

- менности и родов /Т.В.Павлова, Е.А.Малютина, В.А.Петрухин // Fundamental Research.- 2011.- Vol.3.- P.15-21.
3. Павлова Т.В. Влияние патологии щитовидной железы матери на формирование взаимосвязей в системе мать-плацента-плод /Т.В.Павлова, Р.В.Рябых, В.А.Петрухин, Л.А. Павлова //Архив патологии.- 2006.- Vol.68 (4).- P.22-24.
4. Bagis T. Autoimmune thyroid disease in pregnancy and the postpartum period: relationship to spontaneous abortion / T.Bagis, A.Gokcel, E.S. Saygili // Thyroid.- 2001.- Vol.11.- P.1049-1053.
5. Thyroid autoimmunity in patients with recurrent spontaneous miscarriages / S.Dendrinou, C.Papasteriades, K.Tarassi [et al.] //Gynecol. Endocrinol.- 2000.- Vol.14.- P.270-274.
6. Krassas G.E. Expert Review of Endocrinology and Metabolism Thyroid Autoimmunity, Infertility and miscarriage /G.E.Krassas, P.Perros, A.Kaprara //Expert Rev. Endocrinol. Metab.- 2008.- Vol.3 (2).- P.127-136.
7. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications /R.Negro, G.Formoso, T.Mangieri [et al.] //J. Clin. Endocrinol. Metab.- 2006.- Vol.91.- P.2587-2591.
8. Sieiro Netto L. Influence of thyroid autoimmunity and maternal age on the risk of miscarriage /L. Sieiro Netto, C.Medina Coeli, E.Micmacher //Am. J. Reprod. Immunol.- 2004.- Vol.52.- P.312-316.

**Асатова М.М., Хегай О.А.**

#### МОЖЛИВОСТІ ЗБЕРЕЖЕННЯ ВАГІТНОСТІ У ЖІНОК З АУТОІМУНИМ ТИРЕОЇДИТОМ

**Резюме.** Метою дослідження стало вивчення особливостей перебігу вагітності у жінок з АІТ в залежності від наявності предгравідарної корекції аутоімунного процесу. Проведено обстеження 84 жінок, у котрих АІТ був виявлений до вагітності і проведена предгравідарна корекція АІТ та 78 вагітних, у котрих АІТ був виявлений під час вагітності. Перебіг вагітності у хворих з АІТ супроводжувався значними коливаннями рівня стероїдних гормонів, особливо у пацієнок зі спонтанно виниклою вагітністю і котрі не отримували предгравідарну корекцію гормональних порушень. Частота переривання вагітності прямо залежала від рівня антитіл до тиреопероксидази.

**Ключові слова:** невиношування вагітності, аутоімунний тиреоїдит, антитіла до тиреопероксидази.

**Asatova M.M., Khegay O.A.**

#### ABILITY TO SAVE THE PREGNANCY IN WOMEN WITH AUTOIMMUNE THYROIDITIS

**Summary.** The aim of this study was to investigate the characteristics of the course of pregnancy in women with autoimmune thyroiditis are subject to availability pregravid correction autoimmune process. The study involved 84 women who had been diagnosed AIT before pregnancy and held pregravid AIT correction, and 78 pregnant women who AIT was detected during pregnancy. The course of pregnancy in patients with Hashimoto's thyroiditis were accompanied by significant fluctuations in the level of steroid hormones, particularly in patients with spontaneous pregnancies have not received pregravid correction of hormonal disorders. abortion rate is directly dependent on the level of antibodies to thyroid peroxidase.

**Key words:** miscarriage, autoimmune thyroiditis, thyroid peroxidase antibodies.

**Рецензент - д.мед.н., проф. Булаченко О.В.**

Статья поступила в редакцию 11.05.2016г.

