы "ПЭГ-ИФН + РВ + ТЕЛ" ограничивался 6 таблетками.

Надо отметить, что применение БОЦ и, особенно, ТЕЛ действительно обеспечило заметное

повышение эффективности лечения названных выше категорий больных ХГС. Благодаря этому существенно расширились возможности ПВТ как у первичных пациентов, так и у больных, не ответивших на первичный курс лечения [18, 19].

Появление таких возможностей позволило заложить основы новой стратегии этиотропной терапии больных ХГС и перенести основной акцент на ее главную цель - элиминацию ВГС из организма [20].

Очередным успехом в этом направлении стало появление в 2013 г еще одного препарата - "симепревивира" (Olysio или Sovriad) компании Janssen (Бельгия). Симепревивир (СИМ) - представитель 2-го поколения ингибиторов протеазы ВГС (действует на ключевой фермент репродукции ВГС, а именно, протеазу NS3/4A) и обладает улучшенным профилем безопасности и более высокой противовирусной активностью, что позволяет сократить общую продолжительность периода ПВТ.

Как и первые ингибиторы протеаз СИМ рекомендован в качестве дополнительного компонента комбинированной ПВТ: "ПЭГ-ИФН + РВ + СИМ", в ходе реализации которой он принимается раз в день в форме одной таблетки. В то же время, в отличие от БОЦ и ТЕЛ, он активен в отношении более широкого спектра генотипов ВГС.

Однако еще более эффективным оказался противовирусный препарат "софосбувир" (Sovaldi) американской компании Gilead, который был разрешен для применения в клинике в США и ряде стран Европы лишь в 2013 г [21, 22].

Софосбувир (СОФ) по механизму действия относится к ингибиторам вирусной полимеразы и действует на неструктурный белок NS5b, представляющий собой РНК-зависимую РНК-полимеразу, воспроизводящую РНК вирусного генома - в итоге это приводит к блокированию репликации вирусной РНК. Обладая наиболее высокой антивирусной активностью и более безопасным профилем и лучшими показателями переносимости пациентами, СОФ рекомендован для применения не только как компонент программы ПВТ "ПЭГ-ИФН + РВ + СОФ", но и в комбинации только с РВ.

Эффективность охарактеризованных выше трех противовирусных препаратов с прямым действием можно сопоставить сравним приведенные в таблице 1, отмеченные после применения этих препаратов усредненные частоты регистрации УВО у первичных больных ХГС,

**Таблица 1. Усредненная частота устойчивого вирусологического ответа (УВО) у первичных больных ХГС, вызванным ВГС генотипа "1", которые получили лечение по 3-х компонентным программам**

Программы противовирусной терапии	Частота УВО при лечении больных ХГС, вызванным ВГС генотипа 1
ПЭГ-ИФН + РВ	около 50%
ПЭГ-ИФН + РВ + БОЦ	70%
ПЭГ-ИФН + РВ + ТЕЛ	80%
ПЭГ-ИФН + РВ + СИМ	85%
ПЭГ-ИФН + РВ + СОФ	более 90%

вызванным ВГС генотипа "1".

Отметив достоинства перечисленных выше препаратов ППД, нельзя не отметить и то, что включавшие их 3-х компонентные программы ПВТ включали и препараты ПЭГ-ИФН. Последнее нередко выступало в качестве фактора, ограничивающего применение таких программ, которые не рекомендовались для лечения больных с противопоказаниями к назначению препаратов интерферонов и не могли применяться для лечения больных с ЦП из-за опасности развития печеночной недостаточности, а также для лечения реципиентов транспантированных органов из-за угрозы инициации реакции отторжения.

Первоначально полагая, что применение программ, включавших препараты ПЭГ-ИФН и РВ обеспечивает снижение риска развития лекарственной устойчивости, исследователи считали, что противовирусный эффект программы ПВТ без этих компонентов будет ослаблен, а их применение может способствовать селекции штаммов ВГС, устойчивых к действию препаратов ППД.

Действительно, проблема возможного формирования резистентности ВГС к применяемым препаратам ППД существовала, поскольку могли проходить мутации вирусных генов чувствительности и репликативной активности - именно сочетание этих мутаций обеспечивает жизнеспособность мутантного штамма вируса в условиях воздействия на него того или иного препарата. При этом риск для развития резистентности предопределяется генетическим барьером каждого препарата, выражаемым числом мутаций, необходимых для формирования лекарственной устойчивости.

Однако, если нуклеозидные ингибиторы полимеразы отличаются высоким генетическим барьером к формированию лекарственной устойчивости (для ее возникновения необходимы 3 мутации), то у ингибиторов протеазы и нуклео-

зидных ингибиторов полимеразы генетический барьер ниже - для формирования устойчивости вируса достаточно лишь 1 мутации.

Исходя из известного положения о том, что риск селекции резистентных штаммов вируса снижается по мере увеличения противовирусного действия, которому подвергается вирус, еще в процессе предклинического изучения ППД была исследована возможность сокращения такого риска за счет применения комбинации двух различных ППД. В итоге было доказано, что при использовании для терапии комбинации ингибиторов протеаз с нуклеозидными ингибиторами полимеразы риск появления резистентных штаммов ВГС значительно снижается.

Данный факт, сам по себе, указывал на перспективность применения одновременно двух препаратов ППД с различными механизмами действия. Уместно отметить, что данный подход к лечению вирусной инфекции, полностью оправдавший себя на модели ВИЧ-инфекции, еще в 2007 г привел исследователей к мысли о том, что и в случае ВГС-инфекции одновременно используя два и больше препаратов с разным механизмом действия можно заметно повысить эффективность лечения за счет воздействия на разные фазы репродукции вируса.

Это указывало на принципиальную возможность разработки программ ПВТ больных ХГС, не включавших препараты ПЭГ-ИФН, что могло не только повысить эффективность, но и существенно расширить возможности лечения данного контингента больных.

Неудивительно, что одним из самостоятельных направлений в исследовании возможностей совершенствования ПВТ больных ХГС стало создание новых типов препаратов ППД, обладающих свойствами, обеспечивающими их успешное применение в лечении ХГС. Среди таких свойств могут быть более широкая область применения (в отношении разных генотипов ВГС), большая безопасность и лучшая переноси-

**Таблица 2. Программы ПВТ, рекомендованные EASL для противовирусной терапии больных ХГС**

Генотип 1	1-я программа: ПЭГ-ИФН + РВ + СОФ - 12 нед 2-я программа: ПЭГ-ИФН + РВ + СИМ - 12 нед и далее ПЭГ-ИФН + РВ еще 12 нед 3-я программа: ПЭГ-ИФН + РВ + даклатасвир - 24 нед 4-я программа: РВ + СОФ - 24 нед 5-я программа: СОФ + СИМ + РВ - 12 нед 6-я программа: СОФ + даклатасвир - 12 (или 24) нед
Генотип 2	1-я программа: ПЭГ-ИФН + РВ + СОФ - 12 нед 2-я программа: РВ + СОФ - 12 (20) нед 1-я программа: ПЭГ-ИФН + РВ + СОФ - 12 нед
Генотип 3	2-я программа: РВ + СОФ - 24 нед 3-я программа: СОФ + даклатасвир 12 (24) нед

мость, более высокий генетический барьер в отношении лекарственной резистентности, более удобный прием препарата и т.д.

В то же время, до настоящего времени среди препаратов ППД, помимо перечисленных выше, наиболее известными являются "даклатасвир" фирмы Bristol Myers Squibb (США) и "ледипасвир" фирмы Gilead (США), являющийся ингибитором белка NS5A, а также "ритонавир" фирмы Abbot (США), усиливающий противовирусное действие ингибиторов протеаз.

На основе этих препаратов был разработан целый ряд программ ПВТ, рекомендованных для лечения больных ХГС, вызванных ВГС разных генотипов. Так, в 2014 г Европейское общество по изучению печени (EASL) для лечения различных контингентов больных ХГС, вызванных вирусами 3 разных генотипов, рекомендовало использовать 11 разных программ ПВТ для лечения этих больных, приведенных в таблице 2.

При этом, выбор программы для лечения конкретного пациента рекомендуется осуществлять исходя не только из генотипа вируса и наличия у пациента противопоказаний в назначению препаратов ПЭГ-ИФН, но и особенностей имеющегося у пациента ХГС и степени его запущенности, а также от того, получали ли пациенты предшествующую ПВТ и от результатов этого лечения. Более того, должны учитываться возможные последствия лекарственных взаимодействий, способных либо ослабить их противовирусное действие, либо усилить выраженность побочных токсических эффектов лечения [23].

Важно отметить, что приведенные выше программы ПВТ, не включающие препараты ПЭГ-ИФН по эффективности не уступают программам, предусматривающим применение этих препаратов, а в некоторых случаях даже превосходят эти программы по эффективности,

но и выгодно отличаются от них по более короткой (в 2 и более раз) продолжительности. К примеру, из показателей, представленных в таблице 3, следует, что применение программы ПВТ "СОФ + СИМ + РВ" может за более короткий период лечения обеспечить более высокую частоту регистрации УВО, нежели программа "ПЭГ-ИФН + РВ + СОФ".

Тем не менее, надежды на дальнейшее улучшение результатов лечения ХГС еще остаются, а поиски в области разработки новых программ лечения не прекращаются - в настоящее время интенсивно изучаются более десятка новых лекарственных препаратов, среди которых, по мнению ученых, есть и весьма перспективные соединения.

Наконец, заслуживает отдельного упоминания еще одно весьма перспективное направление в совершенствовании ПВТ больных ХГС - это создание комбинированных противовирусных препаратов, важнейшее преимущество которых состоит не только в удобстве применения, но и в снижении риска развития лекарственной устойчивости ВГС.

Первые наблюдения в клинике показали, что применение комбинированных препаратов действительно позволяет быстро подавить репродукцию ВГС и ощутимо снизить частоту мутаций и, соответственно, степень риска появления устойчивых штаммов вируса.

Более того, оказалось, что рационально сочетая между собой разные противовирусные препараты в составе одного комбинированного препарата возможно при высокой эффективности лечения не только уменьшить дозы компонентов и снизить риск возникновения лекарственной устойчивости вируса, но и ослабить выраженность побочных эффектов лечения.

Так, в 2013 г компания Gilead (США) начала

**Таблица 3. Частота устойчивого вирусологического ответа (УВО) у больных ХГС, вызванным ВГС генотипа "1", получивших лечение по программам, не включавшим препараты ПЭГ-ИФН, а также комбинированными препаратами прямого действия**

Программы противовирусной терапии	Частота УВО при ПВТ больных ХГС, вызванным ВГС генотипа 1
СОФ + СЕМ	около 93%
СОФ + СЕМ + РВ	около 95%
Харвони *	97%
Виекира Пак **	99%
Примечания: * Харвони включает СОФ и ледипасвир; ** Виекира Пак включает омбитасвир, паритопревир, ритонавир и дасабувир	

производство первого комбинированного 2-х компонентного препарата, включавшего СОФ и ледипасвир и названного Harvoni (Харвони). Другой комбинированный препарат - Viekira pak (Виера Пак), был разработан компанией AbbVie (США) в 2013 и представляет собой комбинацию из 4 препаратов с прямым противовирусным действием: омбитасвир, паритопревир, ритонавир и асабувир. Эти препараты, обладая высокой терапевтической активностью и хорошей переносимостью, быстро приобрели популярность.

Сегодня есть основания надеяться на то, что именно на основе новых комбинированных препаратов "завтра" удастся разработать не только высокоэффективные и более безопасные, но и более удобные в применении программы лечения больных ХГС.

В заключение надо подчеркнуть, что сегодня можно говорить о том, что медики уже располагают лекарственными препаратами, позволяющими подавлять репродукции ВГС, останавливать обусловленное им заболевание и, в итоге, вылечивать абсолютное большинство пациентов с ХГС. Вместе с тем, проблема ХГС все еще не исчерпана, поскольку широкий доступ населения мира к этим лекарствам пока не обеспечен, причем, лишь из-за очень высокой стоимости этих препаратов. Поэтому для того чтобы "завтра" эти препараты стали более доступными мировому сообществу предстоит решить задачу по последовательному снижению их стоимости и обеспечению их доступности для населения даже бедных стран [24].

Во всяком случае, уже сегодня по инициативе ряда авторитетных международных организаций в ряде стран с высокими показателями распространенности ВГС-инфекции налаживается промышленное производство менее дорогих генерических аналогов препаратов ППД - это значит, что "завтра" доступность этих препаратов возрастет.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Мамедов М.К., Керимов А.А. Современные подходы к этиопатогенетическому лечению трансфузионных вирусных гепатитов. // Азерб. мед. Ж, 2002, N.2, с.95-98.
2. National Institutes of Health Consensus Development Conference: Management of Hepatitis C. // Hepatology, 2002, v.36S, p. 3-20;
3. Мамедов М.К. Принципы индивидуализации тактики этиотропной терапии больных хроническим вирусным гепатитом С. // Современные достижения азербайджанской медицины, 2007, N.4, с.3-11;
4. Мамедов М.К., Кадырова А.А. Интерфероны и их применение в клинической медицине. М.: Кристалл, 2005, 288 с.
5. Мамедов М.К. Вирусный гепатит С. Баку: Элм, 2010, 192 с.;
6. Мамедов М.К., Кадырова А.А., Дадашева А.Э. Персонализация стратегии противовирусной терапии, как перспективный путь повышения эффективности лечения больных гепатитом С. // Современ. достижения азерб. медицины, 2014, N.4, с.3-6;
7. Мамедов М.К. Развитие этиотропной терапии больных хроническим вирусным гепатитом С - успехи, разочарования и надежды. // Современ. достижения азерб. медицины, 2014, N.2, с.3-13;
8. Мамедов М.К., Кадырова А.А. Этиотропная терапия СПИД - успехи, проблемы и перспективы. // Биомедицина, 2007, N.2, с.35-40;
9. Мамедов М.К. Успехи, проблемы и перспективы этиотропной терапии больных хроническим гепатитом В. // Современные достижения азербайджанской медицины, 2012, N.1, с.3-12;
10. Алиев Д.А., Мамедов М.К., Зейналов Р.С. Консервативное лечение онкологических заболеваний: полувековой путь от эмпирической до таргетной терапии. // Азерб. Ж. онкологии, 2010, N.1, с.3-9;
11. Иванов А.В., Кузякин А.О., Кочетков С.Н. Молекулярная биология вируса гепатита С. // Успехи биологической химии, 2005, т.45, с.37-86;
12. Chevaliez S., Pawlotsky J. Hepatitis C virus: virology, diagnosis and management of antiviral therapy. // World J. Gastroenterology, 2007, v.13, p.2461-2466;
13. Pawlotsky J., Chevaliez S., McHutchison J. Hepatitis C virus life cycle as a target for new antiviral therapies. // Gastroenterology, 2007, v.132, p.1979-1998;
14. Hepatitis C virus. Eds. P. Karayiannis, J.Main, H.Thomas. London: International medical press, 2009, 210 p.;
15. Ильченко Л.Ю., Гордейчук И.Н. Современная стратегия лечения гепатита С. Телапревир - новый препарат с прямым противовирусным действием. // В мире вирусных гепатитов, 2011, N.2-3, с.14-18;
16. Nelson D. Hepatitis C drug development at a crossroads. // Hepatology, 2009, v.50, p.997-999.

17. Мамедов М.К. Достигнутые успехи, нерешенные проблемы и обозримые перспективы этиотропной терапии больных гепатитом С. // *Соврем. достижения азерб. медицины*, 2011, N.4, с.2-11;
18. Pawlotsky J-M. New antiviral agents for hepatitis C. // *Biol. Rep.*, 2012, v.4, p.5-15;
19. Громова Н.И. Терапия хронического гепатита С: настоящее и будущее. // *Медицинская вирусология*, 2013, N.2, с.16-22;
20. Нагиева Н.М., Мамедов М.К. Применение лекарственных препаратов на основе ингибиторов вирусных ферментов, как возможность совершенствования этиотропной терапии больных вирусным гепатитом С. // *Соврем. достижения азерб. медицины*, 2013, N.1, с.52-54;
21. Мамедов М.К. Развитие этиотропной терапии больных хроническим вирусным гепатитом С - успехи, разочарования и надежды. // *Соврем. достижения азерб. медицины*, 2014, N.2, с.3-11;
22. Мамедов М.К., Кадырова А.А., Дадашева А.Э. Персонификация стратегии антивирусной терапии, как перспективный путь повышения эффективности лечения больных гепатитом С. // *Соврем. достижения азерб. медицины*, 2014, N.4, с.3-6;
23. European Association for the study of the liver. EASL. Clinical practice guidelines: Management of hepatitis C virus infection. // *J.Hepatology*, 2014, v.69, p.393-420;

24. WHO' Guidelines for the screening, care and treatment of person with hepatitis C infection. Geneva, 2014, 122 p.

## **SUMMARY**

### **Targeted therapy of hepatitis C: yesterday, today and tomorrow**

**M.Mamedov**

*National Center of Oncology, Baku*

The essay is reflected main principles and development pathways of etiotropic treatment of chronic hepatitis C patients with help of direct acting antiviral drugs for the last 5 years. The author noted that appearance of drugs acceptable for target therapy significantly rises effectivity of treatment and create real basic for solving the problem of chronic hepatitis C patients therapy in foreseeable future.

Поступила 03.02.2015

---

## Психотропные препараты, восстанавливающие процессы интеграции и адаптации организма

Ф.Д.Гусейнова, Г.Н.Касымова

Азербайджанский медицинский университет, г.Баку

Основываясь на анализе состояния современной фитотерапии (данная дисциплина одна из наукоемких направлений биологии), которая изучает взаимодействие растений и извлечения из них с живыми организмами, можно констатировать, что все большее внимание уделяется препаратам растительного происхождения в противовес ксенобиотикам, т.е. синтетическим средствам [4,9,10,23]. Ассортимент синтетических психотропных средств разнообразен, но все они обладают рядом серьезных побочных эффектов, которые препятствуют их широкому применению. По данным авторитетных экспертов ВОЗ и Европейского Союза (2014 год), несмотря на очевидные успехи синтетической химии от осложнений лекарственной терапии ежегодно погибает около 2% жителей планеты, еще большее количество (7 - 9%) страдают от развившихся осложнений, которые снижают качество жизни, создают условия дезадаптации к обитаемой среде. В этой связи приоритетным является лекарственные средства растительного происхождения [13,24]. Во-первых, из-за высокой тропности к тканям и системам организма, во-вторых, из-за доступности и относительной рентабельности, а также высокой безопасности применения [25]. Многолетнее изучение наиболее доступных лекарственных растений показало, что активные извлечения из них (алкалоиды, гликозиды, сапонины, смолы, эфирные масла, флавоноиды и другие) обладают высокой фармакологической активностью и проявляют лечебные свойства, сопоставимые (порой более активные) с обычной фармакотерапией [8, 10, 11].

