

- 2007, Режим доступу до журн. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1892644/pdf/ML2007-36381.pdf>
- Quercetin suppresses proinflammatory cytokines production through MAP kinases and NF- κ B pathway in lipopolysaccharide-stimulated macrophage /S.Y.Cho, S.J.Park [et al.] //Mol. Cell. Biochem. - 2003. - Vol.243. - P. 153-160.
- Romanowicz K. Genistein, a phytoestrogen, effectively modulates luteinizing hormone and prolactin secretion in ovariectomized ewes during seasonal anestrus /K.Romanowicz, T.Misztal, B.Barcikowski //Neuroendocrinology. - 2004. - Vol.79, №2. - P. 73-81.
- Roztocil K. Efficacy of a 6-month treatment with Daflon 500 mg in patients with venous leg ulcers associated with chronic venous insufficiency /K.Roztocil, V.Stvrtinova, J.Strejcek //Int. Angiol. - 2003. -Vol.22, №1. - P. 24-31.
- Russo R. The clinical use of a preparation based on phyto-oestrogens in the treatment of menopausal disorders / R.Russo, R.Corusu //Acta Biomed. Ateneo Parmense. - 2003. - Vol.74, №3. - P. 137-143.
- Setchell K.D. R. Soy isoflavones-benefits and risks from nature's selective estrogen receptor modulators (SERMs) / K.D.R.Setchell //J. Am. Coll. Nutr. - 2001. - Vol.20. - P. 354S-362S.
- Srilatha B. Oestrogen-androgen crosstalk in the pathophysiology of erectile dysfunction /B.Srilatha, P.G.Adaikan /Asian J. Androl. - 2003. - Vol.5. - P. 307-313.
- Suppression of inducible cyclooxygenase and nitric oxide synthase through activation of peroxisome proliferator-activated receptor- γ by flavonoids in mouse macrophages /Y.C.Liang, S.H.Tsai, D.C.Tsai [et al.] //FEBS Lett. - 2001. - Vol.496. - P. 12-18.
- Venoruton 1000, Paroven, O-[beta-hydroxyethyl]-rutosides vs. Daflon 500 in chronic venous disease and microangiopathy: an independent prospective, controlled, randomized trial /G.Belcaro, M.R.Cesarone, P.Bavera [et al.] //J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther. - 2002. - Vol.7, №3. - P. 139-145.
- Wadsworth T.L. Effects of Ginkgo biloba extract (EGb 761) and quercetin on lipopolysaccharide-induced release of nitric oxide /T.L.Wadsworth, D.R.Koop //Chem. Biol. Interact. - 2001. - Vol.137. - P. 43-58.
- Yoon J-H., Molecular Targets of Dietary Polyphenols with Anti-inflammatory Properties /J-H Yoon, S.J.Baek //Yonsei Med. J. - 2005. - Vol.46, №5. - P. 585-596.

Волощук Н.И.

ФЛАВОНОИДЫ И ИЗОФЛАВОНОИДЫ В ЛЕЧЕНИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Резюме. В работе описаны основные механизмы противовоспалительной активности биологически активных соединений флавоноидной и изофлавоноидной структуры. Они включают ингибирование активности ферментов, синтезирующих эйкозаноиды, в т.ч. фосфолипазу A2, циклооксигеназу, липоксигеназу, что сопровождается снижением концентрации простаноидов и лейкотриенов, а также модуляцию экспрессии провоспалительных генов, и некоторых цитокинов. Учитывая эти механизмы действия и существенную активность *in vivo*, флавоноиды могут рассматриваться как кандидаты на роль новых противовоспалительных средств. Вместе с известными препаратами - корвитином и детралексом, описан препарат соевых изофлавонов - ЭКСО с фитоэстрогенным, противовоспалительным, мембраностабилизирующим, цитопротекторным, антиоксидантным, остеотропным и иммуномоделирующим эффектами, а также способностью предупреждать гастро- и нефротоксичность нестероидных противовоспалительных препаратов.

Ключевые слова: флавоноиды, изофлавоноиды, противовоспалительное действие, ЭКСО, корвитин, детралекс.

Voloshchuk N.I.

