

Клинический взгляд на лечение привычного невынашивания беременности в анамнезе методом фотодинамической терапии на фоне хронической смешанной вирусной инфекции

П.Н. Веропотвелян¹, Н.П. Веропотвелян¹, Л.А. Жабицкая², И.В. Гужевская²

¹ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», г. Кривой Рог

²Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

Данная статья посвящена изучению результатов исследований по фотодинамической терапии (ФДТ). На основании данных зарубежной литературы изложены современные представления о лазерном излучении.

Показаны результаты последних научных разработок, доклинических исследований по ФДТ и возможности ее применения в качестве антибактериальной и противовирусной терапии.

Проанализирован ряд экспериментальных исследований о роли ФДТ при герпетической инфекции как основного, доминирующего причинного фактора привычного невынашивания беременности.

Учитывая актуальность проблемы невынашивания беременности, ассоциированного с герпесвирусной инфекцией, необходимо продолжить изучение действия ФДТ и возможностей ее антибактериального и противовирусного эффектов. **Ключевые слова:** привычное невынашивание, фотодинамическая терапия, хроническая смешанная вирусная инфекция.

Проблема невынашивания беременности остается одной из наиболее актуальных в акушерстве и гинекологии, так как эта проблема не только медицинская, но и социально-экономическая. Единого мнения об этиологии и патогенезе привычного невынашивания беременности (ПНБ) не существует, так как свести в одну систему все многообразие факторов довольно сложно, это вызвано тем, что ПНБ является результатом действия не одного, а нескольких причинных факторов. К ним относятся генные и хромосомные, анатомические и гормональные нарушения, гемостазиологические причины [41]. Риск повторного выкидыша после 2 предыдущих составляет 24%. Риск повторного самопроизвольного аборта составляет 30%, четырех – до 50% [1].

Основываясь на данных литературы, в последнее время Т. Чап и соавт. (2011 г.), О. Макаров и соавторы (2007 г.) [2, 3] делают акцент на инфекционных и иммунологических факторах. При иммунологическом факторе в патогенезе ПНБ без проведенной терапии благополучно доносить беременность удается только 30% пациенткам с 2–3 выкидышами в анамнезе, а после четырех и пяти самопроизвольных выкидышей – только 25% и 5% соответственно [4]. В то время как после целенаправленной терапии шанс благополучно доносить беременность наблюдают у 70–85% пациенток [5].

Одним из лидирующих факторов В.М. Сидельникова (2011 г.) [6] считает возрастающий уровень γ -интерферона в сыворотке, что может нарушать нормальный процесс плацентации, ограничивая инвазию трофобласта и оказывая на эмбрион прямое токсическое воздействие. Кроме того, отмечается высокий уровень провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, IL-8, TNF и др.) в периферической крови, что может

приводить к нарушению развития хориона и отторжению плодного яйца.

Причинными факторами ПНБ являются вирусы семейства *Herpes viridae*. Представители этого семейства распространены во всех регионах мира и в развивающихся странах в частности. За последние 50 лет выделено и классифицировано более 100 представителей отдельных герпесвирусов, 8 из которых распространены в человеческой популяции. Как известно, основными путями заражения вирусом простого герпеса является воздушно-капельный и половой. Установлено, что вирус проникает через слизистую оболочку или кожу.

Большинство вирусных и бактериальных инфекций протекает в атипичных и латентных формах, персистенция которых в организме пациентки вызывает поражение эндометрия с развитием хронического эндометрита, ведущего к прерыванию беременности [6]. Ряд исследователей – G. Nigro и соавторы (2011 г.), L. Тао и соавторы (2011 г.) [7, 8] доказали этиологическую роль герпесвирусной инфекции, в частности, вируса простого герпеса 2-го типа (ВПГ-2) и цитомегаловируса (ЦМВ), в патологии ПНБ. Исследователями установлено, что в 61% случаев у женщин с ПНБ выявляют вирусную инфекцию, при этом доля герпесвирусной инфекции составляет до 75% [9].

В последнем десятилетии были предложены различные методы и схемы медикаментозного лечения герпесвирусной инфекции (ВПГ-2 и ЦМВ) у пациенток с ПНБ, но несмотря на многообразие этой терапии процент заболеваемости герпесвирусной инфекцией (ВПГ-2 и ЦМВ) у пациенток с ПНБ имеет тенденцию к увеличению, поэтому проблема остается нерешенной.

Е. Странадко и соавторы (2012 г.) [10] считают, что нужен поиск альтернативных методов лечения рассматриваемой патологии. Изучение множества публикаций свидетельствует, что на данный период времени во всем мире в клинической практике развивается новая медикаментозная технология – фотодинамическая терапия (ФДТ). Этот метод основан на использовании фотодинамического повреждения клеток в ходе фотохимических реакций. Одним из распространенных методов ФДТ является фотосенсибилизированное лазерное облучение крови.