Асатова Мунира Мирюсуповна - д. мед. н., профессор, заведуюча кафедри Акушерства-гінекології і Перинатальної медицини Ташкентського інституту удосконалення лікарів; ohegay899@gmail.com

Хегай Ольга Александровна - ст. научн. сотр., соискатель кафедри Акушерства-гінекології і Перинатальної медицини Ташкентського інституту удосконалення лікарів; +998909424099; ohegay899@gmail.com

© Бажора Ю.І., Усиченко О.М., Усиченко К.М.

УДК: 616.36-002.2-08:612.017

**Бажора Ю.І., Усиченко О.М., Усиченко К.М.**

Одеський національний медичний університет, кафедра інфекційних хвороб (Валіховський провулок 2, м. Одеса, 65000, Україна)

## КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ВИЗНАЧЕННЯ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА SMAD7 У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С ТА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ В

**Резюме.** Метою даного дослідження було порівняння частоти поліморфізмів гена SMAD7 у здорових осіб, хворих на хронічний гепатит С (ХГС) та хронічний гепатит В (ХГВ), що проживають у Одеському регіоні. Були виявлені суттєві відмінності частоти поліморфізму вказаного гену у здорових та хворих осіб.

**Ключові слова:** хронічний гепатит С, хронічний гепатит В, поліморфізм генів.

### Вступ

У дослідженнях останніх років встановлений зв'язок різних генів з фенотипом хронічного гепатиту С (ХГС) та хронічного гепатиту В (ХГВ), а також ряду генів цитокінів з тяжкістю перебігу, прогресуванням і наслідками ХГС і ХГВ.

Сучасні дослідження генетичних факторів при хро-

нічних вірусних гепатитах спрямовані на вивчення індивідуальної відповіді генотипу на вплив як різних факторів навколишнього середовища, так і патогенів інфекційної і неінфекційної природи, а також на виявлення комбінацій генетичних маркерів, які впливають на прогресування фіброзу печінки, формування стійкої віру-

**Таблиця 1.** Характеристики досліджених поліморфізмів.

Ген	Поліморфізм	Назва праймеру	нуклеотидна послідовність
SMAD family member 7	(SMAD7 C>T)	rs4939827	TGTCTCTAATCCACCATGCTCAC

сологічної та біохімічного відповіді [1, 4, 5, 12]. При цьому дані про особливості імунної відповіді на віруси HBV і HCV і відмінності в перебігу і наслідках хвороби нерідко суперечливі.

Актуальним напрямом є вивчення ключових шляхів внутрішньоклітинних сигналів, що беруть участь в регуляції транскрипції різних генів, що контролюють імунну та запальну реакції, а також апоптоз і проліферацію клітин [3, 11].

Встановлено, що передача сигналу з рецептора на каскад серин-тріонінових кіназ викликає активацію факторів транскрипції: NF- $\kappa$ B (ядерний фактор) інтерферон-регуляторних факторів, які переміщуються в ядро клітини індуюють транскрипцію генів імунної відповіді. У клітині зазвичай включається кілька сигнальних шляхів, кожен з яких закінчується формуванням транскрипційного фактора [2, 6].

Одним із регуляторних механізмів взаємодії різних сигналів у результаті поліморфного спектра генів є BMP / SMAD7 сигнальний шлях.

*Мета* дослідження - встановити частоту певних поліморфізмів гена SMAD family member 7 (SMAD7 C>T) у хворих на хронічний гепатит В і хронічний гепатит С, які проживають в Одеському регіоні, провести їх порівняльний аналіз між собою для підвищення якості діагностики на основі отриманих генетичних критеріїв.

### Матеріали та методи

Обстежено 41 хворого на ХГВ і 100 хворих на ХГС віком від 18 до 62 років. Всі обстежені хворі перебували на диспансерному спостереженні в гепатологічному центрі Одеської міської клінічної інфекційної лікарні. Пацієнти - мешканці Одеського регіону, в групах дослідження чоловіків було 75 осіб (53%), а жінок 66 (47%). Давність захворювання становила не більше 10 років.