FLAVONOIDS AND ISOFLAVONOIDS IN THE TREATMENT OF INFLAMMATORY DISEASES

Summary. In the review the main mechanisms of anti-inflammatory activity of biological active compounds of flavonoid and isoflavonoid structure were described. They include inhibition of the activity of eicosanoids-produce enzymes such as phospholipase A2, cyclooxygenase, lipoxigenase, that lead to decrease of concentration of prostanoids and leukotriens, and modulation of pro-inflammatory genes and some cytokines expression. In consideration of this mechanisms of action and significant *in vivo* activity bioflavonoids considered to be candidates to new anti-inflammatory agents. Together with well known drugs corvitine and detralex it was described the new compounds from soya isoflavones - EKSO. It possess phytoestrogenic, anti-inflammatory, membrane stabilizing, cytoprotective, antioxidant, osteotropic and immunomodulating activity as well as preventing of gastro- and nephrotoxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs.

Key words: flavonoids, isoflavonoids, anti-inflammatory action, EKSO, corvitin, detralex.

Стаття надійшла до редакції 04.10.2012 р.

© Гичка С.Г., Каблукова О.К., Пентюк Н.О.

УДК: 616.36-002:572.7

Гичка С.Г., Каблукова О.К., Пентюк Н.О.

Київський медичний інститут Української Асоціації Народної Медицини (вул. Толстого, 9, м. Київ, Україна, 01004), Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21000)

МОРФОЛОГІЧНІ І КЛІНІЧНІ ОЗНАКИ ПРОГРЕСУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ВІРУСНОГО ГЕПАТИТУ

Резюме. На сучасному етапі вивчення механізмів прогресування фіброзу і розвитку цирозу печінки, та медіатори що їх опосередковують може стати основою для патогенетичної терапії даної патології. Швидкість прогресування еротичних змін в печінці стимулює до пошуку факторів, які здатні впливати на печінковий фіброгенез, але досі відсутні чіткі критерії акселерації і інгібування печінкового фіброгенезу, що потребує подальшого вивчення.

Ключові слова: цироз печінки, хронічний вірусний гепатит, стеатоз печінки, зірчасті клітини печінки, фактори печінкового фіброгенезу.

Сьогодні не викликає сумнівів, що прогресування будь-якого хронічного захворювання печінки, незалежно від етіопатогенного чинника, розвивається за єдиним "сценарієм" - шляхом фіброгенезу, формування цирозу та його декомпенсації. Зрозуміло, що механізми прогресування фіброзу і цирозу печінки та медіатори, що їх опосередковують, можуть стати потенційними мішенями для патогенетичної терапії.

Терміни настання цирозу печінки коливаються в значних межах, від кількох років до кількох десятиліть [Bataller, Brenner, 2005]. Причини таких значних індивідуальних коливань залежать від швидкості прогресування фібротичних змін у печінці, що спонукає до пошуку тих чинників, які здатні прискорювати або гальмувати печінковий фіброгенез. Відсутність на сьогодні чіткого розуміння факторів/механізмів акселерації чи інгібування печінкового фіброгенезу не дозволяє прогнозувати терміни розвитку цирозу у окремого пацієнта і стримує розробку фармакологічних підходів до гальмування фіброгенезу і попередження формування цирозу.

Мета дослідження - виявити інвазивні і неінвазивні методи оцінки активності печінкового запалення та стадії фіброзу на основі механізмів прогресії хронічних гепатитів.

За сучасними уявленнями фіброгенез являє собою універсальний неспецифічний процес, в основі якого лежить надмірне накопичення білків позаклітинного матриксу (ПКМ). З одного боку це важливий захисний механізм високоорганізованих зрілих тканин, направлений на обмеження запалення, з іншого - значний патологічний чинник, який веде до порушення архітектури органу і розвитку недостатності його функції [Friedman 2003].

Фіброз розвивається у відповідь на хронічне ураження печінки під впливом багатьох факторів: персистенція гепатотропних вірусів, дія етанолу та інших гепатотоксинів, перевантаження печінки залізом та міддю, ожиріння, аутоімунна атака на гепатоцити або клітини жовчного епітелію, гіпоксія, вроджені аномалії печінки, холестази і навіть механічна травма [Bataller, Brenner, 2005]. До первинних фіброгенних стимулів відносять оксидативний стрес, гіпоксію, запальну та імунну відповідь, а також апоптоз гепатоцитів [Ghiassi-Nejad, Friedman, 2008].