М. Гельфонд, А. Барчук [11] в своих исследованиях отмечают, что принцип метода заключается во введении в организм человека раствора фотосенсибилизатора (ФС) (биохимически инертного в темноте вещества), который под действием лазерного облучения приводит к образованию активных форм кислорода (АФК) (синглетный кислород, пероксиды и др.). При ФДТ АФК обладают цитотоксическим действием. По мнению других авторов [10], механизмы, лежащие в основе ФДТ, являются предметом многочисленных исследований и до конца не изучены.

А. Узденский (2010 г.) [12] считает, что в механизме действия ФДТ можно выделить четыре этапа: введение в организм ФС, последующую фотодинамическую реакцию, развивающуюся во время лазерного воздействия, фотодинамический процесс и отдаленные реакции, сопровождающиеся цитотоксическим эффектом. О. Макаров, А. Хашукоева, О. Свитич (2013 г.) [13] в своих исследованиях установили, что при поглощении кванта света после лазерного воздействия молекула ФС переходит из основного состояния в возбуждающее синглетное состояние. Деактивация возбужденного синглетного состояния может происходить различными путями: ФС может вернуться в основное состояние либо перейти в долгоживущее возбужденное триплетное состояние. Далее существуют два пути развития событий. Первый путь включает фотохимические реакции, при которых возбужденная молекула ФС реагирует с субстратами окисления, второй путь включает процессы, в которых первичным является взаимодействие возбужденной молекулы ФС с кислородом. В возбужденном триплетном состоянии молекула ФС может передать энергию на молекулярный кислород, растворенный в тканях. В результате такого процесса образуется синглетный молекулярный кислород, который является сильным окислителем, вступающим в реакцию с различными биологическими молекулами, окисляя их с образованием свободных радикалов и перекисей. Авторы [13] данный процесс продемонстрировали на рисунке.

Ю. Владимиров, А. Потапенко [14] установили, что в результате этих процессов активируется каскад фотодинамических повреждений мембран, приводящих к гибели клеток. При передаче энергии молекулярному кислороду возбужденная молекула ФС возвращается в стабильное состояние. Е. Park и соавторы (2008 г.) [15] сообщают, что в дополнение к прямому повреждению мембран и других клеточных структур свободными радикалами происходит выработка цитокинов (IL-6, IL-2, ФНО- α , ГКСФ и др.), которые запускают процессы, ответственные за развитие цитотоксического эффекта. В этом процессе реагирует иммунная система на ФДТ, в результате чего воспалительный процесс при ФДТ может послужить инициатором формирования эффективного иммунитета, в том числе и противовирусного.

Российские исследователи [10] информируют, что в понимании механизмов действия ФДТ важную роль играет ряд факторов: доза препарата ФС, способ его введения, временной интервал между введением ФС и лазерным облучением. Однако несмотря на ряд открытых вопросов ФДТ применяют рутинно в повседневной практике с высокой эффективностью в различных областях медицины.

Ряд авторов, в частности И. Аполихина, Е. Денисова, А. Сорокатный и соавторы [16, 17], указывают, что данная методика нашла широкое применение в лечении как онкологических, так и других заболеваний, для которых характерны гиперпролиферация тканей и/или неоваскуляризация. Также ее используют при атеросклерозе аорты и крупных артерий, псориазе, доброкачественной гиперплазии предстательной железы, длительно не заживающих гнойных ранах и трофических язвах, дисплазии эпителия шейки матки (CIN) и вульвы, остроконечных кондиломах и др.

S. Song и соавторы (2013 г.) [18] проводили исследование по ФДТ опухолей и фотосенсибилизированному лазерному облучению крови у пациентов с диссеминированными опухолевыми процессами, оценке состояния иммунной системы на фоне лечения. Многие исследователи – Н. Кудинова (2010 г.), S. Gollnick (2012 г.), S. Song (2013 г.) [18–20] – продемонстрировали механизм иммунной реакции в ответ на ФДТ опухолей. В этих исследованиях установлено, что ФДТ оказывает цитотоксическое действие на опухолевые клетки, вызывая их гибель путем некроза и апоптоза.