Для підтвердження діагнозу ХГВ і ХГС були досліджені: біохімічні показники (підвищення активності АсАТ і АлАТ, концентрація білірубину і переважаання його прямої фракції), серологічні маркери (визначення HBsAg, HBeAg, aHBe, HBV DNA, а також HCV-IgM, якісні і кількісні визначення і РНК HCV методом ПЛР, генотипування вірусу).

Контрольну групу склали 39 практично здорових осіб, середній вік котрих дорівнював  $31 \pm 2,05$  роки.

Молекулярно-генетичні дослідження включали визначення поліморфних варіантів гена SMAD family member 7 (SMAD7 C>T) (табл. 1). Виділення ДНК проводили за допомогою набору "ДНК-ЕКСПРЕС-кров" (НПФ "Літех", РФ). Поліморфізм вивчали за допомогою ампліфікації відповідних ділянок геному методом ПЛР. Структура використаних праймерів і параметри темпе-

ратурних циклів, що описані в літературі, та геномній базі даних. Дослідження проводили у лабораторії ФНКЦ фізико-хімічної медицини (м. Москва).

Силу виявлених асоціацій оцінювали в значеннях відносини шансів (OR) і його 95% довірчого інтервалу (CI). Статистично значущим вважали відмінність порівнюваних величин при  $p < 0,05$ , за умови, що значення 95% CI для OR не перевищують 1.

### Результати. Обговорення

При дослідженні алельного поліморфізму SMAD7 (SMAD7 C>T) виявлені суттєві відмінності в контрольній і досліджуваній групах хворих (табл. 2, 3, 4).

При дослідженні алельного поліморфізму SMAD7 (SMAD7 C>T) виявлено істотне переважання гетерозиготного генотипу СТ у хворих ХГВ і порівнянні з групою здорових осіб ( $p < 0,01$ ). У контрольній групі осіб відзначалася більша частота гомозиготних генотипів СС і ТТ, однак, достовірної різниці показників не виявлено.

При дослідженні алельного поліморфізму SMAD7 (SMAD7 C>T) у хворих на ХГС також було виявлено істотне переважання гетерозиготного генотипу СТ у порівнянні з групою здорових осіб ( $p < 0,005$ ). У контрольній групі осіб встановлено більшу частоту гомозиготних генотипів СС і ТТ, однак, достовірної різниці показників не виявлено.

**Таблиця 2.** Відношення шансів між групою хворих на ХГВ і контрольною групою.

	хворі на ХГВ (n=41)	контрольна група (n=39)	OR	95 % CI	p
SMAD7 (SMAD7 C>T) rs4939827					
СС	16	21	0,549	0,226-1,334	> 0,5
СТ	16	6	3,520	1,204-10,289	< 0,01
ТТ	9	12	0,633	0,232-1,728	> 0,5

**Таблиця 3.** Відношення шансів між групою хворих на ХГС і контрольною групою.

	хворі на ХГВ (n=100)	контрольна група (n=39)	OR	95 % CI	p
SMAD7 (SMAD7 C>T) rs4939827					
СС	21	21	0,228	0,103-0,503	< 0,01
СТ	56	6	7,0	2,693-18,196	< 0,005
ТТ	23	12	0,421	0,295-1,532	> 0,5

**Таблиця 4.** Відношення шансів між групами хворих на ХГС і ХГВ.

	хворі на ХГС (n=100)	хворі на ХГВ (n=41)	OR	95 % CI	p
SMAD7 (SMAD7 C>T) rs4939827					
СС	21	16	0,403	0,188-0,916	< 0,05
СТ	56	16	1,989	0,947-4,174	> 0,05
ТТ	23	9	1,062	0,443-2,545	> 0,5

При порівнянні частоти алейного поліморфізму SMAD7 (SMAD7 C>T) у хворих на ХГС та ХГВ спостерігалось лише деяке переважання гомозиготного генотипу CC у хворих на ХГС ( $p < 0,05$ ), але достовірних відмінностей не виявлено.