Фитотерапия является практически ровесницей человечества. Она использовалась эмпирически на всей обитаемой территории планеты еще с доисторических времен. Поэтому, именно этот тип лечения присутствует в качестве одного из основных во всех традиционных медицинских системах мира. Главной задачей современной фитотерапии является введение в медицинскую практику максимально большого количества апробированных фитотерапевтических веществ.

Это возможно только при совместной работе представителей всех основополагающих фитонаук (ботаники, фитохимии, фармакогнозии, фармакологии, фитотерапии и других) [22].

В настоящее время развитие фитотерапии (как составной части национальной системы здравоохранения Азербайджанской Республики) можно охарактеризовать как завершение периода перехода к строго научной платформе. Считается очевидным, что будущее фитотерапии принадлежит многокомпонентным растительным средствам, которые могут наиболее полно проявлять свое действие, ограничивая при этом собственную токсичность [23].

Опыт применения многокомпонентных растительных лекарственных средств в народной и традиционной медицине разных стран мира показывает, что выделенные в чистом виде из растения одно биологически активное вещество или несколько очищенных фракций действуют совсем иначе, чем галеновые препараты. Последние содержат практически все группы биологически активных веществ, входящих в состав данного растения, причем в более или менее натуральных соотношениях [13, 15]. При этом, если первые имеют сравнительно небольшую терапевтическую широту действия и высокую токсичность, то нативный комплекс лекарственного средства (все в одном) потенциально имеет широкий спектр действия и влияет не только на пораженный орган, но практически на все смежные системы организма. В этом аспекте они обладают детоксицирующим эффектом, увеличивая сопротивляемость организма больного к влиянию негативных факторов. Исходя из этого положения, в настоящее время при разработке лекарственных средств природного происхождения, наблюдается возврат к использованию лекарственных растений в целом виде или комплексных препаратов из них [19].

Современными исследованиями доказано, что благодаря комплексному взаимодействию лекарственных растений с организмом они могут наиболее полно проявлять фармакологическое



действие [21]. Явление, при котором наблюдается такое симбиотическое действие биологически активных веществ одного или нескольких растений, называется фитокинетической синергией.

В настоящее время наиболее популярными и востребованными являются многокомпонентные лекарственные средства растительного происхождения, такие как фитосборы и экстракционные препараты, при этом последние среди галеновых препаратов наиболее удобны и хорошо стандартизированы [22].

На протяжении последних нескольких десятилетий отмечается увеличение спроса населения на фитосредства [5,16]. Их потребление растет с каждым годом, особенно четко это прослеживается в развитых странах. Так, по данным Института изучения общественного мнения Германии, более 50% опрошенных больных отдают предпочтение лечению препаратами растительного происхождения и только 20% считают, что химические средства надежнее [26].

По данным ВОЗ, около 80% из более чем 7 млрд людей, проживающих во всем мире, в рамках системы первичной медико-санитарной помощи пользуются, главным образом, традиционными лекарственными средствами растительного происхождения [10]. Например, спрос на безрецептурные фитофармацевтические средства растет во всем мире: в Швейцарии объем фитопрепаратов достигает 36-40% от общего товарооборота лекарств на фармацевтическом рынке, в США - 39%, в Японии 18%, в Германии - 15% .

Из литературных данных прослеживается, что наиболее востребованными лекарственными растениями в России, Украине, Польше, Чехии, Германии и других государствах Европейского Союза, в том числе в Азербайджане, являются: валериана, мята, Melissa, боярышник, хмель, зверобой, розмарин, горец птичий и другие [16].

В обзоре приводятся данные о некоторых лекарственных растениях, обладающие регулирующими свойствами центральной нервной системы и оказывающие психотропное действие на процессы обучения, адаптации и повышающее умственную работоспособность [6]. Так, наиболее известными корректорами памяти и нарушения мозгового кровообращения являются препараты, производные алкалоидов барвинка малого (*Vinca minor*). Барвинок малый многолетнее травянистое вечнозеленое растение, листья эллиптические с одиночными цветками. Содержит алкалоиды винкамин, первицин, резерпин, но основе которых созданы препараты винпоцетин, кавинтон, винкамин, оксибрал, винканор. Упомянутые

препараты избирательно расширяют сосуды головного мозга, улучшают микроциркуляцию и кровоснабжение ишемизированных областей мозга, обладают противогипоксическими свойствами. Цереброваскулярный эффект их связан с ингибированием фосфодиэстеразы, обуславливающий накопление в тканях мозга АТФ и ц-АМФ. Одновременно с этим они улучшают микроциркуляцию в поврежденных участках мозга, тормозят агрегацию тромбоцитов, снижают повышенную вязкость крови, увеличивают деформируемость эритроцитов. Очень важным компонентом в действии цереброваскулярных фитопрепаратов является улучшение переносимости гипоксии мозга за счет уменьшения сродства кислорода к эритроцитам, усиления поглощения и метаболизма глюкозы [3].

Другим источником фитопрепаратов с цереброваскулярным эффектом является сумма алкалоидов, выделенных из спорыньи - маточных рожков (*Secale cornutum*), которые представляют собою паразитирующие ядовитые грибы на злаках, большей частью на ржи.

Еще в начале XX столетия было обнаружено наличие в маточных рожках различных алкалоидов, обладающих высокой фармакологической активностью. Первым алкалоидом этой группы явился эрготамин, в основе которого лежит тетрациклическое соединение D-лизергиновая кислота (LSD), обладающая сильным галлюциногенным эффектом. Затем был получен целый ряд активных алкалоидов, такие как эрготоксин, эргометрин, эргокрестин, эргокорнин и другие, характерной особенностью которых является стимулирующее влияние на мускулатуру миомерия, в связи с чем они нашли применение для остановки кровотечения и обратной инволюции матки в послеродовой деятельности.

Психорегулирующими свойствами обладают активные фракции, точнее их дигидрированные алкалоиды, а именно дигидроэрготоксин, дигидроэрготамин, ницерголин (сермион), бринердин и другие, оказывающие ?1 и ?2 - адреноблокирующие эффекты прямого действия и серотонинергический эффект, который сопровождается ноотропным действием, расширением периферических сосудов, в том числе цереброваскулярных. Эти эффекты присущи дигидрированным алкалоидам спорыньи, т.е. при присоединении к молекуле эрготамина 2-х гидроксильных групп. Введение ОН-группы существенно изменяет действие новых средств, в пользу улучшения мозгового кровообращения и минимального эффекта на матку. Используются они для лечения и

коррекции мигрени, в восстановительный период после геморрагического и ишемического инсульта, болезнях Рейно и Бюргера, диабетической ангиопатии и т.д. Наиболее активными среди них являются дигидроэрготоксин, комбинированные кристипин, вазобрал, синепресс и другие. Все они в той или иной степени обладают выраженным противогипоксическим, сосудорасширяющим и вентонизирующим эффектом за счет цереброваскулярного действия, улучшения трофики и динамики мозговых сосудов [12].

Относительно малоизученным, но весьма перспективным в плане психотропного средства, является лабазник вязолистный (*Fillipendula ulnaria*) - многолетнее травянистое растение, стебель которого достигает около 200 см и несет одно или несколько густых, до 20 см метельчатых соцветий, состоящих из мелких многочисленных кремовых цветков [10,11]. Из надземной части лабазника выделено новое флавоноидное соединение, названное филимарин, структура которого установлена как галактопиранозид кверцетина. В растении определена динамика содержания основных групп биологически активных веществ, которые представлены в виде фенолоксидов и флавоноидов. В целом экстракт, полученный из лабазника вязолистного, проявил себя как перспективное ноотропное, антиоксидантное и противогипоксическое средство [1,18]. Фармакологические скрининговые исследования на экспериментальных мышьях-самцах показали признаки антигипоксической и адаптогенной активности. Влияние на обучение и память изучали при выработке и воспроизведении УРПИ. Антигипоксический эффект оценивали в условиях гипоксии гермообъема и ориентировочно-исследовательского поведения на модели "открытое поле". Влияние на физическую работоспособность авторы изучали в условиях методики принудительного плавания в бассейне с водой комфортной температуры [2, 3].

Исследования [7] показали, что выраженной антигипоксической и наибольшей адаптогенной активностью обладает экстракт лабазника (лабазин). Он же оказывает положительное влияние на память, на что указывает сохранность у животных УРПИ на 14 сутки эксперимента. Специфическую фармакологическую активность препарата лабазника вязолистного изучали с помощью модели Т-образного лабиринта на крысах. Средство положительно влияло на выработку и воспроизведение сложного условного питьевого рефлекса, улучшая процессы навыка нахождения искомого рукава лабиринта, как у интактных жи-

вотных, так и на фоне кофеиновой интоксикации [20].

Таким образом, показана выраженная фармакологическая активность препаратов лабазника вязолистного, которые наравне с выявленными ранее антиоксидантными свойствами обладают значительной ноотропной активностью [7]. Данные эффекты позволяют рекомендовать их для лечения и коррекции процесса обучения, повышения адаптации и умственной работоспособности.

Для лечения всех форм депрессии применяются исключительно антидепрессанты синтетической природы, избирательные и неизбирательные ингибиторы МАО, средства, блокирующие нейрональный захват моноаминов и другие тимолептики. В этом контексте использование фитопрепаратов для лечения депрессии является значимым и знаковым. Одним из таких растений является трава зверобоя [26,27].

Зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*) многолетнее травянистое растение высотой 30-40 см с золотисто-желтыми цветками. В медицине используют траву зверобоя, которая содержит активные флавоноиды в виде иманина, гиперицинов, гликозидгиперина, дающий при расщеплении кверцетин, кверцетрин, рутин и галактозу.

Препараты зверобоя были изучены на предмет фармакологической активности по широкому набору психогенных депрессивных тестов. Экспериментальные исследования выявили активизирующий зоосоциальный эффект средства по тестам "открытое поле", Т-образный лабиринт, "норковый" рефлекс, а также при стрессовом "отчаянном" плавании. Электротермометрическое измерение выявило повышение температуры подопытных под действием препаратов зверобоя, которое также указывает на активизирующий компонент нового средства. За рубежом для лечения депрессивного состояния с успехом применяется препарат зверобоя под названием негрустин [28-31].

Шлемник байкальский (*Scutellaria baicalensis*) и его аналог араксинский (*Scutellaria araxis*) невысокое травянистое многолетнее растение. В медицине используют в основном корни с корневищем шлемника, которые содержат около 20 флавонов и флавоновых гликозидов, в частности skutellarin [14, 19].

Адаптогенное и антигипоксическое действие экстракта шлемника изучено при введении беспородным крысам в условиях модели гиперкапнической гипоксии, препарат на 42% увеличивал

продолжительность жизни животных в гермокамере [17]. При анализе действия экстракта выявлено увеличение времени восстановления исходного уровня НАДН после добавки АДФ, но средство не оказывало влияния на скорость дыхания митохондрий мозга, время фосфолирования и уровень восстановленности пиридиннуклеотидов. Авторы заключают, что антигипоксическое действие шлемника байкальского, реализуемое за счет его участия в окислительно-восстановительных реакциях с переносчиками дыхательной цепи митохондрий, происходит на уровне НАДН-дегидрогеназы. Видимо, за счет противогипоксического эффекта и оптимизации биохимизма в головном мозге и сердце устраняются субъективные симптомы заболевания в области головы и сердца, исчезают шум в ушах, уменьшается дезориентация, усиливается адаптация [3].

Значительной адаптогенной активностью обладает бадан толстолистный (*Bergenia crassifolia*). Бадан невысокое многолетнее травянистое растение с мощным ветвистым цилиндрическим корневищем, в фармакологии используют в основном листья бадана [13]. Церебропротекторное действие экстракта листьев бадана толстолистного на модели постгипоксической энцефалопатии гермообъема до начала агональных явлений изучали [2]. Под действием препарата было выявлено препятствие гибели животных, наступающей к 18-21 суткам после гипоксической комы. Авторы по флуоресценции оценивали уровень восстановленности пиридиннуклеотидов в митохондриях головного мозга крыс, до и после фосфолирования добавленной АДФ при утилизации эндогенных и экзогенных субстратов. Выявлено протекторное действие бадана при нарушении энергетического метаболизма в митохондриях головного мозга после гипоксической травмы. По мнению исследователей, действие препарата связано с влиянием на процессы митохондриального окисления [12].

**Заключение.** Таким образом, успехи фитотерапии в лечении нервных болезней очевидны, а ее роль с каждым годом возрастает в силу научной трактовки подходов к применению лекарственных растений с учетом этиологических, патогенетических принципов и определения их места в комплексном применении фитопрепаратов для лечения и коррекции нервных расстройств различного генеза.

В силу этого создание новых средств регулирования дезадаптированного организма на основе лекарственных растений позволят более предметно и "мягко" воздействовать на интимные

процессы в ЦНС с целью сохранения и приумножения энергии на организменном уровне.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеева Е.Ю. Исследование лабазника вязолистного как источника эффективного ноотропного средства. Автореф. дисс. канд., Пермь, 2008, 21 с.
2. Ахундов Р.А., Тагиев С.А., Гараханова В.Р. Адаптогенная и противогипоксическая активность розхмелиспорицы. Матер. XV Межд. Конгресса "Человек и лекарство", М., 2009, с.612.
3. Ахундов Р.А. Гипоксия и антигипоксанты. Монография, Баку, 2011, 326 с.
4. Ахундов Р.А., В.Р.Гараханова, С.А.Тагиев Фитокомпозиции с противогипоксической, антидепрессивной и адаптогенной активностью. Азерб. Медиц. Журнал, 2011, №3, с.118-122
5. Бабаева С.М. Фитотерапия - адекватный способ в комплексном лечении посттравматической патологии. Журнал, *Saglamliq*, 1999, №8, с.19-21.
6. Базанов Г.А. Фитопрепараты, применяемые в психотерапии. Материалы 5-ой Международной конференции "Биологические основы индивидуальной чувствительности к психотропным средствам". М., 2010, с. 23-24.
7. Беляков В.В., Мустафин Р.Н. Изучение антиоксидантных свойств и химического состава экстрактов лабазника вязолистного. Матер. Всерос. научной конф. им. Н.И.Пирогова, Томск, 2006, с.1-3.
8. Гараев Э.А., Исмаилова З.Д., Мусаева Э.М., Мовсумов И.С. Изучение антиоксидантной активности флавоноидов кермека полкустарникова, произрастающего в Азербайджане. Украинский биофармацевтический журнал, Харьков, 2009, №4, с.40-43.
9. Гараев Э.А. Поиск источников сырья биологически активных соединений из флоры Азербайджана, разработка лекарственного препарата и стандартизация (обзор). Азерб. Медиц. журнал, 2012, №3, с.168-173.
10. Киселева Т.Л., Смирнова Ю.А. Лекарственные растения в мировой медицинской практике: государственное регулирование номенклатуры и качества. Профессиональная ассоциация натуротерапевтов М., 2009, 295 с.
11. Куркин В.А. Фармакогнозия: Учебник для студентов фармацевтических вузов. Самара: Офорт, 2007, 1239 с.
12. Лукьянова Л.Д. Современные проблемы адаптации к гипоксии. Сигнальные механизмы и их роль в системной регуляции. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. М., Медицина, 2011. №1, с.3-19.
13. Мазнев Н.И. Большая энциклопедия высокоэффективных лекарственных растений. Москва, ЭКСМЦ, 2008, 606 с.
14. Попова Н.В., Литвиненко В.И. Лекарственные растения мировой флоры. Харьков: СПДФЛ-Мосякин, 2008, 510 с.
15. Макаров М.Н., Макаров В.Г., Зенкевич И.Г. Антирадикальная активность флавоноидов и их комбинаций с другими антиоксидантами. Фармация, 2004, №2, с.30-32.
16. Морохина С.Л., Петров В.Е., Аляудинов Р.Н. Седативные растительные средства: сравнительный анализ механизма действия. Фармация, 2011, №8, с.36-39.
17. Насудари А.А., Ахундов Р.А., Рейш А.В. Влияние флавоноидов Шлемника восточного на сосудистый тонус и ЭЭГ коры головного мозга. Азмеджурнал, 1977, № 3, с. 15-17.
18. Поспелова М.Л., Барнаулов О.Д., Туманов Е.В. Антиоксидантная активность флавоноидов из цветков лабазника вязолистного. Психотерапевтическая и биологическая наркология, 2005, т.5, №1, с.841-843.
19. Путирский И.Н., Прохоров В.Н. Лекарственные растения. Минск, Книжный дом, 2005, 625 с.
20. Саханова С.К. Влияние масляного экстракта из корней лопуха

ха на процессы обучения и память при экспериментальной амнезии. Экспер. и клинич. фармакология, 2010, с.79-82.

21.Турищев С.Н. Фитофармакология и фитотерапия. В кн.: Очерки отечественной фармакологии, Москва. 2001, с.374-388.

22.Яковлев Г.П. Лекарственное сырье растительного и животного происхождения. Фармакогнозия. Санкт-Петербург: Спец. Лит., 2006, 845 с.

23.Qasimov M.Ə., Qədirova G.S. Ədviyyat və yabanı tərəvəz bitkilərin ensiklopediyası. Bakı, Elm, 2004, 589 s.

24.Kərimov Y.B., Suleymanov T.A., Isayev C.I., Xəlilov C.S. Farmakognoziya. Bakı: Herba Flora, 2010, 741 s.

25.Suleymanov T.A. Tərkibində lipidlər və fenol birləşmələri olan bəzi bitki novlərinin farmakognostik tədqiqinin nəticələri. Azərbaycan əczacılıq və Farmakoterapiya jurnalı, 2005, №2, s.31-32.

26.Bach-Rojecky L., Kalodjera Z., Samarzija I. The antidepressant activity of *Hypericum perforatum* measured by two experimental methods on mice. Acta Pharmacy, 2004, N.1, p.157-162.