Апоптозные и некротные клетки экспрессируют белок теплового шока (HSP70). Опухолевый антиген захватывается незрелыми дендритными клетками фагоцитозом или в комплексе с HSP70, далее происходит созревание дендритных клеток. Зрелые дендритные клетки мигрируют в лимфатические узлы, где представляют антиген Т-лимфоцитам. Под воздействием цитокинов происходит дифференцировка цитотоксических Т-лимфоцитов, которые впоследствии уничтожают клетки опухоли. Затем под влиянием ФДТ происходит разрушение эндотелиальных клеток в ткани опухоли, которое приводит к вазоконстрикции/дилатации, агрегации тромбоцитов, освобождению тромбосана интерлейкинов (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α) и инфильтрации опухоли нейтрофилами. И наконец, появилась идея применения ФДТ не



Процесс образования синглетного молекулярного кислорода

только в онкологии, но и в других областях медицины, после того как в литературе были опубликованы сообщения о фотодинамической инактивации микроорганизмов [21].

О. Raab (1900 г.) [22] стал автором первой публикации о возможности фотоинактивации возбудителей инфекционных заболеваний. Одновременно первым достоверным исследованием о зарегистрированном фотодинамическом эффекте стало сообщение о влиянии солнечного света на микроорганизмы (простейшие) с использованием в качестве фотосенсибилизатора акридинового красителя для их фотодинамической инактивации и солнечного света в качестве источника энергии. Данный факт послужил толчком к развитию бактерицидной фотодинамической терапии.

Z. Malik и соавторы (1990 г.) [23] сообщили о антимикробном действии ФДТ на грамотрицательные бактерии и дрожжевые грибы. Эффективность бактерицидной ФДТ в дальнейшем неоднократно достоверно подтверждена в клинических исследованиях в различных областях медицины [21, 24, 25]. Затем J. Marotti и соавторы (2009 г.) [26] установили эффективность ФДТ при вирусной инфекции. Еще в 1928 г. в литературе появилось сообщение о положительном воздействии ФДТ на вирусные инфекции. Но в тот период не была подтверждена эффективность данного метода. Это связано с тем, что в те годы не существовало современного лабораторного оснащения для проведения экспериментальных исследований. М. Wainwright в 2004 г. [27] опубликовал работу о фотодинамическом противовирусном эффекте. Фактически эти противовирусные исследования начали после 70-х годов прошлого столетия, когда стало возможным более активное развитие как оптоволоконной техники и лазерных технологий, так и химического производства по разработке и созданию новых ФС.

Так, F. Käsermann, C. Kempf (1998 г.) [28] в своих исследованиях продемонстрировали противовирусное действие на вирус Денге, вирус японского энцефалита. В 1997 г. А. Моог и соавторы продемонстрировали эффективность ФДТ на вирус везикулярного стоматита [29]. В 2012 г. Н. Yin и соавторы [30] отметили инактивацию вируса иммунодефицита человека.

В 2011 г. появилось фундаментальное исследование С. Фиалкиной и соавторов [31], установившее влияние лазерного облучения без использования ФС на репликацию клебсиеллезного бактериофага. В данном исследовании было установлено, что облучение вирулентного фага приводило к 1000-кратному снижению количества вирионов в тест-культуре *K. pneumoniae* 296.

О.В. Макаров, А.З. Хашукоева, О.А. Свитич и соавторы [13] в своей работе приводят исследования С. Ширинкина и соавторов [32] за 2004–2006 гг., основной целью которых была разработка методик инактивации оболочечных вирусов при помощи нерастворимых в воде ФС на основе фуллеренов. В данном исследовании авторы установили, что соединения фуллеренов обладают мембранотропным эффектом в проявлении противовирусной активности и практически полностью подавляют репликацию оболочечных вирусов. Механизм противовирусного действия фуллеренов связан с их влиянием на оболочку вирусов. При исследовании действия этих соединений на оболочечные вирусы Dengue-2 (семейство *Togaviridae*, род *Flavivirus*) вируса лихорадки Денге, вируса японского энцефалита и двух безоболочечных вирусов: энтеровируса 71 и вируса коксаки В3 (семейство *Picornaviridae*, род *Enterovirus*) было выявлено, что фуллерены эффективно ингибируют только оболочечные вирусы и не активны в отношении безоболочечных вирусов, что подтверждает вывод о связывании фуллеренов с липидной оболочкой вируса для его последующей инактивации.

Н. Венгерович и соавторы (2011 г.) [33] выявили, что фуллерены действуют на репродукцию вирусов, при этом не

наблюдается ингибирования синтеза вирусных белков. Исследователи установили, что при воздействии фуллеренов (на основе комплекса С60/ПВП) с помощью электронной микроскопии было обнаружено много дефектных вирионов и повреждений в вирусных оболочках. Основываясь на результатах этих исследований, можно сделать вывод, что главная мишень противовирусного действия – это последняя стадия цикла репликации оболочечных вирусов.