Відомо, що білок SMAD7 належить до суперсімейства TGF $\beta$  - лігандів (трансформуючий фактор росту). Як і багато членів сімейства TGF, SMAD7 бере участь в регуляції клітинної сигналізації, проліферації, диференціації та апоптозу клітин [13, 14, 15].

Рядом дослідників встановлено, що SMAD7 є найважливішим антагоністом TGF $\beta$  [10, 16, 17]. Крім того доведено, що в імунній системі, де патогенні і запальні сигнали нейтралізують ефекти TGF $\beta$ , експресія SMAD7 активується IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$  і IL-1 $\beta$ . У дослідженнях ряду авторів показано, що HCV-інфекція впливає на BMP / SMAD7 сигнальний шлях в декількох різних напрямках [7, 8].

Хронічна HCV-інфекція може призводити до накопичення в печінці заліза шляхом пригнічення синтезу регуляторного гормону гепсідіна. Зниження гепсідіна, що спостерігається при HCV-інфекції може бути наслідком руйнування вірусом BMP / SMAD7 сигнального шляху.

В експерименті на тваринах показано, що попереджує активацію стелатних клітин і фіброз печінки [9]. Гепсідін підтримує гомеостаз заліза. Хронічна HCV-інфек-

ція асоціюється зі зниженням гепсідіну і накопиченням заліза в печінці, що може підсилювати запалення і \ або фіброз печінки [8].

Таким чином, вивчення поліморфізму гена SMAD7 у хворих на хронічні гепатити є актуальним питанням. Визначення патогенетичного значення мутацій в гені SMAD7, його ролі в міжгених взаємодіях дозволить, ймовірно, надалі розробляти нові підходи в лікуванні хронічних гепатитів шляхом модуляції активності BMP / SMAD7 сигнального шляху.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Виявлені відмінності по частотах алелі гену SMAD7 в етнічно однорідній групі жителів Одеського регіону у хворих на ХГС і ХГВ у порівнянні з практично здоровими особами ( $p < 0,05$ ).

2. Не виявлено суттєвої різниці при аналізі алейного поліморфізму SMAD7 у хворих на ХГС та ХГВ ( $p > 0,05$ ).

Таким чином, відсутність суттєвої різниці частоти генотипів SMAD7 у хворих на ХГС і ХГВ може служити підтвердженням важливості саме цієї складової генетичного профілю пацієнтів. Перспективою подальших розробок є встановлення інших критеріїв індивідуального генетичного профілю при гепатитах різної етіології.