27.Butterweck V., Wall A., Lieflander-Wulf U. et al. Effects of extract and fractions of *Hypericum perforatum* in animal assays for antidepressant activity. Pharmacopsychiatry, 1997, supp. 2, p.117-124.

28.Butterweck V., Wall A., Lieflander-Wulf U. et al. Effects of extract and fractions of *Hypericum perforatum* in animal assays for antidepressant activity. Pharmacopsychiatry, 1997, supp.2, p.117-124.

29.Mennini T., Gobbi M. The antidepressant mechanism of *Hypericum perforatum*. Life Sci., 2004, v.75, N.9, p.1021-1027.

30.Sanchez-Mateo C., Bonkanka C., Prado B., Rabanal R. Antidepressant properties of some *Hypericum canariense* L. and *Hypericum glandulosum* Ait. Extracts in the forced swimming test in

mice. Journ. Ethnopharmacol., 2005, v.97, N.3, p.541-547.

31.Sanchez-Mateo C., Bonkanka C., Prado B., Rabanal R. Antidepressant effects of the methanol extract of several *Hypericum perforatum* species from the Canary Islands // Journ. Ethnopharmacol., 2002, N.1, p.119-127.

## SUMMARY

### Psychotropic phytopreparations repairing integration and adaptation processes of organism

**F.Huseynova, G.Kasimova**

*Azerbaijan Medical University, Baku*

In the review has given information about psychopharmacological substances, which shows regulatory action on the processes of adaptation, studying and reparation of psychological balance in disintegration of nervous system, brain blood circulation disturbances and depression. It is shown the number of psychotropic phytopreparation for treatment of disadapting organisms, which influences on the intimal processes in nervous disturbances of several geneses.

Поступила 17.02.2015

Рецензировал обзор академик М.Э.А,  
проф. Р.А.Ахундов

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

## Сравнительная оценка эффективности четырех комбинированных программ лечения больных хроническим гепатитом С

Н.М.Нагиева, М.К.Мамедов

Центральная больница нефтяников, Национальный центр онкологии, г.Баку

Как мы уже сообщали, осуществленная нами ретроспективная оценка эффективности программ противовирусной терапии (ПВТ), использованных в Азербайджане в проведенных с нашим участием клинических наблюдениях, при лечении больных хроническим гепатитом С (ХГС) по программе, включавшей пегасис (ПЕГ), был отмечен более выраженный терапевтический эффект, нежели при лечении этих же больных по программам ПВТ, включавшим препараты рекомбинантных интерферонов (р-ИФН).

В то же время, были показаны две особенности терапевтического действия этих препаратов. С одной стороны, независимо от использованного препарата, эффективность ПВТ у больных, ХГС, вызванным вирусом гепатита С (ВГС) 1-го генотипа была заметно ниже таковой у больных ХГС, вызванным ВГС других генотипов. С другой стороны, при использовании более высоких разовых доз р-ИФН, нам удавалось повысить эффективность лечения до уровня, сопоставимого с таковым при применении ПЕГ [1].

Это обстоятельство прямо указывало на то, что лекарственные препараты на основе р-ИФН могут сохранить за собой определенное место в терапии ХГС и, в первую очередь, в ситуациях, когда из-за плохой переносимости пациентами, приходится подбирать и использовать более низкие дозы этих препаратов.

Приняв во внимание клиничко-практическую важность данного соображения мы поставили перед собой задачу попытаться в нашем собственном проспективном клиническом наблюдении дать сравнительную оценку эффективности лечения больных ХГС при использовании нескольких разных программ комбинированной ПВТ и, в частности, включавших как ПЕГ, так и такой генерический препарат р-ИФН, как укрэферон (УКР) или лафаробион, представляв-

ший собой альфа-2b-интерферон, промышленно выпускаемый фирмой "Биофарма" (г.Киев).

В настоящем сообщении приведены данные, отражающие основные результаты этого наблюдения, проведенного в Центральной больнице нефтяников и Мемориальной клинике Н.Туси в г.Баку за период с 2009 г до середины 2014 г.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** В наблюдения, проведенные с целью оценки эффективности четырех разных программ ПВТ этого заболевания, было вовлечено 198 больных ХГС обоего пола и в возрасте от 19 до 47 лет. Все больные были первичными (т.е. ранее не получали какую-либо ПВТ). Все эти больные имели примерно равное число предикторов курательности ХГС и не имели каких-либо прямых противопоказаний к назначению тех лекарственных препаратов, которые использовали для их лечения.

Из числа этих больных у 118 пациентов заболевание было вызвано вирусом 1-го генотипа, а у 80 больных ХГС был вызван вирусом 2-го или же 3-го генотипа. Распределение этих больных представлено ниже в таблице.

Для лечения больных ХГС использовали инъекции ПЕГ в разовой дозе 180 мг в режиме "1 инъекция в неделю" и ежедневный пероральный прием рибавирина (РВ) в разовой дозе от 800 до 1200 мг в зависимости от массы тела пациента [2]. Кроме того, с этой целью использовали инъекции УКР в разовой дозе 3 млн МЕ или 6 млн МЕ в режиме "3 инъекции в неделю", а также инъекции задаксина (ЗД) в разовой дозе 1,6 мг по 2 инъекции в неделю" [3]. Лечение этих больных ХГС проводили по одной из 4 программ, которые кратко охарактеризованы в таблице 1.

Все больные помимо указанных препаратов на протяжении всего курса лечения ежедневно принимали препараты урсодеззоксихолевой кислоты в суточной дозе от 500 до 750 мг.

Продолжительность всех программ ПВТ зависела от генотипа вируса гепатита С (ВГС), вызвавшего ХГС: в течение 48 недель (при лечении больных ХГС, вызванным ВГС 1-го генотипа) или 24 недель (при лечении больных ХГС, вызванным ВГС 2-го или 3-

**Таблица 1. Программы комбинированной противовирусной терапии, использованные для лечения больных ХГС**

1-я программа	1. Подкожное введение ПЕГ в дозе 180 мг 2. Пероральный прием РВ в дозе 0,8-1,2 г
2-я программа	1. Подкожное введение ПЕГ в дозе 180 мг 2. Подкожное введение ЗД в дозе 1,6 мг
3-я программа	1. Подкожное введение УКР в дозе 3,0 млн МЕ 2. Пероральный прием РВ в дозе 0,8-1,2 г
4-я программа	1. Подкожное введение УКР в дозе 6,0 млн МЕ 2. Пероральный прием РВ в дозе 0,8-1,2 г
Сокращения: ПЕГ - пегасис; РВ-рибавирин; ЗД - задаксин; УКР - укрферон	

го генотипов.

Для своевременного выявления лабораторных признаков развития токсических побочных эффектов ПВТ кровь больных регулярно исследовалась для определения гематологических показателей и функционального состояния почек.

Развитие терапевтического эффекта на протяжении всего лечения динамически мониторировалось путем определения уровня билирубина, активности "печеночных" ферментов, а также РНК ВГС в крови.

Вместе с тем, в качестве основных показателей финальной результативности лечения больных ХГС использовали два показателя, отражавших частоту регистрации и стабильность достигнутого терапевтического эффекта. Таковыми были частота регистрации "устойчивого биохимического ответа" (УБО) на лечение и частота регистрации "устойчивого вирусологического ответа" (УВО).

При этом, развитие УБО регистрировали по нормализации и сохранению в пределах нормы на протяжении 12 мес после завершения лечения активности "печеночных" ферментов и уровня билирубина в крови. Развитие УВО определяли по отсутствию в крови пациентов вирусной РНК через 12 мес после завершения лечения. Терапевтический эффект оценивали отдельно в группе больных ХГС, вызванным ВГС 1-го генотипа и ХГС, вызванного вирусами других генотипов.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** В приведенную ниже таблицу 2 сведены результаты наблюдения за больными ХГС, которые получили ПВТ по четырем указанным выше программам ПВТ.

Программу ПВТ "ПЕГ + РВ" мы считали стандартной и поэтому результаты лечения больных по другим программам ПВТ сравнили с результатами, полученными при использовании именно этой программы.

Такое сравнение позволило установить, что применение программы "ПЕГ + ЗД" обеспечило увеличение, по сравнению со стандартной программой, обоих показателей эффективности лечения.

При применении программы "УКР(3) + РВ" частота регистрации эффективности лечения заметно снизилась. В то же время, при применении программы "УКР(6) + РВ" частота регистрации как УБО, так и УВО возросла и приблизилась к соответствующим значениям этих показателей в группах больных ХГС, которые получили ПВТ по стандартной программе "ПЕГ + РВ".

Эти факты позволяли считать, что хотя эффективность программы, включавшей ПЕГ, оказалась выше таковой у программы, включавшей

**Таблица 2. Результаты лечения больных ХГС по четырем разным программам, включавшим пегасис, задаксин, рибавирин и укрферон**

Но и программы ПВТ	Генотип ВГС	Длительность ПВТ	Число больных	Средний УБО (%)	Средний УВО (%)
1. ПЕГ+РВ	1	48 нед	47	70,2±6,7	48,9±7,3
	2 или 3	24 нед	22	81,8±8,2	68,2±9,9
2. ПЕГ+ЗД	1	48 нед	27	88,9±6,0	59,3±9,5
	2 или 3	24 нед	20	95,0±4,9	75,0±9,7
3. УКР(3)+РВ	1	48 нед	23	60,9±10,2	39,1±10,1
	2 или 3	24 нед	20	65,0±10,7	55,0±11,1
4. УКР(6)+РВ	1	48 нед	21	66,7±10,3	47,6±10,9
	2 или 3	24 нед	18	77,8±9,8	61,1±11,5
Сокращения: ПЕГ - пегасис; РВ - рибавирин; УКФ(3) - укрферон по 3 млн ЕД; УКФ(6) - укрферон по 6 млн МЕД; УБО - устойчивый биохимический ответ; УВО - устойчивый вирусологический ответ					

препарат р-ИФН, увеличив разовую дозу последнего можно добиться повышения эффективности лечения до уровня, сопоставимого с таковым при применении программы, включавшей ПЕГ.

Существенно и то, что частота регистрации, характер проявлений и выраженность побочных токсических эффектов, отмеченных у больных, лечившихся по программам "УКР(3) + РВ" и "УКР(6) + РВ" практически не отличались от таковых у больных, получивших ПВТ по программе "ПЕГ+ РВ" [4].

Из представленных выше данных прямо следует, что применение "двойной" дозы препарата р-ИФН для лечения больных ХГС позволяет, без клинически существенного учащения регистрации и усиления выраженности побочных токсических действий у большинства пациентов, получить эффект, который по выраженности сопоставим с таковым при использовании с этой же целью ПЕГ.

Иначе говоря, генерические препараты р-ИФН в лечении больных ХГС и сегодня могут рассматриваться в качестве альтернативы ПЕГ. При этом их привлекательность обусловлена, в первую очередь, тем, что они более доступны по цене и стоимость ПВТ ХГС, проведенной генерическими препаратами р-ИФН может оказаться в 3-5 раза ниже стоимости ПВТ, проведенной с использованием ПЕГ.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Мамедов М.К., Дадашева А.Э., Сафарова С.М., Нагиева Н.М., Ахмедбейли Х.Ф. Оценка эффективности разных программ противовирусного лечения больных хроническим

вирусным гепатитом С, включающих лекарственные препараты рекомбинантных и пегилированных интерферонов. // Биомедицина, 2014, N.4, с.18-20;

2. Мамедов М.К., Кадырова А.А. Интерфероны и их применение в клинической медицине. М.: Кристалл, 2005, 288 с.

3. Мамедов М.К., Миришли Н.М., Эйвазов Т.Г. и др. Применение задаксина в этиотропной терапии больных трансфузионными вирусными гепатитами. Методические рекомендации. Баку, 2007, 16 с.

4. Нагиева Н.М., Мамедов М.К. О "ранних" и "поздних" проявлениях побочного действия двух различных препаратов рекомбинантного альфа-интерферона человека у больных хроническими вирусными гепатитами. // Врач-аспирант, 2015, N.2.2, с.230-234

#### **SUMMARY**

#### **Comparative estimation of effectivity of four combined programmes of therapy of patients with chronic viral hepatitis C**

**N.Nagiyeva, M.Mamedov**

*Central Hospital of Oil Workers, National Center of Oncology, Baku*

The article is dedicated to comparative characteristic of programmes of antiviral therapy of chronic hepatitis C patients included preparations of pegylated and recombinant interferons.

The authors noted that programmes included recombinant interferons were characterised with less effectivity than programmes included pegylated interferons. But effectivity of programmes included high doses recombinant interferons were comparable with effectivity of programmes included pegylated interferons.

Поступила 19.02.2015

## Комплексный клинико-лабораторный и молекулярно-генетический подход в исследовании фенотипической variability синдрома Клайнфельтера

Г.А.Акперова

Бакинский Государственный Университет, г.Баку

Диагностика неврологических нарушений особенно в младшем возрасте нередко бывает затруднена вследствие нечеткой картины симптомов. Вследствие этого использование комплекса современных лабораторных методов исследования, позволяющих улучшить раннюю диагностику и прогноз повреждению нервной системы у детей, имеет важное значение для построения адекватной терапии церебральных нарушений и их профилактики.

Нередко причиной возникновения неврологических нарушений являются дубликации генетических локусов, в том числе и анеуплоидии половых хромосом, для определения которых в последние годы изучается доза гена андрогенового рецептора, расположенного на X-хромосоме (Xq11.2-q12) [7; 11].

В результате исследований проведенных в ряде районов Муганской, Ширванской, Ленкоранской и Гянджа-Казахской экономических регионов Азербайджанской Республики, среди пациентов мужского пола с неврологическими нарушениями обнаружены больные с синдромом Клайнфельтера, характеризующиеся фенотипической variability проявления, причиной чему чаще всего являются мутации и полиморфизм гена андрогенового рецептора.

С целью определения взаимосвязи между генетической модификацией данного гена и различием в клиническом проявлении синдрома Клайнфельтера, нами проведен молекулярный анализ гена андрогенового рецептора путем прямого секвенирования ДНК.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** В качестве материала для анализов использованы образцы периферической либо капиллярной крови, собранные в пробирки с гепарином или ЭДТА, и соскобы слизистой оболочки щек, собранные стерильными ватными палочками.

Фосфолипиды и липиды экстрагировали и определяли по методике [3; 4]. Продукты ПОЛ оценивались по методике Волчегорского [1].

Уровень ФСГ, ЛГ, тестостерона, общего и конъюгированного сывороточного билирубина в крови определяли на аппарате Cobas integra 400 plus (Roche, Switzerland).

*Буквальный тест, использованный при обнаружении телец Барра у больных с синдромом Клайнфельтера, заключался в определении полового хроматина в соскобах слизистой оболочки ротовой полости. Окрашивание проводили соответственно методу С. И. Докумова [2].*

*ДНК экстрагировали из биологического материала (крови или соскобов слизистой оболочки щек) с помощью комплекта PureLink Genomic DNA Mini Kit (Invitrogen, Life Technologies, USA).*

*Проверку качества/концентрации ДНК, экстрагированной из крови, проводили при помощи NanoDrop 1000 Spectrophotometer,  $\lambda=260/230$  нм,  $\lambda=260/280$  нм (Thermo Fisher Scientific, USA), соответственно протоколу [13]. Концентрацию ДНК, экстрагированной из слюны, проводили при помощи The QuantiFluor™ dsDNA System на спектрофотометре QuantiFluor™-ST Fluorometer (Promega, USA), соответственно протоколу [12].*

*Для амплификации гена андрогенового рецептора (анализ CAG-повторов) использовался ПЦП-раствор: 1 X Hotstar буфер (Qiagen GmbH, Germany), 2.5 mM MgCl<sub>2</sub>, 200 мкМ каждого dNTP, 1 мкМ F-прайма (5'-TCCAGAATCTGTTCCAGAGCGTGC-3'), 1 мкМ R-прайма (5'-GCTGTGAAGGTTGCTGTTCCCTCAT-3'), 0,5 ед. Hotstar Taq Plus (Qiagen, GmbH, Germany) и 2,5 нг геномной ДНК с финальным объемом 25 мкл. Этапы ПЦП: 1. Инициация денатурации - 95°C/5 мин, 2. 45 циклов термоциклирования, состоящего из трех шагов - 95°C/30 сек., 56°C/45 сек., 72°C/60 сек, 3. Финальный этап: 72°C/5 мин и охлаждение - 4 мин. Результаты ПЦП проверялись на 2% агарозном геле.*

*ДНК секвенирование проведено с использованием Terminator Ready Reaction Mix of ABI PRISM® Big Dye™ Terminator Cycle Sequencing Ready Reaction Kit, v 2.0 (Perkin-Elmer, Applied Biosystems, USA), на ABI PRISMTM 310 DNA Sequencer (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) и ABI PRISMTM 3500xL Genetic Analyzer (Applied Biosystems, Hitachi); для анализа ответов использована программа Sequencing Analysis, v. 1.1/3.1 (Applied Biosystems, Life Technologies Corporation, USA).*

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** Согласно спискам ВТЭК ЦРБ в поселках г.Ширван Муганского региона обнаружено трое больных с синдромом Клайнфельтера, в Казахском районе Гянджа-Казахского региона - двое мужчин.



**Таблица 1. Результаты гормональных и биохимических анализов больных с синдромом Клайнфельтера в Гянджа-Казахском и Муганском регионах**

Параметры	Норма	Показатели	
		Контроль	С.Клайнфельтера
ЛГ, mIU/мл	1,8-5,2	3,1±0,9	16,8±4,2
ФСГ, mIU/мл	2,9-8,2	4,6±1,2	22,7±6,1
Тестостерон, нг/дл	250-1100	512±187	225±112,5
Общий холестерин, мМ/л	3,3-5,2	3,8±1,1	6,8±2,6
Триглицериды, мМ/л	0,1-2,2	1,5±0,09	3,3±1,0
Глюкоза, мМ/л	3,05-6,38	4,9±1,3	6,1±2,4
Глюкоза через 2 ч. после еды, мМ/л	4,2-6,4	5,8±1,9	9,9±3,8

При дополнительных исследованиях путем цитогенетических и генеалогических методов в этих районах, а также в Таузском районе обнаружено еще четверо человек с данной хромосомной аналогией.