F. Cataldo, T. Da Ros (2008 г.) [34] отмечают, что ФС на основе фуллеренов С60 в виде растворимого комплекса с поливинилпирролидоном (ПВП) в дозе от 250 до 1000 мкг/мл способен ингибировать репродукцию вирусов гриппа А/Виктория 35/72 (H3N2), не проявляя при этом цитотоксического и генотоксического эффектов. В высоких дозах эффективность комплекса на основе С60/ПВП была сравнима с действием ремантадина.

В 2007 г. J. Тао и соавторы [35] проводили исследования по фотодинамической инактивации ВПГ in vivo на моделях герпесвирусной инфекции ВПГ-1 и ВПГ-2, полученных от морских свинок. При экспериментах с использованием ФС 5-аминолевуленовой кислоты (5-АЛК) был получен противогерпетический эффект, сопоставимый с эффектом ацикловира.

В 2012 г. ряд исследователей – Н. Yin и соавторы, L. Costa и соавторы [30, 36], принимая во внимание актуальность проблемы роста заболеваемости вирусными инфекциями, в частности герпесвирусной инфекцией, ее доказанную связь с ПНБ, установлена возможность фотодинамической инактивации оболочечных вирусов. Имеются публикации ряда исследователей – E. Ben-Nur и соавторов (1992 г.) [37], И. Аполихина, Е. Денисова (2007 г.) [16], А. Bolhassani и соавторов [38], в которых продемонстрирована способность ФДТ инактивировать вирусы, такие, как вирус папилломы человека (ВПЧ), вирус гепатита С и вирус иммунодефицита человека (ВИЧ).

В настоящее время российские ученые кафедры акушерства и гинекологии Национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, в частности О.В. Макаров, А.З. Хашукоева, О.А. Свитич и другие, проводят исследования ФДТ у пациенток с герпесвирусной инфекцией и ПНБ в анамнезе. Авторы подчеркивают, что изучение иммунологических реакций, развивающихся при проведении ФДТ, может активировать механизм противовирусной защиты организма.

Цель исследования: обоснование применения лазерорефлексотерапии (ЛРТ) пациенток с ПНБ в прегравидарный период, страдающих герпесвирусной инфекцией, а также оценка ее эффективности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Женщины, включенные в исследование, в прошлом получали иммуномодулирующую терапию различными препаратами, которая была у 87% пациенток эффективной. Однако при наступлении беременности вновь диагностировали герпесвирусную инфекцию с последующим замиранием эмбриона или самопроизвольным абортom.

Были отобраны две группы пациенток в возрасте от 23 до 30 лет. Первая (основная) группа – 27 пациенток с ПНБ, получавшие терапию по различным методикам с лазерным излучением. Во вторую группу вошли 29 пациенток, которые получали препарат валцикловир 500 мг 2 раза в день в течение 12 дней, затем виферон-1 иммуноглобулин человеческий (в форме свечей) на протяжении 10 дней. На заключительном этапе лечения назначали изопринозин по 1000 мг 3 раза в день 14 дней, эссенциале – по 2 капсулы 3 раза в день после еды 31 день. Общий курс антигерпесвирусной терапии составил 45 дней.

Пациентки первой и второй групп достоверно не различались по возрасту, а также по характеру менструальной

и репродуктивной функций. Критериями отбора в основную и вторую группу явились: срок прерывания беременности до 12 нед у пациенток с ПНБ герпесвирусного генеза, отсутствие хронических инфекционных и системных аутоиммунных заболеваний, исключение генетических, анатомических и гормональных причин невынашивания беременности.

Всем беременным было проведено клиническое, лабораторное и ультразвуковое исследования. У всех женщин определяли цитокины ИФН- γ , IL-8, IL-4 методами иммуноферментного анализа (ИФА). Как известно, ИФН- γ является мощным стимулятором макрофагов и индуктором провоспалительных цитокинов, продуцируемых Th1. IL-4 представляет собой противовоспалительный цитокин, синтезируемый Th2. IL-8 относится к семейству хемокинов, первичная функция которых заключается в активации и транспорте нейтрофильных гранулоцитов к очагу воспаления.

D. Clark и соавторы [39] отмечают, что при запуске Th1 – иммунного ответа, характерного для активации герпетической инфекции, провоспалительные цитокины усиливают выработку прокоагулянта fg12 эндотелием, что приводит к активации коагуляционных механизмов и образованию тромбов в сосудах трофобласта.

Кроме того, всем женщинам проводили расширенную копияцию и ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза на ультразвуковом аппарате экспертного класса «Voluson 730-pro» «GE» (США) с использованием трансвагинального датчика с частотой 6–9 МГц.