### Список літератури

1. Анализ влияния генетических факторов вируса гепатита С и полиморфизма генов инфицированных людей на развитие фиброза печени / Л.И. Николаева, А.В. Колотвин, Л.М. Самоходская [и др.] // Эпидемиология и инфекц. болезни.- 2012.- №5.- С.7-13.
2. Ивашкин В.Т. Основные понятия и положения фундаментальной иммунологии / В.Т. Ивашкин // РЖГГК.- 2008.- №4.- С.4-13.
3. Ивашкин В.Т. Ядерные рецепторы и патология печени / В.Т. Ивашкин // РЖГГК.- 2010.- №3.- С.4-8.
4. Косаговская И.И. Медико-социальные аспекты вирусных гепатитов с парентеральным механизмом передачи / И.И. Косаговская, Е.В. Волчкова // Эпидемиология и инфекц. болезни.- 2013.- №1.- С.28-39.
5. Полиморфизм генов - модификаторов иммунного ответа при заболеваниях печени различной этиологии / И.А. Гончарова, Гамаль Абд Ель Азиз Наср, Е.В. Белобородова [и др.] // Мед. генетика.- 2010.- №12.- С.20-24.
6. Хаитов Р.М. Иммунология: атлас / Р.М. Хаитов, А.А. Ярилин, Б.В. Пинегин.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.- С.303-308.
7. A mechanism of suppression of TGF- $\beta$ /SMAD signaling by NF- $\kappa$ B / M.Bitzer., G. von Gersdorff, D.Liang [et al.] // Rel. Genes & Dev.- 2000.- №14.- P.187-197.
8. Bartolomei G. Modulation of hepatitis C virus replication by iron and hepcidin in Huh7 hepatocytes / G.Bartolomei [et al.] // J. of General Virology.- 2011.- Vol.92, №9.- P.2072-2081.
9. Dooley S. Smad7 prevents activation of hepatic stellate cells and liver fibrosis in rats / S.Dooley, J.Hamzavi, E.Wiercinska [et al.] // Gastroenterology.- 2003.- Vol.12.- P.23.
10. Edlund S. Interaction between Smad7 and  $\beta$ -Catenin: Importance for Transforming Growth Factor  $\beta$ -Induced Apoptosis / Edlund S., Lee S.Y., Grimsby S. [et al.] // Mol. Cell. Biol.- 2009.- №25 (4).- P.1475-1488.
11. Elfari D.A.H. Nuclear receptors and liver disease - current understanding and new therapeutic implications / D.A.H. Elfari, E., Bjorhsson K.D.Lindor // Aliment. Pharmacol. Ther.- 2009.- Vol 0, №8.- P.816-825.
12. Genome-wide association study identifies variants associated with progression of liver fibrosis from HCV infection / E.Patin, Z.Kutalik, J.Guergnon [et al.] // Gastroenterology.- 2012.- Vol.143.- P.1244-1252.
13. Massagué J. Smad transcription factors / J.Massagué, J.Seone, D.Wotton // Genes. Dev.- 2005.- №19.- P.2783-2810.
14. Massagué J. How cells read TGF $\beta$  signals / J.Massagué // Nat. Rev. Molek. Biol.- 2000.- №1.- P.169-178.
15. Moustakas Aristidid Smad regulation in TGF $\beta$  signal transduction / Moustakas Aristidid, Serhiy Souchelnyski, Heldin Carl - Henrik // J. of Cell Science.- 2001.- №114.- P.4359-4369.
16. Participation of Smad2, Smad3 and Smad4 in transforming growth factor (TGF- $\beta$ )-induced activation of Smad7. THE TGF-response element of the promoter requires functional Smad binding element and E-box sequences for transcriptional regulation / M.Stopa, D.Anhuf, L.Terstegen [et al.] // J. Biol. Chem.- 2000.- №275.- P.29308-29317.
17. Ulloa L. Inhibition of transforming growth factor- $\beta$ /SMAD signalling by the interferon- $\gamma$ /STAT pathway / L.Ulloa, J.Doody, J.Massagué // Nature.- 1999.- №397.- P.710-713.

**Бажора Ю.И., Усыченко Е.М., Усыченко Е.Н.**

### КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА SMAD7 У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С И БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ В

**Резюме.** Целью данного исследования было сравнение частоты полиморфизма гена SMAD7 у здоровых лиц, больных

хроническим гепатитом С (ХГС) и больных хроническим гепатитом В (ХГВ), проживающих в Одесском регионе. Были выявлены существенные различия частот полиморфизмов указанных генов у здоровых и больных лиц.

**Ключевые слова:** хронический гепатит С, хронический гепатит В, полиморфизм генов.

**Bazhora Yu.I., Usychenko O.M., Usychenko K.M.**

### CLINICAL SIGNIFICANCE DETERMINATION OF POLYMORPHISM GENE SMAD7 IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C AND CHRONIC HEPATITIS B

**Summary.** The aim of this study was to compare the frequency of polymorphisms of genes SMAD7 in healthy men, patients with chronic hepatitis C (HCV) and patients with chronic hepatitis B (HBV) living in the Odessa region. Significant differences were found in frequencies of polymorphisms of this gene in healthy and sick persons.

**Key words:** chronic hepatitis C, chronic hepatitis B, gene polymorphism.

**Рецензент: д.мед. н., проф. Нікітін Є.В.**

Стаття надійшла до редакції 15.06.2016 р.