Согласно опросу родных все выявленные больные в возрасте от 24-29 лет с синдромом Клайнфельтера опережали сверстников в росте. В подростковом периоде у них наблюдалась двухсторонняя гинекомастия. Больные жаловались на боли в суставах, животе, спине, быструю утомляемость и пониженную работоспособность.

Анализ кариотипа в соскобах слизистой оболочки ротовой полости выявил присутствие тельца Барра, следовательно, дополнительной X-хромосомы, считающейся основным этиологическим фактором в диагнозе данного синдрома.

Следует отметить, что трое больных с данным заболеванием не имели каких-либо психических отклонений, остальные шестеро обнаружены среди больных с умственной отсталостью, фациальными расщелинами и психическими расстройствами.

В качестве контрольной группы обследованы здоровые мужчины (10 человек) аналогичного возраста (табл.1).

Гормональные и биохимические анализы, результаты которых приведены в таблице 1, показали высокие уровни лютеинизирующего гормона (ЛГ), составляющего 16,8±4,2 mIU/мл, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) - 22,7±6,1 mIU/мл, повышение уровня общего холестерина - 6,8±2,6 мМ/л и триглицеридов - 3,3±1,0 мМ/л, а также нарушение толерантности к глюкозе, при которой уровень глюкозы повышался до 9,9±3,8 мМ/л при норме <7,8 мМ/л.

Биохимические показатели свидетельствуют о нарушении липидного и углеводного обмена, что привело к абдоминальному ожирению, в результате которого обследованные больные при

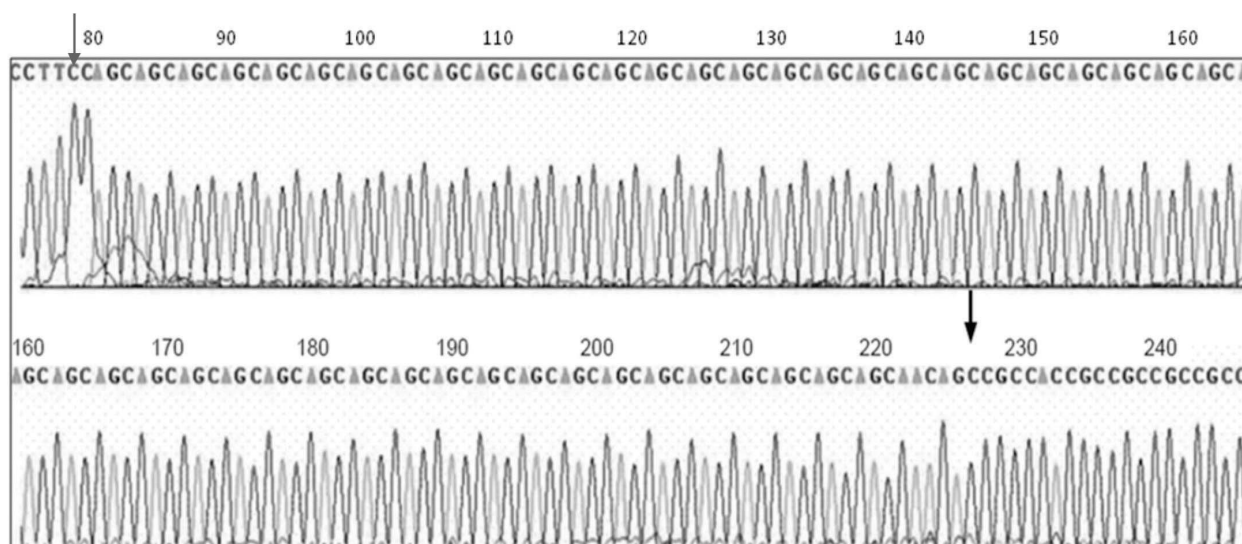
росте в среднем 188 см, имели средний вес 121 кг.

Надо отметить, что предыдущие исследования также подтверждают ассоциацию синдрома Клайнфельтера с риском возникновения диабета и метаболических синдромов, а также с психическими нарушениями, социальной адаптацией и неспособностью или низкой способностью к обучению [5;10].

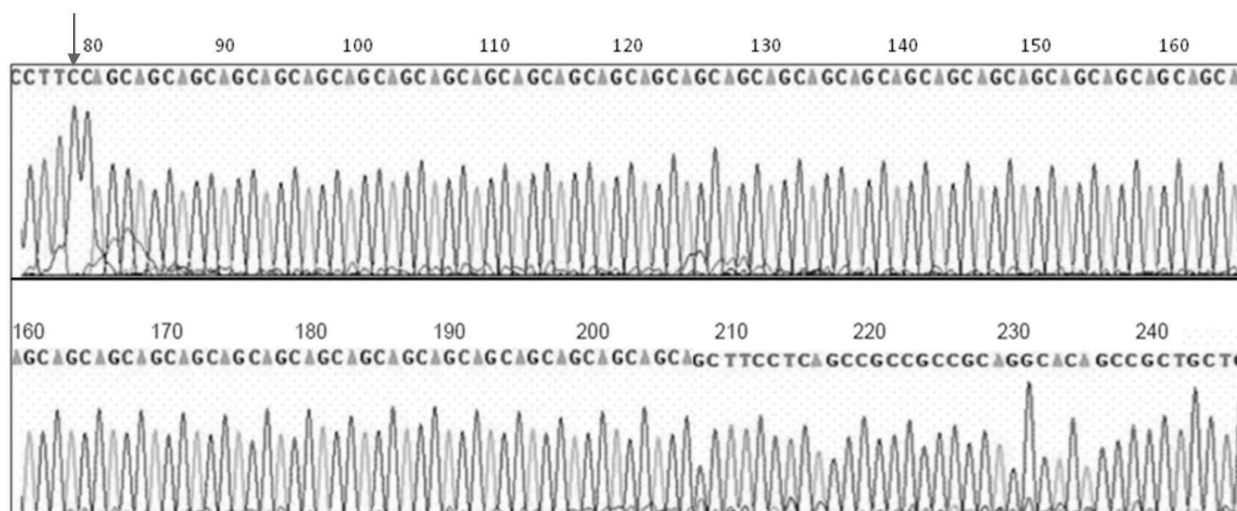
Установлено, что 33,3% больных с синдромом Клайнфельтера не выявили каких-либо психосоциальных отклонений, тогда как у 66,7% синдром, ассоциировался с умственной отсталостью - в одном случае совместно с расщелиной неба, и психическими расстройствами, такими как задержка речи и неспособность к обучению.

При более детальном осмотре выявленных больных врачом установлена фенотипическая вариабельность клинического проявления симптомов. Так, среди девяти больных у шестерых с обнаруженными психическими отклонениями лобные и височные доли оказались значительно меньше по объему, по сравнению с нормальными и больными с синдромом Клайнфельтера без дополнительных отклонений. Кроме того, длина тела, в среднем составившая 188 см, варьировала от 180 до 195 см, соответственно длина рук и ног также оказалась неоднозначна.

У троих больных без явных психических нарушений синдром Клайнфельтера до настоящих исследований не был распознан. Это согласуется с литературными данными, согласно которым около 25% случаев синдрома остаются не распознанными, ввиду проявления фенотипических признаков после полового созревания и широкого спектра клинической картины [6]. Данным больным было 25, 28 и 29 лет, они состояли на учете у врачей в связи с ожирением, повышенным сахаром (подозрение на сахарный диабет) и бесплодием. Учитывая последний факт, пациентам ранее сделаны анализы, которые показали



**Рисунок 1. Результаты генетического секвенирования CAG-участка первого экзона гена андрогенового рецептора больных синдромом Клайнфельтера с расщелиной неба и умственной отсталостью (красной стрелкой указан старт, черной - конец CAG-повторов).**



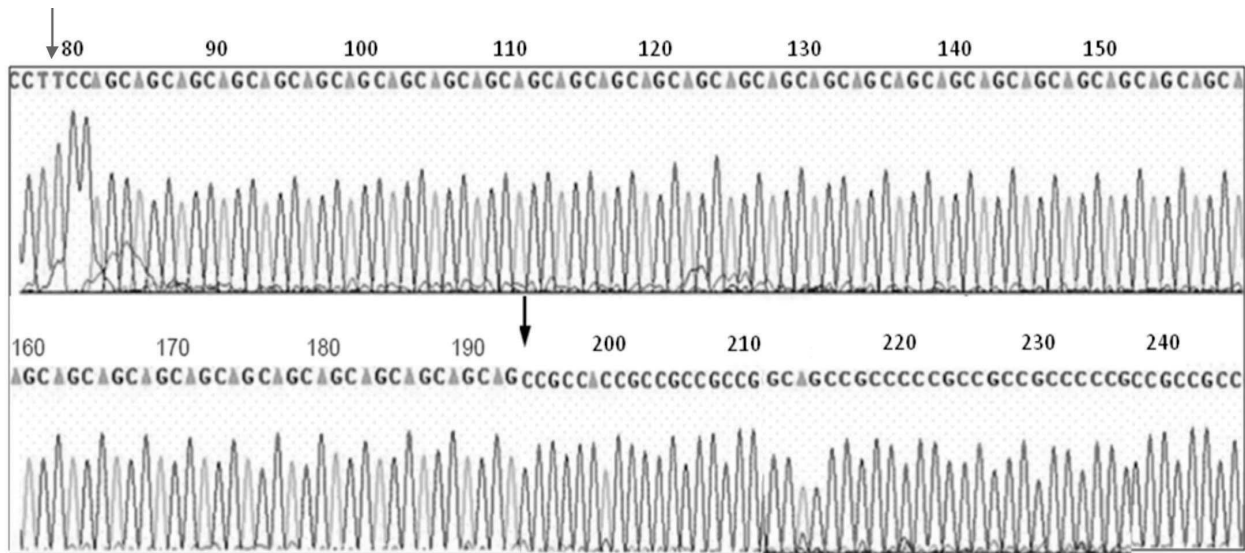
**Рисунок 2. Результаты генетического секвенирования CAG-участка первого экзона гена андрогенового рецептора больных синдромом Клайнфельтера с психосоциальными расстройствами (красной стрелкой указан старт, черной - конец CAG-повторов).**

азооспермию, однако кариотипирование отсутствовало.

Для выяснения причины разномасштабной картины фенотипического проявления синдрома у всех девяти пациентов проведен молекулярный анализ первого экзона гена андрогенового рецептора. Данный ген состоит из восьми экзонов, из которых первый - кодирует транскриптивный домен, второй и третий - ДНК-связывающий домен, 5'-конец четвертого - зависимый домен, 3'-конец четвертого экзона совместно с V-VIII экзонами кодирует лиганд-связывающий домен. При этом именно первый экзон содержит полиморфные повторы CAG, кодирующие полиглута-

миновые цепи андрогенового рецептора.

Установлена взаимосвязь между различием в числе повторов и экспрессией андрогенового CAG-рецептора (в среднем 20 повторов) [14]. В результате молекулярного анализа установлено, что все девять пациентов с синдромом Клайнфельтера имели дополнительные повторы. Так, установлено, что в норме CAG участок повторялся в среднем 22 раза, у больных - их количество возрастало до 45 повторов. Больные с расщелиной неба и умственной отсталостью имели по 45 повторов (рис.1), с психосоциальными расстройствами - по 43 (рис.2), без каких-либо ассоциаций - 38-40 повторов CAG участков (рис.3).



**Рисунок 3. Результаты генетического секвенирования CAG-участка первого экзона гена андрогенового рецептора больных с не ассоциированным синдромом Клайнфельтера (красной стрелкой указан старт, черной - конец CAG-повторов).**

Полученные результаты объясняются тем, что рецепторы андрогена позволяют организму адекватно реагировать на андрогенные гормоны. Изменения действия гена андрогенового рецептора меняет направление развития мужских половых признаков. При любой мутации CAG-полиморфного сайта в первом экзоне гена, в том числе и при увеличении числа повторов, экспрессия изменяется, и рецептор может потерять свойство связывания с гормоном. При пониженной транскрипционной активности чувствительность клеток к андрогену снижается либо вовсе теряется. При этом известно, что длина CAG-аллели обратно пропорциональна фенотипическим признакам у мужчин [16; 17].

Так, у обследованных больных обнаружены фенотипические признаки синдрома, как, например, гинекомастия и небольшие яички, параметры которых обратно коррелировали с длиной CAG-повторов. Обнаружена прямая связь между ростом и CAG-повторами: у больных синдромом с ростом 193-195 см количество CAG-повторов достигало 45 (трое больных), 189-191 см - 43 (трое), 184-186 см - 40 (двое), 180 см - 38 (один человек).

Таким образом, чем короче CAG-аллель в гене андрогенового рецептора, тем выше его транскрипционная активность и тем меньше фенотипическое проявление синдрома Клайнфельтера.

Кроме того, наблюдается четкая корреляция между количеством CAG-повторов и уровнем интеллекта. У больных с повторами в количестве 45 наблюдалась умственная отсталость (двое с

умственной отсталостью и один дополнительно с расщелиной неба). У троих больных с 43-мя CAG-повторами отмечены психосоциальные расстройства (проблема с вербальной коммуникацией, учебной, исполнением поставленных задач, поддержка речи).

Учитывая то, что ген андрогенового рецептора находится на X-хромосоме, которая в норме у мужчин находится в единственном экземпляре (46,XY), а у женщин одна из них инактивирована, естественно, что отсутствие лайонизации ведет к дополнительной экспрессии генов данной хромосомы, связанных со структурными функциями мозга.

Кроме того, присутствие Para-генов Y-хромосомы, имеющих аналогов в X-хромосоме, и в результате удвоения X-хромосомы у больных синдромом Клайнфельтера увеличивающих дозу экспрессии, также влияет на фенотипическую вариабельность проявления заболевания [8; 9]. Каждая дополнительная X-хромосома связана с уменьшением IQ на 15-16 пунктов [15].

Таким образом, фенотип больного с синдромом Клайнфельтера зависит от числа лишних X-хромосом (в наших исследованиях - 47, XXY) и длины CAG-аллели (в наших исследованиях выявлено 38-45 CAG-повторов). Увеличение данных показателей прямо пропорционально психическому развитию, социальной адаптации, профессиональной деятельности и обратно пропорционально развитию мужских половых признаков.

Благодарности:

Данная работа выполнена при финансовой поддержке Фонда Развития Науки при Президенте Азербайджанской Республики - Грант № EIF-Моб-2-2013-4(10)-13/06/3.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Волчегорский И.А., Налимов А.Г., Яровинский Е.Г., Лифшиц Р.И. // *Вопр. мед. химии.*, 1989, № 1, с.127-131.
2. Капустин А. В. Судебно-медицинская диагностика пола по половым различиям в клетках. М.: Медицина, 1969, 261 с.
3. Орел Н.М. Биохимия липидов: практикум для студентов биол. фак. спец. 1-31 01 01 "Биология", специализации 1-31 01 01 - 05 "Биохимия". Минск: БГУ, 2007, 35 с.
4. Aceatino L., Gavilan P. Phospholipids and Bile Acids as Diffusional carriers of Na across Nonpolar Media // *Hepatology*, 1988, v.4, No 3, p.893-898.
5. Bojesen A., Gravholt C.H. Klinefelter syndrome in clinical practice // *Nat Clin Pract Urol.*, 2007, No 4, p.192-204.
6. Bojesen A., Juul S., Gravholt C.H. Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a national registry study // *J Clin Endocrinol Metab.*, 2003, No 88, p.622-626.
7. Cirigliano V., Ejarque M., Fuster C., Adinolfi M. X chromosome dosage by quantitative fluorescent PCR and rapid prenatal diagnosis of sex chromosome aneuploidies // *Mol Hum Reprod.*, 2002, No 11, p.1042-1045.
8. Geschwind D.H., Dykens E. Neurobehavioral and Psychosocial Issues in Klinefelter Syndrome // *Learning Disabilities Research & Practice*, 2004, v.19, No 3, p.166.
9. Iitsuka Y., Bock A., Nguyen D.D., et al. Evidence of skewed X-chromosome inactivation in 47, XXY and 48, XXYY Klinefelter patients // *Am J Med Genet.*, 2001, No 98, p.25-31.
10. Lanfranco F., Kamischke A., Zitzmann M., Nieschlag E. Klinefelter's syndrome // *Lancet*, 2004, No 364, p.273-283.
11. Mark H.F.L., Feldman D., Sigman M. Conventional and molecular cytogenetic identification of a variant Klinefelter syndrome patient with a deleted X chromosome // *Pathobiology*, 1999, No 67, p.55-58.

12. Measuring the QuantiFluor™ dsDNA System Using the QuantiFluor™-ST Fluorometer, Application Note, 2005, Promega Corporation.

13. NanoDrop 2000/2000c Spectrophotometer, V1.0 User Manual, 2009, Thermo Fisher Scientific Inc.

14. Quigley C.A., De Bellis A., Marschke K.B. et al. Androgen receptor defects: historical, clinical and molecular perspectives // *Endocr. Rev.*, 1995, No 16, p.271-321.

15. Velissariou V., Christopoulou S., Karadimas C., et al. Rare XXY/XX mosaicism in a phenotypic male with Klinefelter syndrome: case report // *Eur J of Med Genet.*, 2006, No 49, p.331-337.

16. Zinn A.R., Ramos P., Elder F.F., et al. Androgen receptor CAGn repeat length influences phenotype of 47, XXY (Klinefelter) syndrome // *J Clin Endocrinol Metab.*, 2005, No 9, p.5041-5046.

17. Zitzmann M., Depenbusch M., Gromoll J., Nieschlag E. X-chromosome inactivation patterns and androgen receptor functionality influence phenotype and social characteristics as well as pharmacogenetics of testosterone therapy in Klinefelter patients // *J Clin Endocrinol Metab.*, 2004, No 89, p.6208-6217.

## SUMMARY

**The clinical-laboratory and molecular-genetic complex approach to the study of the phenotypic variability of Klinefelter's syndrome**  
**G.Akbarova**

*Baku State University, Baku*

The results of a comprehensive analysis using DNA sequencing at patients with Klinefelter's syndrome is presented in the article. It was found the correlation between the genetic modification of the androgen receptor's gene and the diversity of the clinical manifestation of the syndrome.