У всех пациенток основной и второй групп данные лабораторного исследования подтвердили инфекционный генез невынашивания. Клиническим вариантом течения вирусной инфекции у пациенток из обеих групп было 75 (97,45%) случаев вирусносительства, только у 3 (3,8%) женщин отмечали дизурические явления, зуд и изъязвления с четкими границами вульвы.

Пациенткам первой основной группы без ФС проводили ЛРТ аппаратом «Барва-Пневмо» с применением лазерно-вакуумного массажера, кроме того, использовали интравагинальное воздействие низкоинтенсивного лазера с помощью аппарата «Барва-ГПУ», разработанного НИИ, ЛБ и ЛМ (г.Харьков). Как известно, объектом низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ), красного диапазона спектра на молекулярном уровне являются молекулы ДНК (620 нм), цитохромоксидазы (600 нм), цитохрома – 632 нм, каталазы – 628 нм, активация которых имеет большое значение в репаративных процессах.

Процедуры больным проводили по следующей методике: в течение 1-го сеанса продолжительностью 18–30 мин воздействовали не более чем на 6–8 биологически активных точек (БАТ), включая и так называемые точки общего действия. Курс лечения одной больной составлял 12–14 процедур, которые проводили через день. Лечение начинали с симметричных точек общего действия – цзу-сань-ли (E 36), хе-гу – (G1 4), цюй-чи (G11), которые и дальше включали в рецептуру БАТ преимущественно сегментарные точки, размещенные на нижних конечностях, на меридианах селезенки, почек, мочевого пузыря, печени – сань-инь-цзяс (RP 6), инь-линь-цюань (RP 9), сюе-хай (RP 10), чжао-хай (R 6), инь-бао (F 9), цюй-цюань (F 8). Воздействие проводили по второму варианту возбуждающего метода.

Затем путем чередования применяли тормозные методики с воздействием на региональные точки, размещенные в зоне проекции на коже половых органов (область живота, крестец) – цюй-гу (I 2), гуань-юань (I 4), ши-мень (I 5), шуй-дао (E 28), хен-гу (R 11), да-хе (R 12), мин-мень (T 4), шень-шу (V 23), дай-май (B 26), ци-хай-шу (V 24), да-чан-шу (V 25), 8 точек ба-ляо (V 31-34), чен-цян (T 1), по пер-

вому варианту тормозного метода. Через 4–5 сеансов в рецептуру включали по две-три из указанных точек, размещенных на нижних конечностях (по второму варианту возбуждающего метода).

На следующий день после проведения ЛРТ аппаратом «Барва-Пневмо» приступали к интравагинальной терапии аппаратом «Барва-ГПУ». Лазерный зонд Коробова оснащен 6 излучателями мощностью по 5 мВт каждый, суммарная мощность излучения зонда – 30 мВт.

Излучатели находятся в активной части зонда, защищенной пластиковой колбой. Длина активной части – 160 мм, диаметр защитной колбы – 16 мм, расстояние между излучателями – 20 мм.

Перед проведением лечебных процедур влагалище протирали сухим тампоном и обрабатывали спиртом, на защитную колбу аппарата надевали презерватив и закрепляли его на специальном пазе.

Проводили отсвечивание следующих зон:

– проекции матки через свод влагалища, экспозиция 5 мин;

– проекции области придатков с обеих сторон через свод влагалища, по 5 мин.

Курс лечения составил 11 сеансов через день, каждой методики лазерного излучения, т.е. путем чередования ЛРТ БАТ, которые проводили аппаратом «Барва-Пневма». Общий курс лазерного излучения составлял 22 сеанса.

Эффективность терапии оценивали на основании лабораторного подтверждения эрадикации герпесвирусной инфекции и, кроме этого, у 2 пациенток отсутствие клинических проявлений основного заболевания и жалоб через 7–12 дней и 1,5 мес после окончания лечения. Нормализовались вирусологические показатели по окончании лечения пациенток в первой группе. Проведенная терапия способствовала индукции отдельных звеньев иммунной системы, нормализации количественных параметров регуляторных субпопуляций Т-клеток, снижением титров IgG и IgM.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, при исследовании параметров системного иммунитета у женщин с герпесвирусной инфекцией выявлены определенные, но находящиеся в пределах физиологических норм изменения. Что касается иммунологических параметров как в первой, так и во второй группе, то после окончания лечения особых различий не установлено. Однако при вагинальном применении ЛРТ у пациенток первой группы наблюдали выраженную активацию как антител специфических, так и антител неспецифических эффекторных структур с преимуществом временной Th1-девиацией.