Доведено, що домінуюча роль в процесі печінкового фіброгенезу належить гетерогенному класу колаген-продукуючих міофібробластів [Novo et al., 2009]. Основним джерелом печінкових міофібробластів є зірчасті клітини Іто (ЗК). ЗК розташовані в субендотеліальному просторі Діссе, який відділяє гепатоцити від синусоїдального ендотелію. В нормі цей простір містить базальну мембраноподібну матрицю низької щільності (ефект "фенестрації" ендотелію), яка дозволяє здійснювати обмін речовин між гепатоцитами і кров'ю синусоїдів. У здоровій печінці основною функцією ЗК є на-

копичення вітаміну А, а також регуляція стану базальної мембрани синусоїдів - синтез компонентів ПКМ та ферментів його деградації, цитокінів, факторів росту. Завдяки довгим цитоплазматичним відросткам, ЗК контролюють кровообіг в печінкових синусоїдах [Sarem et al., 2006; Bechtel et al., 2010].

У відповідь на дію будь-якого етіопатогену з уражених гепатоцитів, клітин Купфера, ендотелію, тромбоцитів надходять паракринні стимули, які запускають активацію спокійних ЗК та їх перетворення в колаген-продукуючі міофібробласти. До таких паракринних медіаторів належать ростові фактори (трансформуючий фактор росту- β -1, тромбоцитарний фактор росту, ендотеліальний фактор росту), ендотелін-1, реакційні кисневі сполуки таліпідні радикали. Активовані ЗК змінюють свій фенотип: з'являються рецептори до факторів росту і цитокінів, починається експресія альфа-актину, завдяки якому з'являється здатність до скорочення, та посилюється продукція ПКМ.

У процесі активації ЗК відбувається низка важливих фенотипічних змін: проліферація у відповідь на поліпептидні фактори росту, скоротливість, яка веде до зростання портального тиску, надмірний синтез і накопичення щільного ПКМ та порушення його деградації, втрата вітаміну А, хемотаксис, вивільнення цитокінів та приваблення лейкоцитів [Bataller, Brenner, 2005; Friedman 2003; Jiao et al., 2009]. В наступному уже самі активовані ЗК є потужним джерелом фіброгенних медіаторів, що веде до посилення "фіброгенної сигналізації" і активації нових клітин Іто.

Проліферація (збільшення кількості) ЗК є результатом взаємодії багатьох мітогенних факторів, найпотужнішими з яких є тромбоцитарний фактор росту, ендотелін-1, тромбін та інсуліноподібний фактор росту [Sarem et al., 2006; Jiao et al., 2009; Gentilini et al., 2000]. Активовані ЗК експресують α -актин та міозин, які визначають їх здатність до скорочення. Посилення контрактильності ЗК в свою чергу веде до зростання опору току крові в синусоїдах та підвищенні портального тиску. Ключовим контрактильним стимулом є ендотелін-1, який синтезується ендотелієм та, частково, самими активованими ЗК [Myers et al., 2008]. В кількох дослідженнях було продемонстровано, що циркулюючий рівень цього пептиду зростає у хворих з фіброзом печінки [Ikura et al., 2004; Parola, Pinzani, 2009]. ЗК здатні скорочуватись також під впливом інших медіаторів - вазопресину, ангіотензину II (AT II) та ейкозаноїдів [Bataller et al., 2000; Myers et al., 2008]. Регуляція скоротливості ЗК відбувається і за участі речовин, які протидіють контрактильним стимулам, а саме вазодилататорів оксиду азоту, простагландинів. Роль інших вазоактивних сполук у регуляції скоротливості ЗК практично не досліджена [Myers et al., 2008].

ЗК печінки є основним джерелом ПКМ. Провідним медіатором, що визначає надмірне утворення сполучної тканини в печінці є ТФР- β -1, який синтезується сус-

ідними ураженими клітинами та самими активованими ЗК [Inagaki, Okazaki, 2007; Schreuder et al., 2008]. Встановлено, що за умов фіброгенезу має місце не лише зростання (в десятки разів) кількості сполучної тканини, але і зміна її якісного складу - накопичення щільних компонентів матриксу, які погано піддаються ензиматичній деградації. ПКМ фіброзно зміненої печінки представлений колагеном типів I - VI типів, еластином, структурними глікопротеїнами (фібронектин, ундулін, ентактин), та глікозаміногліканами (гіалуронова кислота) [Bolarin, Azinge, 2007; Jarvelainen et al., 2009]. Окремі із них у значних кількостях циркулюють в крові і можуть слугувати потенційними маркерами інтенсивності печінкового фіброгенезу. Накопичення фібрилоутворюючих колагенів I, III та IV типів в просторі Діссе веде до його "капіляризації" та спричиняє порушення синтетичної та метаболічної функції печінки.