Поступила 22.01.2015

## Поиск генетических предикторов развития остеопороза у больных сахарным диабетом 2 типа

**З.Г.Ахмедова, Г.Г.Мамедова**

Азербайджанский Государственный Институт Усовершенствования врачей им.А.Алиева, Клиника "Modern Hospital", г.Баку

Сахарный диабет является одной из драматических страниц мировой медицины. Ранняя инвалидизация и высокая смертность сделали сахарный диабет одним из первых приоритетов национальных систем здравоохранения всех стран мира [1].

В мире насчитывается 382 млн. больных сахарным диабетом. Предполагается, по мнению Экспертов, что количество больных СД в 2030 году достигнет 552 млн человек.

Одним из осложнений сахарного диабета является остеопороз. Состояние костно-суставной системы у больных сахарным диабетом является предметом изучения многих авторов. За последние 15 лет опубликовано более 2000 источников посвященных вопросам механизмов и факторов риска развития остеопороза [2, 3]. Тем не менее одним из наиболее важных факторов риска является отягощенный семейный анамнез, в котором подчеркивается важность вклада генетической составляющей в патогенез остеопороза. Изучение молекулярно-генетических факторов остеопороза является весьма актуальным [4].

Остеопороз и сахарный диабет относятся к мультифакториальным, метаболическим и взаимоотноотягощающим заболеваниям.

Остеопороз - системное заболевание костной ткани. Заболевание характеризуется прогрессирующим снижением минеральной плотности костной ткани и костной массы по сравнению к нормальному показателю у лиц соответствующего пола и возраста. Нарушение микроархитектоники трабекул, в результате чего кости становятся более ломкими от минимальной травмы или даже без травмы [5].

Остеопороз представляет собой большую социальную и медицинскую проблему для общества. Социальная значимость изучения этого заболевания определяется высокой частотой встречаемости, особенно среди больных сахарным диабетом 2 типа и тяжестью его протекания. Остеопороз по данным Всемирной Организации Здравоохранения вышел на четвертое место после сердечно-сосудистой онкологической патологии

и сахарного диабета. В целом, сотни миллионов людей страдает остеопорозом, главным образом пожилого возраста, для многих из которых он становится причиной тяжелой инвалидности и смерти, особенно для больных с сахарным диабетом 2 типа. Остеопороз на фоне сахарного диабета имеет некоторые отличительные особенности течения.

Однако, вопрос взаимосвязи сахарного диабета и остеопороза в настоящее время находится в стадии разработки. Патогенетические аспекты остеопороза при сахарном диабете мало отличаются от таковых без диабета.

Влияние инсулиновой недостаточности усугубляет нарушение костного метаболизма [6].

СД 2 типа пожилого возраста сопровождается существенными изменениями костно-суставной системы и минерального обмена, хотя патофизиологические процессы, приводящие к развитию остеопороза, расшифрованы далеко не полностью, не вызывает сомнения, что они непосредственно связаны с фундаментальными молекулярными механизмами, лежащими в основе инсулинорезистентности [7].

Большинство авторов считают, что абсолютный или относительный дефицит инсулина приводит к обменно-сосудистым нарушениям, что является причиной диабетической остеопатии.

Анаболический эффект инсулина на костную ткань реализуется несколькими путями: гормон увеличивает пролиферативную активность фибробластов, стимулирует рост костной ткани, так же обеспечивает проницаемость мембран клеток для глюкозы и аминокислот, что является важным фактором для синтеза мукополисахаридов в костной ткани, способствует своевременному формированию коллагеновой стромы и ее минерализации [7].

Недостаток инсулина приводит к нарушению формирования костной ткани и ее деминерализации.

Более того, глюкозурия, как фактор осмотического диуреза, у больных СД, обуславливает повышение фильтрационной способности почек,

следствием которой является гиперкальциурия и гиперфосфатурия, что приводит к вымыванию кальция из кости [8].

Последствием нарушения фильтрационной способности почек является развитие хронической почечной недостаточности, при которой имеет место прекращение образования в почках активного метаболита витамина Д<sub>3</sub>, который способствует всасыванию кальция в кишечнике.

Снижение уровня кальция в крови приводит к постоянной стимуляции синтеза паратиреоидного гормона (ПТГ) с развитием вторичного гиперпаратиреоза.

В настоящее время установлено, что ПТГ обладает общим проникаемым действием по отношению к кальцию и фосфору. ПТГ взаимодействует с гидроксильрованными метаболитами витамина Д<sub>3</sub>, а так же с кальцитонином [9].

Костное воздействие ПТГ заключается в активации остеобластов и возможно с костными лимфоцитами с последующим образованием остеокластами активирующего фактора, который способствует резорбции кости и освобождению Ca<sup>2+</sup> [10].

При сахарном диабете 2 типа, мощным стимулятором продукции ПТГ является так же циклический аденозин монофосфат (ц-АМФ). Образование ц-АМФ увеличивается под влиянием глюкагона и ингибируется инсулином. Следовательно, при сахарном диабете в условиях дефицита инсулина уменьшается тормозящее влияние его на образование ц-АМФ. Более того, продукция последнего может увеличиваться в условиях гиперглюкагонемии, часто возникающей при СД 2 типа, особенно у лиц с плохим контролем за гликемией.

Наряду с этим известно, что высокий уровень магния в крови понижает секрецию паратиреоидного гормона, однако при одновременной гипокальциемии и гипермагниемии, преобладает эффект гипокальциемии и секреция ПТГ увеличивается.

Тесная взаимосвязь СД2 типа и остеопороза обусловлена, возможно, единством некоторых генов, образующих генные сети, которые кодируют ряд гормонов, принимающих участие в различных физиологических процессах.

Медико-социальная острота диабета и остеопороза определяет интенсивный научный поиск причин и ключевых звеньев патогенеза болезни.

XXI век ознаменован веком бурного развития новых технологий в медицине, главным итогом которых явилось создание генетических технологий, позволяющих ускоренно решать труд-

ные вопросы в медицине и в здравоохранении [11].

Учение о геноме человека - обширная область генетики человека.

Систематическое изучение генома человека фактически началось с бурного прогресса, цитогенетики человека, биохимической генетики и особенно генетики соматических клеток. XXI век поставил изучение генома человека на новые теоретические основы и высокий методический уровень. Обнаружение новых признаков человека (по Менделю) особенно биохимических, иммунологических и особенно молекулярно-генетических пролило новый свет в изучении генома человека.

Систематическое изучение генома человека фактически началось в 1990 году, когда под руководством Джеймса Уотсона, под эгидой Национальной организации здравоохранения США, начался проект "Геном Человека" (Human Genome project, HGP).

Геном человека - совокупность наследственного материала, заключенного в клетке человека [12].

Наследственность - способность организмов передавать свои признаки и особенности развития потомству. Благодаря этой способности все живые существа сохраняют в своих потомках характерные черты вида. Такая преемственность наследственных свойств обеспечивается передачей генетической информации. У человека материальными единицами наследственности являются гены, локализованные в хромосомах ядра и ДНК органелл. Наследственность наряду с изменчивостью обеспечивает постоянство и многообразие форм жизни и лежит в основе эволюции живой природы.

В развитии наследственных признаков или болезней принимают участие наследственная конституция (генотип) и внешняя среда. Хотя в развитии некоторых признаков или болезней имеет главное значение наследственность (генотип), а в развитии других - существенное значение имеет внешняя среда, оба этих факторов тесно взаимосвязаны и нет таких признаков, которые бы зависели только от среды, или только от генотипа [13].

Наследственность и изменчивость являются предметом изучения генетики.

Человеческий геном состоит из 23 пар хромосом, находящихся в ядре, а так же митохондриальной ДНК. Двадцать две пары аутосом, две половые хромосомы X и Y, а также митохондриальная ДНК человека содержат вместе примерно

3,1 млрд пар оснований. Полное секвенирование выявило, что человеческий геном содержит 20-25 тыс. активных генов [12]. В ходе выполнения проекта Геном Человека была определена последовательность ДНК всех хромосом и митохондриальной ДНК. В настоящее время эти данные активно используются по всему миру в биомедицинских исследованиях, основной целью которых является изучение наследственности человека.

Среди научных дисциплин, изучающих наследственность человека, медицинская генетика и ее важный раздел - клиническая генетика, заняли лидирующее место в медико-биологической науке. Создание генетических технологий, которые позволяют ускоренно решать трудные вопросы в медицине, позволяют врачу по-новому разрабатывать методы диагностики, лечения и профилактики наследственных заболеваний.

Международная программа Геном человека определила бурное развитие и активное внедрение в медицинскую практику "генов предрасположенности" - генов, мутантные аллели которых совместимы с рождением и жизнью в постнатальном периоде, но при определенных неблагоприятных условиях могут способствовать развитию того или иного заболевания [13]. По общему высказыванию Фрэнка Коллинса - директора Международной Программы "Геном человека" "Каждый из нас генетически несовершенен. По мере разработки все новых генетических тестов у каждого человека можно обнаружить мутацию, предрасполагающую к тому или иному заболеванию". (Collins, 1999). Методы молекулярной диагностики позволяют выявить не только гены наследственных болезней, но и гены предрасположенности к тому или иному сочетанному (мультифакторному) заболеванию. Предрасположенность к мультифакториальным (сочетанным или комплексным) болезням (сахарный диабет, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, бронхиальная астма, остеопороз, эндометриоз, некоторые психические и онкологические заболевания) также может быть определена сразу после рождения, но их манифестация в значительной мере зависит от провоцирующего действия неблагоприятных факторов внешней среды, специфичных для конкретного заболевания.

Способность ДНК мутировать сложилась в эволюции и закрепилась естественным отбором, по-видимому, также как и способность противостоять мутационным изменениям, то есть исправления повреждения в молекуле ДНК и восстанов-

ление ее первичной структуры. Изменение нуклеотидной последовательности молекулы ДНК может отразиться на первичной (аминокислотной) структуре белка или на регуляции его синтеза. Некоторые мутации нейтральны и не подвергаются отбору. Другие мутации приводят к функциональным отклонениям в молекуле белка. Эти отклонения могут оказаться полезными в некоторых условиях жизни организма, т. е. иметь значение адаптации, поэтому сохраняться, а иногда и умножаться в последующем поколении. Таким путем возникали и сохранялись в популяциях разнообразные варианты структурных, транспортных и ферментных белков организма. Свойственный организму человека широкий белковый полиморфизм, благодаря которому, каждый индивид биохимически повторим, исходно обусловлен мутационной изменчивостью и отбором адаптивных белковых вариантов. Однако, если структурные отклонения не совместимы с выполнением белком его функции, а она жизненно важна для клетки (организма), мутация становится патологической и в дальнейшем либо исключается из популяции вместе с нежизнеспособной клеткой (организмом), либо сохраняется, обуславливая наследственную болезнь.

В отдельных случаях гетерозиготные носители патологической мутации подвергаются положительному отбору. Различные гены и, следовательно, признаки организма по-разному устойчивы к мутационным изменениям, что связано, по-видимому, с их значением в системе организма и с их эволюционным "возрастом". Мутации имеют различные способности сохраняться и распространяться в популяциях, передаваться из поколения в поколение (по законам Менделя). Наследственность взаимосвязана со средовыми факторами. Результатом этой связи являются любые проявления жизнедеятельности организма. Болезнь так же является результатом взаимодействия внешних повреждающих и внутренних факторов [14].

Факторы внутренней среды - это в конечном счете результат взаимодействия генетических и средовых факторов в онтогенезе, потому что уровень гормонов в организме, особенности обмена веществ и иммунные реакции исходно определяются функционированием соответствующих генов, другими словами, генетической конституцией. Наследственные факторы, определяющие основу внутренней среды организма, принимают самое непосредственное участие в формировании патологических процессов, либо выступая в роли этиологического фактора, либо участвуя в

патогенезе заболевания [15].

Остеопороз и сахарный диабет являются наследственными, а так же взаимоотношающимися заболеваниями. Сахарный диабет и остеопороз, как и все наследственные заболевания, имеют свои генетические факторы.

Предполагается, в развитии остеопороза принимают участие более трех десятков генов, которые можно разделить на 5 основных групп:

1. Гены ответственные за гомеостаз кальция.
2. Гены, мутации в которых приводят к гормональной дисфункции.
3. Гены ответственные за метаболизм и регуляцию остеобластов и остеокластов.
4. Гены, белковые продукты которых входят в матрикс костной ткани.
5. Гены, ответственные за липопротеиновый обмен [16].

Гормон кальцитонин (КТ)-пептидный гормон, секретруется парафолликулярными клетками щитовидной железы в ответ на увеличение содержания ионов кальция в плазме. Эффекты кальцитонина обусловлены его воздействием а специфические кальцитониновые рецепторы клетки .КТ снижает уровень кальция в крови, предотвращая гиперкальциемию, что приводит к уменьшению активности остеокластов и снижению резорбции кальция, фосфора в почечных канальцах ,стимулируя активность гидроксилазы, повышая продукцию 1,25(OH)<sub>2</sub>D.

Мутации в гене рецептора кальцитонина CALCR уменьшают положительный эффект на костный обмен [17]. Однако, в литературе имеются противоречивые данные в отношении приоритентных генотипов в развитии остеопороза. Так в исследованиях Итальянских авторов отмечена частота встречаемости генотипа С в 42% случаев, тогда как исследователи Японии отмечают распространенность генотипа С в 90% случаев [18, 19].

Другим геном-кандидатом, ответственным за развитие остеопороза, является ген COL1a1, который экспрессируется в костной ткани. Изучению аллельной ассоциации полиморфизма гена COL1a1с остеопорозом посвящено большое количество научных трудов, однако имеются противоречивые данные о роли этого гена в патогенезе остеопороза. Впервые о влиянии гена COL1a1на МПКТ в 1996 году сообщили Grant S et all. Причем МПКТ у гетерозигот G/T генотипа оказалась ниже, чем у гомозигот G/G, а у гомозигот ТТ плотность костей была значительно ниже, чем у гетерозигот G/T и гомозигот G/G в двух

популяциях Великобритании и генотип G/T встречался достоверно чаще у больных с тяжелым остеопорозом 54% по сравнению с контрольной группой (27%). Эти результаты нашли подтверждение в последующих работах в которых подтвержден факт о значительном снижении минеральной плотности костной ткани у пациентов с генотипом G/T аллели Т (Stewart et all., 2005).

Группа английских исследователей во главе с президентом Европейской Ассоциации по изучению Костной ткани (ECTS) профессором Стюартом Ралстоном получили патент на генотипирование на носительство мутантных аллелей гена COL1a [20].

Костный метаболизм управляется геном, кодирующим рецептор витамина D (VDR). VDR является медиатором действия 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> путем модуляции транскрипции генов мишеней и занимает позицию одного из генов-кандидатов генетического контроля поддержания нормальной костной массы [20]. Проведенные ранее исследования показали, что 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> является стероидным гормоном его конечная точка приложения непосредственно связана генетически детерминированными свойствами рецептора витамина D. Рецептор витамина D обнаружен во многих тканях и органах, включая желудочно-кишечный тракт, мочеполовую систему, органы эндокринной системы, а так же в скелетно-мышечной системе. Это явилось главным доказательством того, что биологическое действие 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>выходит за рамки гомеостаза кальция и фосфора и играет ключевую роль в клеточной пролиферации и дифференцировке. Основной зоной интереса в области изучения влияния полиморфизма VDR была взаимосвязь действия D-гормона на регуляцию всасывания кальция в кишечнике, что, в свою очередь, оказывало влияние на МПКТ. При исследовании генотипирования, оказалось, что носители гомозиготного генотипа AA были подвержены остеопоротическим изменениям позвоночника, и у данной группы людей отмечалось укорочение роста в течении последних лет. Полученные данные свидетельствуют о некоторой генетической детерминированности сниженной минерализации позвоночника у пациентов, носителей гомозиготного генотипа AA, причем частота встречаемости была в 2 раза больше ,чем в группе пациентов с нормальными значениями МПКТ [21,22].

Генетические факторы остеопороза реализуют свое влияние на минеральную плотность костной ткани (МПКТ) и в процессе костного об-



мена ,являясь его регуляторами. МПКТ как и развитие всей кости, зависит от функции многих генов. Однако нельзя ожидать получения однозначных результатов влияния некоторых изученных генов на костный обмен, прежде всего потому ,что остеопороз является мультифакториальным заболеванием, и поэтому трудно представить ,что один какой то ген ответствен за фенотипическую вариацию МПК, а так же эффект любого из изучаемых аллелей может зависеть от влияния аллелей других локусов.

В данной статье развитие остеопороза рассматривается на фоне сахарного диабета 2 типа, который то же имеет свои генетические факторы, следовательно ,на генетические факторы риска остеопороза , оказывают влияние и генетические факторы сахарного диабета и фактически создаются условия ускоренного темпа развития остеопороза .

Известно,что провоспалительные факторы, такие как фактор некроза опухоли альфа (TNF $\alpha$ ), интерлейкины- IL-1, IL-6, IL-10,имеют прямое отношение к развитию остеопороза, а так же к развитию сахарного диабета [23].

Целесообразным является рассмотрение клинической значимости аллельных вариантов генов провоспалительных факторов, цитокинов, с позиции влияния метаболических нарушений, свойственных сахарному диабету 2 типа, на ремодуляцию костной ткани.Гены цитокинов играют большую роль, так как в процессах ремоделирования костной ткани, в остеокластзависимой костной резорбции, последние занимают значимое место [23].

В исследованиях, проведенных под руководством директора НИИКЭЛ СО РАМН ,академика Коненкова В.И., был проведен комплексный анализ клинической значимости выявления аллельных вариантов генов цитокинов IL-6 IL-10,TNFA и фактора роста VEGF в качестве генетических факторов риска развития остеопороза при сахарном диабете 2 типа. Эти исследования выявили ряд ассоциаций полиморфизмов, как с развитием остеопороза, так и с показателями минеральной плотности кости .При исследовании 400 женщин была установлена ассоциация гена TNF с минеральной плотностью кости. В то же время ,известно, что ген TNFA занимает определенную роль в развитии инсулинорезистентности. Установлено, что остеопороз у больных сахарным диабетом 2 типа преимущественно развивается у лиц с определенными комбинациями аллельных вариантов генов цитокинов. В этих комбинациях принимают участие аллельные ва-

рианты полиморфных точек участков генов цитокинов с провоспалительной и противовоспалительной активностью. В данном исследовании выявлено, что у тех больных, у которых было сочетание сахарного диабета с остеопорозом, достоверно повышено содержание С-пептида и глюкогон-подобного пептидаGLP-1.