На фоне проведенной терапии в первой группе наступила беременность у 21 (77,7%) пациентки, во второй – у 24 (82,7%). Однако беременность закончилась в срок у 16 (59,2%) пациенток первой группы, а во второй – у 9 (31%). Таким образом, проведенная ЛРТ у пациенток с ПНБ оказалась наиболее эффективной.

ВЫВОДЫ

Полученные результаты анализа данных литературы, а также результаты предложенной схемы лечения ПНБ, ассоциированной с герпесвирусной инфекцией, свидетельствуют, что проведение ФДТ может активизировать механизмы противовирусной терапии. В отношении эффективности ЛРТ у пациенток тяжело судить, случайность это или закономерность, из-за малочисленности проведенных нами исследований.

Актуальность данной проблемы неоспорима и, безусловно, требует дальнейшего изучения действия ФДТ.

Клінічний погляд на лікування звичного невиношування вагітності в анамнезі методом фотодинамічної терапії на тлі хронічної змішаної вірусної інфекції
П.М. Веропотвелян, М.П. Веропотвелян, Л.А. Жабіцька, І.В. Гужевська

A clinical view at the treatment of recurrent miscarriage in anamnesis using the method Photodynamic therapy in patients with chronic mixed-viral infections
P.N. Veropotvelyan, N.P. Veropotvelyan, L.A. Zhabitska, I.V. Guzhevskaya

Дана стаття присвячена вивченню результатів досліджень з фотодинамічної терапії (ФДТ). На підставі даних зарубіжної літератури викладено сучасні уявлення про лазерне випромінювання.

Наведені результати останніх наукових розробок, доклінічних досліджень з ФДТ та можливості її застосування в якості антибактеріальної та протівірусної терапії.

Проаналізовано низку експериментальних досліджень про роль ФДТ при герпетичній інфекції як основного, домінуючого причинного фактора звичного невиношування вагітності.

Ураховуючи актуальність проблеми невиношування вагітності, асоційованого з герпесвірусною інфекцією, необхідно продовжити вивчення дії ФДТ і можливостей її антибактеріального і протівірусного ефектів.

Ключові слова: звичне невиношування, фотодинамічна терапія, хронічна змішана вірусна інфекція.

This article is devoted to the study of the results of research on photodynamic therapy (PDT). On the basis of foreign literature and the modern views of the laser radiation.

Shows the results of the latest scientific developments in preclinical studies and the application of PDT as its antibacterial and antiviral therapy. Analyzed a number of experimental studies on the role of PDT as a primary herpes infection, the dominant causal factor of recurrent miscarriage.

Given the urgency of the problem of miscarriage associated with herpes virus infection, it is necessary to continue to study the action of PDT and capabilities of its antibacterial and antiviral effects.

Key words: recurrent miscarriage, photodynamic therapy, chronic mixed-viral infection.

Сведения об авторах

Веропотвелян Петр Николаевич – Республиканский центр медицинской генетики и пренатальной диагностики, 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а. E-mail: genetika@ukrpost.ua

Веропотвелян Николай Петрович – Республиканский центр медицинской генетики и пренатальной диагностики, 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а. E-mail: genetika@ukrpost.ua

Жабіцька Леся Анатольевна – кафедра акушерства и гинекологии №1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9

Гужевская Ирина Витальевна – кафедра акушерства и гинекологии №1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: 050-394-95-50