У здоровій печінці компоненти ПКМ постійно ремодельовуються ферментами деградації матриксу, що веде до контролю за відкладенням сполучної тканини. З багатьох родин ферментів деградації матриксу найбільш важливими є матриксні металопротеїнази (ММП), які в сукупності здатні розщеплювати всі його компоненти [Arthur, 2000; Schuppan et al., 2001]. ММП поділяють на колагенази (ММП-1, ММП-8), желатинази (ММП-2, ММП-9), стромелізин (ММП-3) та мембранні ММП. Показано, що ЗК експресують практично всі типи ММП [Iimuro, Brenner, 2008]. Активність ММП регулюється на рівні транскрипції, зимогенної активації та через родину інгібіторних білків - тканинних інгібіторів металопротеїназ (ТІМП). Ідентифіковано 4 типи ТІМП, які мають подібну активність, але різняться по локалізації та регуляції. ТІМП-1 та ТІМП-3 індукуються у відповідь на ростові фактори, тоді як ТІМП-2 присутній конститутивно [McCrudden, Iredale, 2000]. Доведено, що при фіброзі печінки знижується експресія ММП та зростає експресія ТІМП, що веде до порушення деградації матриксу та його надмірного накопичення [Pinzani et al., 2005; Iimuro, Brenner, 2008].

Нещодавні дослідження показали, що зірчасті клітини Іто є не єдиним джерелом печінкових міофібробластів [Parola, Pinzani, 2009]. З'ясувалось, що активовані портальні фіброцити, рекрутовані циркулюючі фіброцити, мезенхімальні стовбурові клітини та навіть гепатоцити і холагіоцити здатні змінювати свій фенотип, трансформуватись в міофібробласти та продукувати щільний ПКМ [Novo et al., 2009].

В останні роки велика увага дослідників приділяється вивченню факторів, які здатні промотувати або гальмувати печінковий фіброгенез. Виявилось, що темпи печінкового фіброгенезу лише частково залежать від природи етіологічного чинника, інтенсивності його дії та активності запального процесу в печінці [Gressner et al., 2007]. В той же час встановлено, що процеси утворення та руйнування сполучної тканини знаходяться під контролем численних ендо- пара- та аутокринних, ва-

зотропних, метаболічних і генетичних чинників. Можна думати, що саме взаємодія між ними в значній мірі визначатиме темпи прогресії фіброзу.

Універсальним патогенетичним чинником прогресування фіброзу печінки є оксидативний стрес, який виникає при вірусних та алкогольному ураженні печінки, ожирінні, перевантаженні печінки залізом та міддю, дії гепатотоксинів. Як відомо, реакційно здатні кисневі сполуки чинять потужну пошкоджуючу дію через інактивацію редокс-чутливих ферментів, пошкодження ДНК, оксидативну модифікацію білків, ліпопероксидацію та руйнування біологічних мембран [Blokina, Fagerstedt, 2003]. Головними продуцентами вільних радикалів є мітохондрії, цитохром P450E1, NADPH оксидаза, ксантиноксидаза та ензими циклу арахідонової кислоти [Bataller et al., 2003; Marsillach et al., 2009]. В багатьох дослідженнях продемонстровано, що вільні кисневі радикали (супероксид аніон, пероксид водню, гідроксильний радикал, пероксинітрит) та продукти ліпопероксидації (4-гідроксинафеналь, малоновий діальдегід, лізофосфоліпіди), що синтезуються ураженими гепатоцитами та клітинами Купфера, стимулюють активацію ЗК, їх трансформацію в міофібробласти, проліферацію та синтез колагену [Robino et al., 2000; Nieto et al., 2002]. Слід зазначити, що за умов хронічних захворювань печінки має місце не лише надмірне утворення реакційно здатних сполук, але і послаблення антиоксидантного захисту внаслідок зниження активності супероксиддисмутази, каталази, глутатіонпероксидази, глутатіон-S-трансферази, тіоредоксиредуктази та аконітази [Brunati et al., 2010; Pradhan, Girish, 2006]. Патогенетичний вплив медіаторів оксидативного стресу на фіброгенез здійснюється і через регуляцію експресії редокс-чутливих генів фіброгенних цитокінів [Pradhan, Girish, 2006]. У низці клінічних досліджень продемонстрований тісний зв'язок між важкістю фіброзу печінки та інтенсивністю процесів оксидативного стресу [Alexander et al., 2007; Acar et al., 2009].