Как выяснилось, аллельные варианты полиморфных участков промоторных зон генов цитокинов оказывают влияние на уровень продукции макрофагами , лимфоцитами и другими клетками цитокинов с провоспалительной или с противовоспалительной активностью, но и связаны с уровнем продукции факторов, регулирующих углеводный обмен при сахарном диабете 2 типа.эти, совершенно новые подходы, дают возможность использовать комплекс генотипов как биологические маркеры предрасположенности больного к развитию остеопороза,введу их высокой чувствительности и специфичности. Эти подходы должны развиваться в качестве основ персонализированной медицины, основанной на анализе параметров генома пациента. Раннее прогнозирование позволяет своевременное планирование стратегии лечения пациента и профилактики неблагоприятных вариантов течения болезни.

Генная сеть остеопороза весьма сложна. Такую же сложную генную сеть имеет сахарный диабет. Возможно эти сети переплетаются и взаимовлияние их оказывает взаимоотягощение двух патологий. В настоящее время этот вопрос остается предметом исследования.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аметов А.С. Сахарный диабет. - Геотар-Медиа, 2013, 1030 стр 15.
2. Ахмедова З.Г.Клинико-патогенетические особенности изменения костной системы при сахарном диабете старших возрастных групп Автореферат.Москва.1985г стр4-24.
3. Painter S.E.Kleerekoper M / Camacho P.M.Sekondary osteoporosis:a review of the recent evidence. Endokrin/Pract 2006; 12(4); 436-45.
4. Raiston S.H.Geneticregulation of bon mass and susceptibility to osteoporosis /S/H/Raiston,B.de Crombrughe // Genes dev. - 2006. - v.20. - p.24922506.
5. Пучкова Л.В.Дорохова И.И. Новые генетические факторы риска при остеопорозе. Ж. Остеопороз и остеопатии, 2005, №1, с.8.
6. Дедов И.И.Мельниченко Г.А.Эндокринология национальное руководство.Москва Геотар Медиа 2009г. с 1064стр.786.
7. Festa A.et all.Chron iksubklinikal inflammation as part of the insulin rezistance syndrome:the insulin rezistance Atherosklerozis Study.//Circulation.-2000 -Vol.4;102(1).-p.42-47.
8. Аметов А.С.Доскина Е.В.Заболевания эндокринной системы и остеопороз.//Русский медицинский журнал-2004.-т12 №17(217)стр1130-1136.
9. Uitterlinden A.G.et all.The association between common vitamin D receptor gm variations and osteoporosis:a participantlevel meta-

analysis//Bone -2010.Vol 47.-p.681686.

10. Асеев М.В. Москаленко М.В. Баранов В.С. Болезни и гены предрасположенности. Остеопороз. // в книге Генетический паспорт-основа индивидуальной и предиктивной медицины. ред. Баранов В.С. изд. "Н-Л", 2009, с.161-191.
11. Бочков Н.П., Пузырев В.П., Смирнихина С.А. Клиническая Генетика Учебник 582 с., Москва: Геотар-Медиа, с.14-27.
12. International Human Genome Sequencing Consortium, 2004. "Finishing the euchromatic sequence of the human genome.". Nature 431 (7011): 931-45. PMID 15496913.
13. Баранов В.С. Баранова Е.В. Иващенко Т.Э. Асеев М.В. Геном человека и гены "предрасположенности" (Введение в предиктивную медицину) // СПб. Издательство "Интермедика". 2000
14. Бочков Н. П. Чемотареев А. Н. Наследственность человека и мутагены внешней среды. - М.: Медицина 1989, с272.
15. Кукес В.Г. Бочков Н.П. Сычев Д.А. Раменская Г.В. Клиническая фармакогенетика. / Перспективное направление персонализированной медицины. Вестник Н.Ц. ЭСМП. 4 2007. с248.
16. Беневоленская Л.И. Генетические аспекты остеопороза // В книге: Руководство по остеопорозу, М5., Бинном, 2005, с.105-130;
17. Москаленко М.В. Баранов В.С. Асеев М.В. с соав. Остеопороз: Генетическая предрасположенность, современная диагностика, профилактика // Методическое пособие, СПб., 2003, 32 с.
18. Masi L., Becherini L., Colli E/et all. Polimorfizm of the calcitonin receptor gene are associated with bone mineral density in postmenopausal Italian women//Biochem. Biophys. Res. commun.-1998,-Vol .248,-p190-195.
19. Arai H., Miyamoto K. et all. A vit D receptor gene polimorfizm in the translation initiation codon: effect on protein activity and relation to bone mineral density in Japanese women//J. Bone Miner. Res.-1997.-Vol.12.-P.915-921.
20. Селезнева Л.И., Хусаинова Р.И., Нурлыгаянов Р.З. Анализ, ассоциаций полиморфизмов и гаплотипов 5' региона гена COL1A1 с риском развития остеопоротических переломов у женщин Волго-Уральского региона России // Генетика.-2008 - №2 С 219-225

21. Bsm1, Tag1, and Fok1 polymorphism in the vitamin D receptor (VDR) gene and risk of fracture in Caucasians; metaanalysis/ j. GuangRong (et all.) // Bone -2010.-vol47.-p681686.

22. Романов Г.Н. Силин А.Е. Частота встречаемости полиморфизма гена рецептора Витамина D у женщин постменопаузальным остеопорозом в республике Беларусь. Ж. Боль, суставы, позвоночник 2012 №3, с7.
23. Fesna A, D Agostino R, Howard G, et all. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) // Circulation.-2000.-vol4;102(1).-p.42-47.

## SUMMARY

### Search of genetic predictors of osteoporosis development at patients with 2 type diabetes Z. Akhmedova, G. Mamedova

*A. Aliyev's Institute of Physicians Improvement, "Modern Hospital", Baku*

Diabetes mellitus and osteoporosis - this two are mutually aggravating diseases. Metabolic processes inherent in Diabetes mellitus contribute to destruction of bone tissue. At the same time, diabetes mellitus and osteoporosis-hereditary diseases, in the formation which genes predisposition play an important role, mutant alleles which in adverse conditions can contribute to the development of disease. Candidate genes-CALCR, COL1a1, VDR, TNF, IL-1, IL-6, IL-10 play a major role in bone tissue remodeling. The study of polymorphisms of these genes is important for a full understanding of the pathogenesis of osteoporosis in patients with type 2 diabetes.

Поступила 27.01.2015

## Сравнительная эффективность АЦЦ-Лонг (N-ацетилицистеин) при муколитической терапии хронической обструктивной болезни легких

Н.А.Фараджева, Н.Р.Исмаилова

Азербайджанский Государственный институт Усовершенствования врачей им. А.Алиева, г.Баку

Широкая распространенность и прогрессирующее течение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), частота ее осложнений и сложность терапии ее поздних стадий определяет актуальность и неуклонный рост интереса к этой патологии. Эксперты ВОЗ и материалы последних программ GOLD определяют болезнь как проблему XXI века, прогнозируя высокий процент смертности от нее. По прогнозам исследования глобального ущерба от заболеваний, ХОБЛ, занимавшая в 1990 году 6-е место по показателю смертности, к 2020 г. выйдет на 3-е, а к 2030 г. - на 4-е место среди причин смерти [1, 2, 3].

Распространенность ХОБЛ у курильщиков/бывших курильщиков и у лиц старше 40 лет значительно больше, а распространенность среди мужчин и женщин почти одинакова, что по всей видимости связано с изменением общей картины табакокурения [4].

Неутешительные эпидемиологические данные и прогноз относительно ХОБЛ обуславливают актуальность поиска путей снижения темпов прогрессирования болезни, и тем самым, отдаления сроков появления ее серьезных осложнений и в их числе легочной артериальной гипертензии, хронического легочного сердца, ухудшающих качество жизни больных и прогноз болезни и диктующих необходимость применения методов респираторной поддержки [5, 6].

Учитывая вышеизложенное проблема лечения ХОБЛ и стабилизация ее течения является, на сегодняшний день, главенствующим вопросом повестки дня по этой болезни.

Этиологические факторы ХОБЛ - сигаретный дым, дефицит антипротеолитических факторов, токсины микроорганизмов вызывают повреждение реснитчатого эпителия со снижением скорости мукоцилиарного клиренса (МЦК) - одного из основных защитных механизмов дыхательных путей (ДП). Гиперпродукция бронхиального секрета вместе с возникшей мукоцили-

раной недостаточностью трансформируются в основные патогенетические механизмы ХОБЛ. Измененная реология мокроты замедляет ее транспорт и ухудшает бронхиальный дренаж, что в конечном итоге приводит к нарушению вентиляционно-перфузионных соотношений [7]. Возникший мукостаз способствует фиксации, колонизации и более глубокому проникновению микроорганизмов в слизистую оболочку бронхов, что приводит к прогрессированию воспалительного процесса и бронхиальной обструкции, формированию оксидативного стресса. Все это способствует развитию эмфиземы легких, дыхательной недостаточности, нарастанию необратимого компонента обструкции.

Таким образом, с учетом вышеизложенного патогенетического механизма фармакотерапия ХОБЛ должна включать препараты, направленные на улучшение дренажной функции ДП, стимулирующие откашливание, оказывающие противовоспалительное (антивирусное и/или антибактериальное) действие и устраняющие, тем самым, обратимые составляющие бронхообструктивного синдрома (БОС).

В комплексной терапии ХОБЛ, наряду с бронхолитической, важную роль играет также и мукосекретолитическая терапия. С целью улучшения реологических свойств бронхиального секрета применяют различные муколитики и мукосекретокинетики, снижающие вязкость мокроты и улучшающие ее отхождение. Муколитические (или секретолитические) препараты воздействуют на гель-фазу бронхиального секрета и эффективно разжижают мокроту, не увеличивая существенно ее количество [8]. У большинства из них существует несколько лекарственных форм, обеспечивающих различные способы доставки лекарственного вещества (оральный, парентеральный и др.), что важно в комплексной терапии болезней органов дыхания, повышает ее эффективность и возможности. Среди препаратов ука-

занной группы ведущее место по праву занимает N-ацетилцистеин [9].

N-ацетилцистеин является активным муколитическим лекарственным средством и используется в клинической практике более 40 лет. Препарат обладает 3 основными эффектами: муколитическим, противовоспалительным и антиоксидантным. Эффективность его связана с наличием в структуре препарата SH-групп, которые разрывают дисульфидные связи протеогликанов, что вызывает деполимеризацию и снижение вязкости мокроты. Кроме того, N-ацетилцистеин оказывает стимулирующее влияние на клетки, продуцирующие секрет, лизирующий фибрин. Препарат способствует уменьшению выраженности воспаления слизистой оболочки бронхов, эффективен в отношении любой мокроты, предотвращает генерализацию инфекции, высоко эффективен при острых и хронических заболеваниях респираторного тракта, как сопровождающихся гиперсекрецией и застоем в ДП, так и в случаях непродуктивного кашля [10]. Одним из наиболее широко применяемых в современной врачебной практике препаратов, содержащих N-ацетилцистеин, является АЦЦ.

АЦЦ представлен самым широким ассортиментом форм и дозировок, обеспечивая удобство выбора. В частности, для взрослых пациентов чаще всего используются следующие формы: АЦЦ Лонг таблетки шипучие 600 мг, АЦЦ 200 таблетки шипучие 200 мг, АЦЦ гранулы для приготовления раствора для приема внутрь, 200 и 600 мг. Учитывая подобные свойства препарата, была поставлена цель.

Целью исследования являлось оценить влияние АЦЦ-Лонг (N-ацетилцистеина) на клинико-функциональные показатели больных ХОБЛ для оптимального выбора муколитической терапии.

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** На базе РКБ г. Баку в амбулаторных и стационарных условиях было обследовано и пролечено 42 больных ХОБЛ среднетяжелой степени в стадии обострения, обоих полов, средний возраст  $48,7 \pm 0,9$  лет. В зависимости от назначаемого препарата сформировали 2 лечебные группы: получавшие АЦЦ-Лонг (Sandoz) в виде шипучих таблеток в дозе 600 мг. 1 раз в день в комплексе с выбранной лечебной программой (основная группа) и получавшая бромгексин по 24 мг в сутки (контрольная группа) - по 21 больному в каждой группе. Курс муколитической терапии в обеих группах составил 7-10 дней.

Эффективность проводимого лечения оценивалась также результатами клинико-функционального исследования, включающего такие симптомы болезни как количество мокроты, ее характер, интенсив-

ность кашля, выраженность одышки и динамика хрипов в легких. Выраженность симптомов оценивалась в баллах. За минимальную выраженность симптома принимался 0 - 1 балл, а за максимум наличия признака - 3 - 4 балла. Суммарный балл 0-6 - соответствовал умеренной, 6,1- 12,0 баллов - выраженной и более 12,0 баллов - чрезмерной клинической симптоматике. На спироанализаторе "ST-250" "Fucuda" (Япония) исследовали функцию внешнего дыхания (ФВД). Определяли наиболее информативные показатели: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ%), объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ1%) и индекс Тиффно (ОФВ1 %)/(ФЖЕЛ%). Для объективной количественной оценки результатов проведенного исследования использовали методы статистической обработки материала с использованием закона биномиального распределения (альтернативное варьирование признака норма-патология), а также метод вариационной статистики с определением критерия Стьюдента.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** Исходная средняя суммарная клиническая симптоматика в обеих группах составила 10,0 баллов (7,2 - 11,8 баллов), что соответствовало выраженной клинической симптоматике. В клинике преобладали эпизоды сильного кашля (14 больных - 66,66%), одышка при незначительной (6 больных - 28,57%) и выраженной физической нагрузке (15 больных - 71,42%). У всех больных отмечалось затрудненное отхождение слизисто-гнойной (3 больных - 14,28%) и гнойной мокроты (18 больных - 85,71%), выраженные вентиляционные нарушения обструктивного типа - ОФВ1/ФЖЕЛ% -  $62,7 \pm 2,1\%$  и ОФВ1 % -  $70,2 \pm 2,3\%$ .

Повторное исследование проводилось на 10-12-й день от начала лечения. У больных основной группы, получавших АЦЦ-Лонг отмечалось достоверное уменьшение клинической симптоматики до умеренной степени выраженности - 5,7 баллов (4 - 7 баллов), вследствие уменьшения эпизодов кашля до 7 случаев -33,3% больных, достоверного повышения толерантности к физической нагрузке - уменьшение случаев одышки при умеренной (1 больной - 4,76% случаев) и рост случаев появления ее при значительной нагрузке (20 больных - 95,2% случаев), Отмечалось улучшение дренажной функции дыхательных путей. Последнее выражалось в облегчении отхождения мокроты, уменьшении ее количества и снижении степени гнойности - 9 случаев (42,85% больных) выделения мокроты гнойного и 12 случаев (57,14% больных) слизистого и слизисто-гнойного характера, а также улучшении проходимости бронхов в виде достоверного повышения ОФВ1% как по сравнению с исходным, так и показателем контрольной группы ( $81,5\% \pm 2,5$ ,

$P < 0,01, < 0,05$  соответственно) и ОФВ1/ ФЖЕЛ% ( $70,8 \pm 2,3, P < 0,01, < 0,05$  соответственно).

В контрольной группе больных, получавших бромгексин выраженность клинической симптоматики хотя и претерпела достоверное с исходным снижением, однако сохранялась в пределах выраженных изменений - 6,8 баллов (5 - 9), что было связано с менее достоверной динамикой составляющих симптоматики - выраженности кашля (11 случаев - 52,38%), недостоверного повышения толерантности к физической нагрузке - появление одышки при умеренной нагрузке у 4 (19,04%) и при выраженной - у 17 больных (80,95%), недостоверное повышение ОФВ1% ( $74,1 \pm 2,7, P > 0,05$ ) и ОФВ1/ФЖЕЛ% ( $65,3 \pm 3,0, P < 0,1$ ), что указывало на не вполне адекватное улучшение дренажной функции ДП и отсутствие оптимального мукосекретолитического эффекта бромгексина.

#### ВЫВОДЫ:

1. Включение АЦЦ-Лонг (N-ацетилцистеин) в комплексную терапию больных ХОБЛ значительно улучшает клинико-функциональные параметры бронхолегочной системы.

2. Благодаря значительному, по сравнению с бромгексином, местному противовоспалительному эффекту АЦЦ-Лонг (N-ацетилцистеин) уменьшается выраженность кашля, степень его гнойного характера, что связано с прямым действием препарата на мокроту.

3. Вследствие быстрого эффекта за счет прямого действия на бронхиальную слизь и разрыву дисульфидных связей в ее молекуле АЦЦ-Лонг (N-ацетилцистеин) по сравнению с бромгексином более эффективно уменьшает вязкость мокроты и облегчает ее выведение.

4. Противовоспалительный и мукосекретолитический эффект АЦЦ-Лонг (N-ацетилцистеин) в комплексном лечении ХОБЛ обеспечивает более достоверное, по сравнению с бромгексином, улучшение функциональных показателей внешнего дыхания, характеризующих проходимость ДП, что способствует оптимальному улучшению дренажной функции и улучшению качества жизни больных.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Global Initiative for GOLD. Global strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Updated, 2007.
2. Чучалин А.Г. Пульмонология: национальное руководство /под ред. А.Г. Чучалина. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 960 с.
3. Mathers C., Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030 // PLoS Med. - 2006; 3: 442.
4. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD (GOLD). Updated December, 2011.
5. Татарский А.Р. Диагностика, дифференциальная диагностика и лечение бронхообструктивного синдрома: место комбинированных препаратов  $\alpha_2$ -агонистов и ингаляционных глюкокортикостероидов // Пульмонология. 2011. - №1. - С. 89-98.
6. Ройтберг Г.Е. Внутренние болезни. Система органов дыхания: учеб. Пособие Г.Е. Ройтберг, А.В. Струтынский. - 2-е изд., перераб. и доп. - М.: МЕДпресс-информ, 2015. - 512 с.
7. Гембицкая Т.Е., Черменский А.Г. Дифференцированный подход к лечению кашля / Справочник поликлинического врача. - 2008; 12: 4-7.
8. Симонова О.И. Детский кашель: вопросы патогенеза и терапии // Вопр. современной педиатрии. - 2012; 11 (3): 100-8.
9. Мукоактивная терапия. Под ред. А.Г. Чучалина, А.С. Белевского / М.: Атмосфера, 2006.
10. Клячкина И.Л. "Муколитический препарат N-Ацетил L-цистеин" // Справочник поликлинического врача № 4 - 2008, № 4, С. 38-42.