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Веропотвелян П.Н., Веропотвелян Н.П., Тарасова Л.А., Кроца В.Н. Иммунологические и инфекционные аспекты невынашивания беременности // Жіночий лікар. – 2009. – 4 (24). – С. 16–19.
2. Макаров О.В., Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Бахарева И.В., Ганковская О.А. Вынашивание беременности, инфекция, врожденный иммунитет. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 175 с.
3. Chan T., Barra N.G., Lee A.J., Ashkar A.A. Innate and adaptive immunity against herpes simplex virus type 2 in the genital mucosa. J. Reprod. Immunol. – 2011; 88 (2): 210–8.
4. Christiansen O.B., Nielsen HSB. Active or passive immunization in unexplained, J. Reprod. Immunol. – 2004. – Vol. 62. – № 1–2. – P. 41–52.
5. Sher G., Feinman M., Zouves G. et al. //Hum. Reprod. – 1995. – Vol. 10, № 5. – P. 1272–1273.
6. Сидельникова В.М. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием. Методические пособия и клинические протоколы. – М.: МЕДпресс-информ, 2011. – 219 с.
7. Nigro G., Mazzocco M., Mattia E., Di Renzo G.C., Carta G., Anceschi M.M. Role of the infections in recurrent spontaneous abortion. J. Matern. Fetal Neonatal, Med. 2011; 24 (8): 983–9.
8. Tao L., Suhua C., Juanjuan C., Zongzhi Y., Juan X., Dandan Z. In vitro study on human cytomegalovirus affecting early pregnancy villous EVT's invasion function. Virol. J. – 2011; 8: 114.
9. Подзолкова Н.М., Осадчев В.Б., Жислина И.Б. Применение препарата Панавир у женщин с привычным невынашиванием беременности, ассоциированным с цитомегаловирусной инфекцией: Пособие для врачей. – М.: Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации; НИИ физико-химической медицины, 2009. – 26 с.
10. Странадко Е.Ф. Основные этапы развития и современное состояние фотодинамической терапии в России. Лазерная медицина. – 2012; 16 (2): 4–14.
11. Гельфонд М.Л., Барчук А.С. Предварительные клинические результаты химиосенсибилизированной фотомодификации крови с препаратом фотодитазин при распространённых злокачественных новообразованиях различной локализации. Российский биотерапевтический вестник. 2005; 4 (1): 33–4.
12. Узденский А.Б. Клеточно-молекулярные механизмы фотодинамической терапии. – СПб.: Наука, 2010. – 321 с.
13. Макаров О.В., Хашукоева А.З., Свитич О.А., Маркова Э.А., Хлынова С.А. Противовирусная фотодинамическая терапия: новый взгляд на лечение привычного невынашивания беременности, ассоциированного с хронической смешанно-вирусной инфекцией // Журнал Акушерство и гинекология. – 2013. – № 6. – С. 11–16.
14. Владимиров Ю.А., Потапенко А.Я. Физико-химические основы фотобиологических процессов. – М.: Дрофа, 2006. – 286 с.
15. Park E.K., Bae S.M., Kwak S.Y., Lee S.J., Kim Y.W., Han C.H. et al. Photodynamic therapy with recombinant adenovirus Adml-12 enhances anti-tumour therapy efficacy in human papillomavirus 16 (E6/E7) infected tumour model. Immunology. 2008; 124 (4): 461–8.
16. Аполихина И.А., Денисова Е.Д. Папилломовирусная инфекция гениталий: актуальная проблема современной гинекологии и пути ее решения. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2007; 6 (6): 70–5.
17. Сорокатый А.Е., Ягудаев Д.М., Маркова М.В. Фотодинамическая терапия в урологии. Лазерная медицина. 2006; 10 (3): 58–61.
18. Song S., Zhou F., Chen W.R., Xing D. PDT-induced HSP70 externalization up-regulates NO production via TLR2 signal pathway in macrophages. FEBS Lett. 2013; 587 (2): 128–35.
19. Кудинова Н.В., Березов Т.Т. Фотодинамическая терапия опухолей: иммунологический аспект лечения. Российский биотерапевтический журнал. 2010; 9 (1): 69–76.
20. Gollnick S.O. Photodynamic therapy and antitumor immunity. J. Natl. Compr. Cancer Netw. 2012; 10 (Suppl. 2): S40–3.
21. Странадко Е.Ф., Кулешов И.Ю., Караханов Г.И. Фотодинамическое воздействие на патогенетические микроорганизмы (Современное состояние проблемы антимикробной фотодинамической терапии). Лазерная медицина. 2010; 14(2): 52–6.
22. Raab O. über die Wirkung fluoreszierender Stoffe auf Infusorien. Z. Biol. 1900; 39: 524–46.
23. Malik Z., Hanania J., Nitzan Y. Bactericidal effect of photoactivated porphyrins – an alternative approach to antimicrobial drugs. J. Photochem. Photobiol. B. 1990; 5 (3–4): 281–93.
24. Кучеров А.Г., Лапченко А.С., Лапченко А.А. Антимикробная и противовоспалительная фотодинамическая терапия в неотложной отоларингологии. Материалы научно-практической конференции с международным участием, посвященной 25-летию ФГУ «ГНЦ лазерной медицины ФМБА России». Москва, 8–9 июня 2011 г. Лазерная медицина. 2011, 15 (2): 113.