*Бажора Юрій Іванович* - д. мед. н., професор кафедри клінічної імунології, генетики і медичної біології Одеського національного медуніверситету; +38(048)7123119

*Усиченко Олена Михайлівна* - к. мед. н., доцент кафедри інфекційних хвороб Одеського національного медичного університету; телефон +38(068)2638593

*Усиченко Катерина Миколаївна* - к. мед. н., доцент кафедри інфекційних хвороб Одеського національного медичного університету; usichenko2006@mail.ru

---

© Беляєва Н.М., Яворовенко О.Б., Куриленко І.В.

**УДК:** 616.6:616-036.86+364.048.6

**Беляєва Н.М., Яворовенко О.Б., Куриленко І.В.**

Науково-дослідний інститут реабілітації інвалідів Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова (вул. Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна)

## СУЧАСНИЙ СТАН МЕДИКО-СОЦІАЛЬНОЇ ДОПОМОГИ ІНВАЛІДАМ З ХВОРОБАМИ СЕЧОСТАТЕВОЇ СИСТЕМИ

---

**Резюме.** Проблеми інвалідності та реабілітації при хворобах сечостатевої системи мають серйозні соціальні наслідки, що пов'язано з досить високими показниками інвалідизації молодого працездатного населення, зростанням видатків на їх пенсійне забезпечення та збільшенням в суспільстві осіб з обмеженнями життєдіяльності. Сформована структура потреб вітчизняних інвалідів з патологією сечостатевої системи в заходах медико-соціальної реабілітації. Встановлено, що їх обсяг відрізняється в залежності від виду реабілітації, віку та важкості інвалідності. Виявлений пріоритетний напрямок реабілітації даного контингенту хворих - "медична реабілітація", зокрема "відновне лікування", "профілактичні заходи", "медичне спостереження". Встановлено, що лікарі МСЕК при формуванні ІПР недооцінюють ролі послуг "фізичної", "професійної", "соціальної" реабілітації, "технічних засобів реабілітації", "виробів медичного призначення" в усуненні обмежень життєдіяльності. Процес формування ІПР потребує удосконалення та уніфікації.

**Ключові слова:** інвалідність, хвороби сечостатевої системи, індивідуальна програма реабілітації.

---

### Вступ

В сучасних умовах відбуваються суттєві зміни в соціальної політиці держави відносно інвалідів - осіб, які мають обмеження життєдіяльності, в т.ч. внаслідок хвороб сечостатевої системи (шифр №100 - №99).

Реалізація соціальної політики у сфері реабілітації інвалідів здійснюється за допомогою індивідуальної програми реабілітації (ІПР), основною функцією якої є забезпечення процесу комплексної реабілітації конкретного інваліда [1].

До реабілітаційного комплексу входять послуги з медичної, психолого-педагогічної, фізичної, професійної, трудової, фізкультурно-спортивної, соціально-побутової реабілітації, технічні засоби, виробів медичного призначення. Формування ІПР законодавчо покладено на МСЕК.

Для проведення якісної медико-соціальної реабілітації необхідне реальне уявлення щодо потреб інвалідів у реабілітаційних заходах, що передбачає експертно-

реабілітаційну діагностику, визначення реабілітаційного потенціалу, реабілітаційного прогнозу, оцінку обмежень життєдіяльності, побажань інваліда та роз'яснення йому мети та завдань реабілітації.

При хворобах сечостатевої системи проблема інвалідності та реабілітації займає особливе місце, що пов'язано як із загальною поширеністю захворювань нирок (5-6% від загальної захворюваності), так і з безперечним переважанням серед хворих осіб молодого, працездатного віку (більше 60% нефрологічних хворих - молодші 40 років), а також фатальним розвитком хронічної ниркової недостатності (ХНН) та серцево-судинних ускладнень. Медико-соціальна реабілітація цього континенту інвалідів пов'язана з диференційованим застосуванням медичних, психологічних, соціальних та професійних заходів реабілітації [2].

Згідно практики медико-соціальної експертизи основними обмеженнями життєдіяльності у інвалідів при