#### SUMMARY

#### **Comparative effectiveness ACC-Long (N-acetylcysteine) in mucolytic treatment of chronic obstructive pulmonary disease** N.Farajova, N.Ismayilova

*A.Aliyev's Institute of Physicians Improvement, Baku*

In order to select the optimal mucolytic therapy evaluated the influence of the drug ACC-Long (N-acetylcysteine) on clinical and functional parameters in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) moderate degree.

The main symptoms were scored. Measure of respiratory function (ERF) were determined forced vital capacity (FVC%), forced expiratory volume in 1 second (FEV1%) and Tiffno index (FEV1%) / (FVC%).

ACC-Long (N-acetylcysteine) for adjuvant therapy of COPD moderate degree has a strong anti-inflammatory and mukosecretor effects, that can be recommended as the drug of choice for optimal mucolytic therapy for this group of patients.

Поступила 29.01.2015

## Возможности современной терапии бесплодия в сочетании с заболеваниями щитовидной железы у пациенток репродуктивного возраста

Д.Ф.Курбанова, Р.М.Мамедгасанов, Н.Р.Алиева

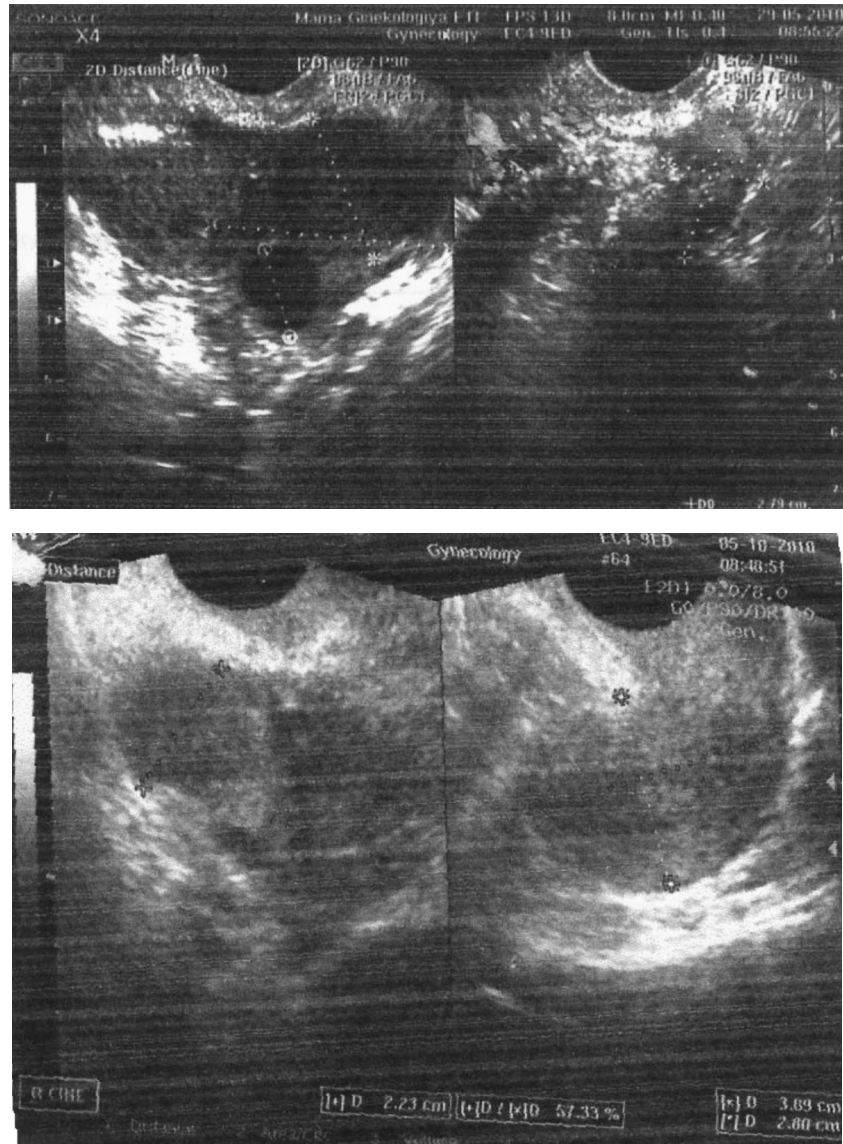
НИИ Акушерства и Гинекологии, Азербайджанский Медицинский Университет, г.Баку

В последние десятилетия лечению бесплодия у женщин уделяется особое внимание, несмотря на достижения современной медицины, многие вопросы остаются открытыми. Остаются нерешенными и вопросы об эффективности и адекватности проводимой терапии. Как указывают литературные сведения, в 5% случаев причину бесплодия не удается установить. В настоящее время широко применяются современные технологии, такие как программа ЭКО. Результативность таких передовых методов, как ЭКО, в среднем составляет 25-40% [2;3;6;7]. Современное совершенствование программ вспомогательных репродуктивных технологий, а также синтез и внедрение в клиническую практику прямых и непрямых стимуляторов овуляции позволили увеличить частоту наступления беременности, согласно литературным данным, от 30% до 80% при бесплодии различного генеза [1-5;6;7]. Несмотря на это, конечной целью лечения бесплодия является не только наступление беременности, но и ее успешное доношивание с рождением здорового ребенка при сохранении здоровья матери, что особо важно, так как частота материнской смертности в настоящее время неуклонно растет. За последние годы в формировании репродуктивного здоровья пациенток фертильного возраста возросла роль эндокринной патологии. В клинической медицине в структуре эндокринной патологии одно из первых мест занимают заболевания щитовидной железы (ЩЖ) [10]. У 48-59% женщин с бесплодием выявляется высокая частота патологии ЩЖ [9;11;12]. В связи с чем, целью настоящего исследования послужило определение возможности современной терапии бесплодия в сочетании с заболеваниями щитовидной железы у пациенток репродуктивного возраста.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** *Нами проведено комплексное обследование 220 пациенток с бесплодием различного генеза. С помощью метода ИФА проводились исследования на наличие инфекций: токсоплазмоза, герпес и цитомегаловирусной, хламидийной, микоплазменной, уреаплазменной инфекций, краснухи. С использованием молекулярно-биологического метода*

*(ПЦР) выявляли вирусные и бактериальные агенты. Функциональные и структурные изменения ЩЖ, органов малого таза, молочных желез проводили ультразвуковым методом. Оценку состояния матки и маточных труб проводили методом гистеросальпингографии. По показаниям проводили лапароскопию. Репродуктивное состояние здоровья пациенток оценивали инновационной технологией "Иммункулус", методом "ЭЛИ-П-Комплекс-12", на основании твердофазного ИФА. Всем пациенткам проводили скрининг для выявления тиреоидной патологии, согласно общепринятым протоколам, стандартные исследования, включающие: ТТГ; фракций свободных и общих Т3; Т4; АТ-ТГ. Проводились и гормональные исследования. На основании проведенного исследования выявлено: трубно-перитонеальное бесплодие - 62(28%) случаев; эндокринное бесплодие - 75(34%); маточная форма бесплодия - 40(18%); бесплодие неясного генеза - 43(20%) случаев. Патология ЩЖ у пациенток с бесплодием выявлена у 101(45,9%) случаев.*

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.** У всех обследованных пациенток отмечался отягощенный акушерско-гинекологический анамнез. Так, перенесенные гинекологические заболевания: генитальный эндометриоз в анамнезе отмечен у 49(22,3%) пациенток, синдром поликистозных яичников (СПКЯ) - 26 (11,8%) случаев, хронический сальпингоофорит - 23 (10,4%) случаев, фиброзно-кистозная мастопатия- 22 (10%) случаев, миома матки - 21 (9,5%), эктопия шейки матки - 13 (5,9%). Среди перенесенных генитальных инфекций были выявлены: хламидиоз в 13 (5,9%) случаев, уреаплазмоз - 12(5,4%), микоплазмоз - 6(2,7%) случаев, трихомониаз- 3(1,36%) случаев. Гинекологические операции в анамнезе: коагуляция очагов эндометриоза у 23(10,4%) женщин, тубэктомия по поводу внематочной беременности - 17(7,7%), консервативная миомэктомия - 15(6,8%), резекция яичников- 11(5,0%). Онкологические заболевания выявлены в семейном анамнезе у 59(26,8%), в том числе и рак молочной железы 4(1,8%) случаев, рак органов желудочно-кишечного тракта 9(4,09%), рак яичников - у 5 (2,3%) случаев, рак ЩЖ - 3 (1,4%), рак легких- 2 (0,9%). На рис. 1 (А; Б) представлены дан-



**Рисунок 3. Результаты генетического секвенирования CAG-участка первого экзона гена андрогенового рецептора больных с не ассоциированным синдромом Клайнфельтера (красной стрелкой указан старт, черной - конец CAG-повторов).**

ные ультразвукового исследования пациентки с бесплодием при патологии ЩЖ, где выявлено образование с густой консистенцией. Таким образом, отягощенные факторы, наблюдаемые у данных пациенток, служат фоном для развития нарушений репродуктивной функции. На основании проведенных исследований и выявленных нарушений нами обследовано 60 пациенток с бесплодием с дисфункцией ЩЖ и 30 условно-здоровых женщин репродуктивного возраста без патологии ЩЖ. В зависимости от заболевания ЩЖ данные пациентки были подразделены на соответствующие группы: I группа n=20 пациенток с бесплодием в сочетании с гипотиреозом ма-

нифестной формы; II группа n=20 пациенток с бесплодием в сочетании с гипотиреозом субклинической формы; III группа n=20 пациенток с бесплодием в сочетании с гипертиреозом; IV группа n=30 пациенток с бесплодием без патологии ЩЖ, которые составили контрольную группу (КГ). По показаниям была проведена базисная терапия, включающая инфузионную, антибактериальную, симптоматическую, витаминотерапию и т.д. На фоне базисной терапии проведена и корригирующая терапия ЩЖ и иммунной системы. У пациенток с бесплодием при функциональных нарушениях ЩЖ для поддержания нормального обмена веществ и в качестве заместитель-

ной терапии нами использован L-тироксин (LT4). Критерием адекватности лечения явились исчезновение клинических симптомов нарушений функции ЩЖ, а также нормальный уровень ТТГ и тиреоидных гормонов. В основном LT4 назначалось в индивидуально подобранной дозе. Если причиной гипотиреоза являлось недостаточное количество йода в питании, то дополнительно применялись йодосодержащие препараты. При манифестном гипотиреозе LT4 назначали из расчета 1,6-1,8 мкг/кг массы тела. При лечении гипертиреоза, целесообразно использование нескольких методов, которые применялись изолированно или в комбинации друг с другом. В основном это консервативная (медикаментозная) терапия; хирургическая и радиоiodная терапия. Однозначно невозможно определить самый лучший метод, который подходил бы абсолютно для всех пациенток с гипертиреозом. Однако, выбор метода лечения, который оптимально подходит для конкретной пациентки с гипертиреозом, осуществлялось эндокринологом с учетом многих факторов (возраст пациентки, заболевание, вызвавшее гипертиреоз и его тяжесть, аллергия на лекарства, наличие сопутствующих заболеваний и индивидуальные характеристики организма). Консервативное лечение гипертиреоза было направлено на подавление секреторной активности ЩЖ и снижение выработки избыточной продукции тиреоидных гормонов. Нами применялись тиреостатические (антигипертиреозные) препараты: тиамазол или пропилтиоурацил, метимазол. Тиамазол (тирозол); пропилтиоурацил. После достижения эутиреоза (на 4-8 нед.) дозу постепенно снижали, переходя на поддерживающую дозу в течение 12-18 мес. Контроль проводили 1 раз в течение 3-х мес., определяли ТТГ, фракции Т3, Т4. По показаниям проводили тиреоидэктомию. Согласно протоколам АТА/ААСЕ (2011) по показаниям были использованы бета-блокаторы: метопролол, пропранолол. Необходимо отметить, что важную роль в терапии и восстановлении состояния здоровья пациенток с гипертиреозом играют и немедикаментозные методы (диетотерапия, водолечение). На основании выявленных эбриотропных ауто-АТ была проведена и иммунокорректирующая терапия, которая зависела от активности иммунной системы. Пациенткам с выраженной активацией иммунных процессов с целью подавления активности иммунной системы проведена глюкокортикоидная терапия, в частности использован метипред (2-4 мг/сутки) до наступления беременности. При гипореактивном состоянии аутоиммунитета был назначен индуктор синтеза

эндогенного интерферона - амиксин и иммуномодулятор полиоксидоний курсами под контролем "ЭЛИ-П-Комплекс-12" в течение 3-6 месяцев. Пациенткам с наружным генитальным эндометриозом и синдромом поликистозных яичников назначали гестагены как с целью коррекции лютеиновой фазы, так и иммунокоррекции. Кроме того, всем пациенткам было проведено полное клинико-лабораторное обследование, включающее общеклинические исследования, инструментальные методы исследования. Как показали наши исследования, тиреоидный статус функционального состояния ЩЖ имел существенные различия в зависимости от формы патологии данной железы. Так, у пациенток I-ой и II-ой групп до лечения отмечалось повышение концентрации гормона ТТГ  $16,4 \pm 0,37$  MiU/ml и  $11,7 \pm 0,35$  MiU/ml по отношению к пациенткам IV-ой КГ группы  $3,2 \pm 0,27$  MiU/ml соответственно, тогда как после проводимого лечения уровень данного показателя в I-ой и II-ой группах составлял  $2,85 \pm 0,02$  MiU/ml и  $3,07 \pm 0,014$  MiU/ml, что в значительной степени приближено к показателю КГ. При гипертиреозе (III группа) у пациенток с бесплодием до лечения констатировалось снижение концентрации ТТГ по сравнению с КГ ( $2,26 \pm 0,014$  MiU/ml и  $3,2 \pm 0,27$  MiU/ml соответственно), тогда как после лечения уровень ТТГ составил  $3,2 \pm 0,023$  MiU/ml. Наблюдалось снижение гормонов Т3, Т4 при гипотиреозе как манифестной, так и субклинической форм. Сравнительный анализ показал, что уровень общего Т3 до лечения в I-ой и II-ой группах отмечался в интервале  $0,34 \pm 0,003$  nq/ml и  $0,68 \pm 0,009$  nq/ml, тогда как в IV-ой КГ данный уровень был в пределах  $1,118 \pm 0,061$  nq/ml. После лечения уровень общего Т3 в I-ой и II-ой группах составил  $1,14 \pm 0,009$  nq/ml и  $1,16 \pm 0,008$  nq/ml, что было приближено к показателям КГ. Соответственно, наблюдалось и снижение уровня свободного Т3 в сравниваемых группах по отношению к КГ. Так, уровень свободного Т3 до лечения в I-ой и II-ой группах регистрировался в интервале  $2,0 \pm 0,09$  nq/ml и  $2,35 \pm 0,02$  nq/ml, тогда как в IV-ой группе данный показатель варьировал в пределах  $3,91 \pm 0,04$  nq/ml.

При гипотиреозе манифестной формы отмечалось снижение уровня общего Т4 до лечения как в I-ой, так и во II-ой группах по отношению к IV-ой контрольной группе ( $3,2 \pm 0,1$  nq/ml  $4,91 \pm 0,06$  nq/ml и  $4,7 \pm 0,03$  nq/ml соответственно), тогда как после лечения уровень данного показателя составил  $4,34 \pm 0,05$  nq/ml и  $4,89 \pm 0,08$  nq/ml в I-ой и во II-ой группах соответственно. При субк-



линическом варианте течения гипотиреоза уровень свободного Т4, существенно не отличался от показателя КГ и в сравниваемых группах регистрировался в пределах нормы. Таким образом, повышение концентрации ТТГ и снижение уровней Т3 и Т4, как общего, так и свободного свидетельствует о наличии гипотиреоза манифестной формы.

При гипертиреозе у пациенток с бесплодием (III группа) отмечалось повышение концентрации Т3; Т4 как общих, так и свободных. Так, для пациенток III-ей группы до лечения был характерен уровень общего Т3:  $1,75 \pm 0,02$  nq/ml, тогда как после лечения уровень данного показателя составлял  $1,16 \pm 0,008$  nq/ml, что было приближено к показателю контрольной IV-ой группы -  $1,118 \pm 0,06$  nq/ml. Наблюдалось и повышение уровня общего Т4-  $8,89 \pm 0,11$  nq/ml, тогда как в IV-ой группе отмечалось  $4,7 \pm 0,031$  nq/ml соответственно. На фоне проводимого соответствующего лечения данный показатель снизился и варьировал в пределах  $4,22 \pm 0,09$  nq/ml. Отмечен и повышенный уровень свободного Т3 у пациенток III-ей группы до лечения по отношению к КГ ( $8,0 \pm 0,14$  nq/ml и  $3,91 \pm 0,04$  nq/ml соответственно), то после лечения уровень свободного Т3 констатировался в интервале  $4,05 \pm 0,09$  nq/ml.

Уровни свободного Т4 до лечения в сравниваемых группах также были различны:  $2,9 \pm 0,024$  nq/ml и  $1,4 \pm 0,05$  nq/ml в III-ей и IV-ой группах соответственно, то после лечения уровень данного показателя составил  $1,35 \pm 0,1$  nq/ml.

Сравнительный анализ АТ-ТГ не выявил достоверных различий. Так, в I-ой группе уровень АТ-ТГ до лечения составил  $19,8 \pm 0,16$  Ng/ml, во II-ой -  $19,7 \pm 0,2$  Ng/ml по отношению к КГ  $21,1 \pm 0,16$  Ng/ml соответственно. Уровень АТ-ТПО в I-ой группе у пациенток с бесплодием варьировал в интервале  $117,4 \pm 1,08$  МЕ/л, тогда как в КГ (IV) данный показатель составил  $61,4 \pm 1,01$  МЕ/л. Во II-ой группе АТ-ТПО составил  $98,7 \pm 0,25$  МЕ/л по отношению к КГ  $61,4 \pm 1,013$  МЕ/л соответственно. При гипертиреозе концентрация АТ-ТГ составила  $27,8 \pm 0,28$  Ng/ml, тогда как в КГ данный показатель колебался в интервале  $21,15 \pm 0,16$  Ng/ml. Неоднозначные данные получены при сравнении концентраций АТ-ТПО у пациенток III-ей группы по отношению к КГ. Так, уровень АТ-ТПО у данной группы пациенток составил  $127,5 \pm 0,96$  МЕ/л, тогда как в сравниваемой КГ (IV) данный показатель регистрировался в пределах  $61,4 \pm 1,01$  МЕ/л. На фоне проводимого соответствующего лечения уровни АТ-ТГ и АТ-ТПО в сравниваемых груп-

пах были приближены к показателям КГ.