25. Пальчун В.Т., Лапченко А.С., Лапченко А.А., Гуров А.В., Кучеров А.Г. Современный взгляд на антимикробную фотодинамическую терапию. Вестник отоларингологии. 2009; 3: 4–6.
26. Marotti J., Aranha A.C., Eduardo Cde P., Ribeiro M.S. Photodynamic therapy can be effective as a treatment for herpes simplex labialis. Photomed. Laser Surg. 2009; 27 (2): 357–63.
27. Wainwright M. Photoinactivation of viruses. Photochem. Photobiol. Sci. 2004; 3 (5): 406–11.
28. Kdserrmann F., Kempf C. Buckminsterfullerene and photodynamic inactivation of viruses. Rev. Med. Virol. 1998; 8 (3): 143–151.
29. Moor A.C., Wagenaars-van-Gompel A.E., Brand A., Dubbelman M.A., Van Steveninck J. Primary targets for fotoinactivation of vesicular stomatitis virus by AlPcS4 or Pc4 and red light. Photochem. Photobiol. 1997; 65 (3): 465–70.
30. Yin H., Li Y., Zheng Y., Ye X., Zheng L., Li C., Xue Z. Photoinactivation of cell-free human immunodeficiency virus by hematoporphyrin monomethyl ether. Lasers Med. Sci. 2012; 27 (5): 943–50.
31. Фиалкина С.В., Бондаренко В.М., Алексеев Ю.В., Армичев А.В. Подавляющее действие лазерного облучения длиной волны 1270 нм на репликацию вирионов бактериофага. Материалы научно-практической конференции с международным участием, посвященной 25-летию ФГУ «ГНЦ лазерной медицины ФМБА России». Москва, 8–9 июня 2011г. Лазерная медицина. 2011; 15 (2): 113.
32. Ширинкин С.В., Волкова Т.О., Немова Н.Н., Покровский М.В., ред. Медицинские нанотехнологии. Перспективы использования фуллеренов в терапии болезней органов дыхания. Монография. – Петрозаводск: Карельский научный центр РАН. 2009. – 184 с.
33. Венгерович Н.Г., Тюнин М.А., Антоненкова Е.В., Коньшаков Ю.О., Болехан А.В., Зайцева О.Б. Биологическая активность нанобиокомпозитов фуллерена C60. Иммунология. – 2011; 12 (1): 161–77.
34. Cataldo F., Da Ros T., eds. Medicinal chemistry and pharmacological potential of fullerenes and carbon nanotubes. New York: Springer-Verlag; 2008. – Vol. 1.
35. Tao J.N., Duan S.M., Li J. Experimental studies on treatment of HSV infections with photodynamic therapy using 5-aminolevulinic acid. Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi. 2007; 21 (1): 79–82.
36. Costa L., Faustino M.A., Neves M.G., Cunha A., Almeida A. Photodynamic inactivation of mammalian viruses and bacteriophages. Viruses. – 2012; 4 (7): 1034–74.
37. Ben-Hur E., Hoeben R.C., Ormond H., Dubbelman T.M., Van Steveninck J. Photodynamic inactivation of retroviruses by phthalocyanines: the effect of sulfonation, metal ligand and fluorid. J. Photochem. Photobiol. B. 1992; 13 (2): 145–52.
38. Bolhassani A., Mohit E., Rafati S. Different specter of therapeutic vaccine development against HPV infections. Hum. Vaccine. 2009; 5 (10): 671–89.
39. Веропотвелян П.Н., Веропотвелян Н.П., Барабаш О.В., Горук П.С., Газарова Л.В. Прегравидарная подготовка женщин с невынашиванием беременности, страдающих герпесвирусной инфекцией, с использованием иммуномодулирующей терапии. ПАГ, 2010, Том 72 (6). – С. 78–81.
40. Clark D.A., Ding J.W., Chaout C. Et al. Am. J. Reprod. Immunol. – 1995. – Vol. 42. – P. 37–43.
41. Веропотвелян Н.П., Погуляй Ю.С., Веропотвелян П.Н., Кодунов Л.О. Молекулярно-генетические аспекты привычного невынашивания беременности /Сборник Ассоциации научных трудов акушеров-гинекологов. – К.: Интермед, 2011. – С. 85–86.

Статья поступила в редакцию 21.02.2014

Н О В О С Т И М Е Д И Ц И Н Ы

ЗНАНИЕ ДЕТЕЙ, КАК ДОЛЖНА ЗВУЧАТЬ ЧЕЛОВЕЧЕСКАЯ РЕЧЬ, ЯВЛЯЕТСЯ ВРОЖДЕННЫМ

Несмотря на существенные различия, языки мира обладают некоторыми общими характеристиками. Например, в подавляющем большинстве языков существуют слова, начинающиеся с сочетания букв "бл". В то же время слова, начинающиеся с букв "лб" встречаются намного реже.

Исследовательская группа под руководством Дэвида Гомеза провела серию опытов, проверяя, как новорожденные дети и взрослые реагируют на разные сочетания звуков. Результаты показали, что мозг как детей, так и взрослых способен различать слоги, характерные и нехарактерные для человеческой речи.

Ирис Берент, одна из авторов исследования, говорит, что результаты свидетельствуют о наличии у людей некоего врожденного знания о звучании человеческой речи. Этот механизм, по ее словам, напоминает инстинкт птиц: они знают, как должно звучать их пение.

<http://www.gazeta.ru>