Таким образом, на фоне проводимого соответствующего лечения у пациенток с трубно-перитонеальной формой бесплодия эффективность восстановления репродуктивной функции зависела от степени выраженности патологических изменений в малом тазу. Были проведены реконструктивные операции, эффективность которых составила: при I-ой степени - 45,2% случаев; при II-ой степени - 32,2% случаев; при III-ей степени - 14,5%; при IV-ой - 8,1% случаев. Для пациенток с эндокринной формой бесплодия эффективность восстановления репродуктивной функции на фоне базисной терапии составила 36%, констатируя наступление беременности у 23 пациенток данной группы. У наблюдаемой группы пациенток эффективность восстановления репродуктивной функции на фоне базисной терапии в сочетании с корригирующей терапией ЩЖ в среднем 69,3% случаев. При маточной форме бесплодия эффективность восстановления репродуктивной функции ЩЖ на фоне проведенной базисной терапии составила 35%. На фоне базисной терапии в сочетании с корригирующей терапией, эффективность проводимого лечения составила 65% случаев. При бесплодии неясного генеза у пациенток IV-ой группы эффективность восстановления репродуктивной функции на фоне базисной терапии составила - 18,6% случаев; на фоне базисной терапии в сочетании с корригирующей терапией функционального состояния ЩЖ отмечено 25,6% случаев.

**ВЫВОДЫ:** Тиреоидные гормоны, регулируя процессы развития, созревания, специализации, обновления всех тканей и систем, контролируют репродуктивную функцию пациенток. Дисбаланс, происходящий в тиреоидном статусе при гипотиреозе или гипертиреозе способствуют нарушению репродуктивной функции. Коррекция выявленных нарушений в зависимости от форм бесплодия с учетом аутоиммунитета способствует повышению частоты наступления беременности у пациенток с бесплодием.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ибрагимова М.Х. Оптимизация тактики ведения ранних сроков индуцированной беременности с учетом функционального состояния щитовидной железы / Автореф. дис... на соиск. уч.ст.канд.мед.наук. Москва.2009, 25 с;
2. Коломина Е.А. Особенности течения беременности после экстракорпорального оплодотворения // Вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии. 2002, т.1, с.8-11;
3. Кулакова В.И. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению / Под ред. М.: ГЭОТАР-медиа, 2005;
4. Малашенкова И.К., Дидковский Н.А. Левко А.А. К вопросу о рли индивидуального подбора иммунокорректоров // Ж.Фарма-

тека. 2005, №4, с.118-122;

5. Малашенкова И.К., Ледов А.В., Зуйкова И.Н. Индивидуальная иммунокоррекция в комплексном лечении вторичного бесплодия // Ж.Лечащий врач. 2006. № 4, с.38-43;

6. Мельниченко Г.А., Фадеев В.В., Дедов И.И. Заболевания щитовидной железы во время беременности: диагностика, лечение, профилактика: пособие для врачей / М.: Мед. Эксперт. Пресс, 2003, 48 с.;

7. Яворовская К.А., Щедрина Р.Н. Роль нарушений функции щитовидной железы в реализации программы экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов // Акуш. и гин. 2004, № 6, с. 8-9;

8. Abalovich M., Amino N., Barbour L.A. et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an endocrine society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2007; vol. 92, p.41-47;

9. American Thyroid Association. General Information (2012) /<http://www.thyroid.org/thyroid-eventseducation-media/about-hypothyroidism> Accessed October 2012;

10. El Baba K.A., Azar S.T. Thyroid dysfunction in pregnancy.// *International journal of general medicine*. 2012; vol.5, p. 227-230;

11. The American Thyroid Association (2012) Hyperthyroidism / <http://www.thyroid.org/what-is-hyperthyroidism/> Accessed October 2012;

12. The American Thyroid Association (2012) Hypothyroidism Brochure. <http://www.thyroid.org/patient-thyroid-information/ata-patient-education-web-brochures/> Accessed October 2012.

## SUMMARY

### **Possibilities of modern therapy of infertility in childbearing age patients with the thyroid gland diseases**

**D.Kurbanova, R.Mammadhasanov, N.Aliyeva**

*Scientific-Research Institute Obstetrics and Gynaecology, Azerbaijan Medical University, Baku*

In the structure of the causes of infertility leading place in the examined patients was following: tubal-peritoneal factor infertility (28%), endocrine factors (34%), uterine pathology (18%) and unexplained infertility (20%) cases; conjunction of two or more shapes. Thyroid dysfunction of the thyroid gland depends on the activity of the immune system. Revealed a significant difference in health status of patients depending on the functional state of the thyroid gland which requires at-close attention to the condition of the reproductive system in women of age fertil, in order to prevent the development of sterility. Correction of violations, depending on the forms of infertility based on autoimmunity improves pregnancy rates in women with infertility.

Поступила 19.02.2015

## Судебно-медицинская оценка морфологических изменений миокарда при смерти в ранние сроки синдрома длительного раздавливания

М.О.Бунятов, О.А.Мирзоев, А.А.Ханмамедова  
Азербайджанский Медицинский Университет, г.Баку

В современной медицине катастроф важное значение имеет изучение синдрома длительного раздавливания и постишемических расстройств. Массивные закрытые повреждения мягких тканей с развитием синдрома длительного раздавливания встречаются как в мирное, так и в военное время. Они описаны у 3%-5% пострадавших во время Великой отечественной Войны (1,3,6). Число пострадавших возрастает до 15%-20% во время землетрясений. В современной литературе нередко выделяется разновидность синдрома длительного раздавливания-синдром позиционного сдавливания-при котором травма больших масс мышц возникает при длительном сдавливании их весом собственного тела на фоне бессознательного состояния или глубокого патологического сна, связанного с острым отравлением этиловым алкоголем или отдельными другими ядовитыми веществами (2). Синдром длительного раздавливания мягких тканей относится к числу тяжелых форм патологии, летальность при нем довольно высока и достигает свыше 30% (4). Состояния, возникающие после реперфузии или ревазуляризации ишемизированного массивного органа относят и ишемическим шокам. Этот шок связан с эффектом выброса в системный кровоток большого количества тканевых токсинов, образующихся как в процессе ишемии пораженных органов, так и их раздавливания, и проявляется в самых разнообразных феноменах. Одним из них является феномен нарушения микроциркуляции крови как в ишемизированных органах, так и в органах не подверженных ишемическому или травматическому воздействию. Одним из наиболее чувствительных органов к такого рода воздействиям является сердце, которое проявляет комплекс расстройств, известных как эффект токсического сердца. Влияние восстановления кровотока после длительного раздавливания на микроциркуляторное русло изучено крайне мало. В то же время большинство исследователей проводят анализ данного синдрома в основном в довольно отдаленные сроки после рецир-

куляции ишемизированного органа: через 4 и более часов. Между тем известно, что восстановление кровотока в раздавленной или ишемизированной конечности в первые минуты и десятки минут приводит к попаданию в кровь большого количества ионов К и токсических соединений, что серьезно затрудняет работу сердца и может стать причиной вторичных нарушений (5,7). Нарушения микроциркуляции и структуры стенки микрососудов в миокарде в ранние сроки синдрома длительного раздавливания хотя и стали более последовательно изучаться в последние десятилетия (8,9,10). Однако целенаправленного судебно-медицинского экспертного обоснованного подтверждения наступления смерти в ранние сроки синдрома длительного раздавливания по изучению морфологических изменений в сердце до настоящего времени не имеется.

В связи с этим нами была поставлена задача: на основании экспериментального моделирования дать судебно-медицинскую оценку изменениям морфологии сердца при смерти в ранние сроки синдрома длительного раздавливания.

Исследование выполнено в эксперименте на 50 здоровых крысах-самцах линии Вистар весом 200-250г. Под нембуталовым наркозом (40 мг/кг массы) крысам на обе задние конечности накладывали тиски с прижимными планками в соответствии с формой задних конечностей сроком на 6 часов. Забор материала производился на высоте ишемии, а также через 10, 20, 30 и 60 минут после рециркуляции. Объектом исследования являлась передняя стенка левого желудочка сердца. В качестве контроля служили образцы полученные от 20 здоровых животных не подвергнутых синдрому длительного раздавливания. Использовались методы светооптического анализа полутонких срезов и просвечивающей электронной микроскопии ультратонких срезов. Полутонкие срезы производились на микротоме ЛКБ-3 и просматривались под микроскопом МБИ-15. Ультратонкие срезы производились микротомом УМТП-5 и просматривались в просвечивающем

микроскопе ЭМВ-100 АК.

При получении полученных срезов установлено, что через 10 минут после прекращения ишемизации встречаются зоны, где участки резко извитых микрососудов чередуются с участками более прямых продольных капилляров.

Через 20 минут существенно возрастает неоднородность заполнения сосудистой сети. Чередование резко извитых и прямых микрососудов встречается чаще. Возрастает порозность стенок микрососудов. Становится выраженным интерстициальный отек. Спазм микрососудов сочетается с отеком цитоплазмы эндотелиальных клеток.

Через 30 минут после рециркуляции обнаруживается резкое увеличение порозности микрососудистых стенок.

Через 60 минут после рециркуляции мозаичность нарушений микроциркуляции усиливается. Зоны пересокращения миоцитов чередуются с зонами расслабления. Отдельные венозные сосуды сдавлены набухшими соединительнотканями волокнами.

Следовательно в ранние сроки синдрома длительного раздавливания четко определяется стадийность микроциркуляторных нарушений в миокарде, выраженную в увеличении проницаемости стенок микрососудов, мозаичности сокращений и расслаблений в местах деления кровотока как в местах сдавления конечностей, так и в миокарде, то есть органе не подверженному сдавлению.

**ВЫВОДЫ:** полученные нами данные позволяют при учете картины в группе мышц, подверженной синдрому длительного раздавливания по морфологической картине миокарда:

1) Объективизировать постановку судебно-медицинского диагноза наступления смерти в результате синдрома длительного раздавливания;

2) При смерти в ранние сроки синдрома длительного раздавливания с точностью до 10-20 минут можно определить в какие именно ранние сроки последовала смерть.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бирючков Ю.В. "Хирургическая патология". Актюбинск, 1977, с.132-135.
2. Секамова С.М. "Морфология и патогенез синдрома длительного раздавливания". Автореф. Дисс. Докт. мед. Наук. М., 1987, с.41.
3. Секамова С.М. "Морфология и патогенетические аспекты крашсиндрома". Арх. Пат., 1987, т 49, №2, с.3-12.
4. Нигуляну В.И. и др. "Синдром длительного раздавливания". Кишинев, 1984.
5. Nishida T.et.al. "Transplantation". 1987, v.44,1,p.16-21.
6. Нечаев Э.А. и др. "Синдром длительного раздавливания". М., Медицина, 1993.
7. Алиев Г.М., Миронов А.А. "Архив патологии". 1991, т.53, с.30-35.
8. Мирзоев О.А., Аскеров Р.А. и др. "Пространственная архитектура микроциркуляторного русла миокарда в начальный период турникетного шока". Азербайджанский медицинский журнал. Баку, 1994, №4-6, с.24-26.
9. Mann D.L. "Stress activated cytokines and the heat". Cytokine and Growth Factor, 1996, v.7, №4, p.341-354.
10. Бунятов М.О., Мирзоев О.А. "Нарушение микроциркуляции миокарда в ранние сроки синдрома длительного раздавливания". Биомедицина. Баку, 2011, №1, с.46-47.

## SUMMARY

### **Forensic medical assessment of morphological changes myocardium during early period of crush syndrome**

**M.Bunyatov, O.Mirzoyev,**

**A.Khanmammadova**

*Azerbaijan Medical University, Baku*

Experimental morphological research is performed on 50 healthy rats-males of Vistar line with weight of 200-250 grams. The wall of the rat's left heart ventricle in early terms of recirculation after a long crush syndrome of both back bottom extremities was investigated. From the results we are able to object that the death at the results of the syndrome of crush from the forensic medical aspect.

Поступила 23.02.2015

# ИСТОРИЯ БИОМЕДИЦИНЫ

## К 170-ТИ ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ ВИЛЬГЕЛЬМА РЕНТГЕНА

**Г.М.Мамедов**

ННИИ травматологии и ортопедии, г.Баку

Настоящая публикация посвящена памяти выдающегося немецкого физика В.Рентгена, который, открыв ранее неизвестное излучение, положил начало новому периоду развития физической науки и обеспечил значительный прогресс в медицине.

Вильгельм Конрад Рентген родился 27 марта 1845 г в г.Леннере (Германия) в семье немца Фридриха Конрада Рентгена, потомственного фабриканта, занятого выпуском одежды и его жены датчанки Шарлотты Констанции, урожденная Фроейн.

После революции 1848 г его родители эмигрировали в Аппельдорп (Голландия), где Вильгельм был принят в частную школу-интернат. В 1861 г он продолжил учебу в Политехнической школе в г.Цюрихе, где он изучал прикладную механику. В 1868 г он с отличием закончил эту школу и через год занял в ней должность ассистентом профессора Августа Кюндта в отделении экспериментальной физики.

В 1870 г профессор Кюндт был назначен деканом физического факультета университета г.Визбурга (Бавария) и Рентген последовал за своим учителем.

В 1874 году он стал ассистентом профессора и был назначен лектором в Страсбургский университет. В 1875 г Рентген был назначен профессором физики и математики в Академию сельского хозяйства Хохенхейма (около Штутгарта, Германия), а в 1876 г вновь стал профессором университета в Страсбурге.

В 1888 г он опубликовал ряд статей, имевших отношение к пиро- и пьезоэлектрическим феноменам в кристаллах, а также явлениям магнетизма. В этом же году он открыл "рентгеновское течение", которое он считал таким же важным, как и позже рентгеновские лучи.

В 1894 г Рентген вернулся в г.Визбург, где он получил высший академический чин и был избран ректором Университета. Здесь он занялся



изучением катодных лучей. В пятницу 8 ноября 1895 г, пытаясь найти причину засвечивания неэкспонированных фотографических пластинок, находящихся в пакете в ящике стола, он впервые обнаружил, что это явление обусловлено ранее неизвестными лучами, отличающимися высокой проникающей способностью. Эти лучи ученый назвал "X-лучами".

Далее в течение месяца он интенсивно работал и с помощью тщательно спланированных экспериментов детально исследовал свойства открытых им лучей. 22 декабря 1895 г он попросил свою жену Берту позволить сфотографировать ее руку, используя новые лучи. После 15 минут выдержки был получен первый рентгеновский снимок кисти руки, на котором были четко видны два кольца, которые носила его

жена. Эта дата стала датой рождения рентгенологии.

Информация об открытии Рентгена быстро распространилась по миру. Этот процесс начался с того, что 28 декабря 1895 г он вручил секретарю Визбургского физико-медицинского общества краткую рукопись "О новом виде лучей. Первые сообщения".

Презентация этого сообщения была назначена на 23 января 1896 г, но оттиски этой рукописи он получил еще 1 января 1896 г и разослал их своим коллегам. Один из репринтов был послан его старому другу профессору Экснеру в Вену. Последний показал его группе физиков, бывших у него в гостях. Один из гостей передал рукопись в венскую газету "Die Presse", которая первой уже 5 января 1896 г опубликовала сообщение об открытии Рентгена. Вскоре появились сообщения и в других европейских газетах.

23 января 1896 г, когда Рентген выступил с сообщением в Визбургском научном обществе, английский перевод его сообщения появился в лондонском журнале Nature, а две недели спустя в американском журнале Science. В этих публикациях отмечалась дата открытия - 8 ноября 1895 г.

Значение рентгеновских лучей в медицине было признано очень рано. Уже 3 марта 1896 г медицинский факультет Университета Визбурга удостоил Рентгена титулом "доктор медицины". Позднее он получил степень Почетного доктора Технического Университета Мюнхена и почетную степень доктора философии Университета во Франкфурте.

В 1901 г он был удостоен первой Нобелевской премии в области физики. И хотя он был в Стокгольме, но отказался от официальной Нобелевской лекции, а всю премию - 50 тысяч шведских крон - завещал Университету в г.Визбурге.

Известность Рентгена не имела границ. Города Ленец, Вейлгем и Визбург присвоили ему звание почетного гражданина. Неисчислимое число улиц и мест в Германии были названы его

именем. Принц Баварии даровал ему Баварский Королевский Орден, обладавший силой пэра, но ученый отказался принять это звание. В дальнейшем он оставался лояльным с друзьями и продолжал жить обычной жизнью - он отказался от высшего научного титула Германии "venia docendi". Однако всемирную известность ему принесли наука, названная его именем - рентгенология, многочисленные приборы и устройства для использования X-лучей в медицине и технике, а также широко применяемая единица поглощенной дозы радиации - рентген.

В 1900 г Рентген принял приглашение и был назначен в Институт физики в г.Мюнхене, где он на протяжении почти 20 лет продолжил свои научные изыскания и, в том числе, в области физических особенностей кристаллов и влияния радиации на них.

После смерти любимой жены в 1919 г, он тяжело переживал одиночество и в 1920 г покинул пост руководителя кафедры физики, став куратором Физико-Метрономного института в Мюнхене. 10 февраля 1923 г В.К.Рентген скончался от карциномы кишечника, а его тело было предано земле на фамильном кладбище в г.Гиссене.

В.К.Рентген не был оратором. Но в памяти его современников осталась его краткая речь, которую он произнес на факельном шествии, организованном в его честь студентами Университета Визбурга. Наш очерк об этом выдающемся ученом хочется закончить фрагментом этой речи: "В то время, когда произносятся поздравления в мою честь, новые впечатления подсознательно стирают старые, лишь одна мысль постоянно останется живой и свежей в моем сознании. Это память об удовлетворении, которое я испытал, когда окончательно развил и завершил свою работу. Может это счастье, внутреннее удовлетворение придет и к вам всем и может обстоятельства разрешат вам достичь конца на этом пути, который для меня оказался не таким уж трудным."