Значний інтерес становить роль вазоактивних субстанцій у патогенезі фіброзу печінки. Встановлено, що стан мікроциркуляторного русла печінки регулюється ендотеліоцитами синусоїдів та ЗК, які виділяють цілу низку констрикторних (ендотелін-1, АТ II) та релаксуючих медіаторів (оксид азоту, монооксид карбону, гідроген сульфід, аденозин, релаксин) [Robino et al., 2000; Nieto et al., 2002]. Доведено, дисбаланс в системі вазоконстриктори / вазодилататори є вагомим профіброгенним чинником [Bataller, Brenner, 2005; Nieto et al., 2002]. Так вазоконстрикторний медіатор ендотелін-1, який в здоровій печінці виробляється виключно ендотеліоцитами, а при фіброзі печінки - переважно активованими ЗК, не лише опосередковує скоротливість міофібробластів, але і стимулює синтез ТФР- β -1 [Brunati et al., 2010]. Ушкоджені клітини печінки та активовані ЗК експресують різні компоненти ренін-ангіотензинової системи [Jarvelainen et al., 2009]. Доведено, що АТ II

індукує проліферацію та міграцію ЗК в осередок запалення, секрецію прозапальних, профіброгенних цитокінів та синтез колагену печінковими міофібробластами [Bataller et al., 2000; Jarvelainen et al., 2009; Bataller et al., 2003]. Профіброгенна дія АТ II значною мірою опосередковується через активацію прооксидантного ензиму NADPH оксидази та генерацію реакційно здатних кисневих радикалів.

Відомо, що формування фіброзу печінки асоціюється зі зниженням експресії синтази оксиду азоту та зниженням продукції оксиду азоту ендотелієм [Nieto et al., 2002]. Також продемонстровано, що ендогенний інгібітор синтази оксиду азоту асиметричний диметиларгінін спричиняє активацію ЗК печінки через зростання продукції ТФР- β -1 та реакційних кисневих радикалів. У той же час залишається невідомим, чи причетне до формування фіброзу печінки порушення обміну інших речовин з вазоактивними властивостями - монооксиду карбону, гідроген сульфід, аденозину, ГЦ та ін.

До вагомих профіброгенних факторів відносять стеатоз печінки. Стеатоз є основою неалкогольної жирової хвороби печінки та НАСГ, а останній, як нещодавно було визнано, є однією з основних причин формування ЦП. Ожиріння печінки є також кофактором інших захворювань: ХГ С, алкогольної хвороби печінки, гемохроматозу, токсичних (медикаментозних) уражень. Патогенетичний зв'язок між прогресуванням фіброзу печінки і стеатозом реалізується через продукцію прозапальних медіаторів, адипоцитокінів та формування інсулінорезистентності.

Інсулінорезистентність є типовим біохімічним фенотипом, який асоціюється з ожирінням, метаболічним синдромом та цукровим діабетом 2 типу. В багатьох дослідженнях продемонстрований тісний зв'язок між інсулінорезистентністю та фіброзом печінки у хворих на ХГ вірусної етіології та НАСГ [McCarty et al., 2009]. Серед причин формування інсулінорезистентності при захворюваннях печінки розглядають порушення метаболізму ліпідів та вуглеводів за умов стеатозу, зниження кліренсу інсуліну ураженими гепатоцитами, патогенну дію окремих білків вірусу гепатиту С, які спричиняють порушення інсулінової сигнальної системи [Alexander et al., 2007]. З іншого боку було показано, що інсулінорезистентність реєструється навіть на початкових стадіях захворювань печінки та є фактором стрімкого фіброзування трансплантованої печінки [Robino et al., 2000]. В окремих роботах було продемонстровано, що високі концентрації інсуліну можуть безпосередньо індукувати печінковий фіброгенез через активацію ЗК печінки, стимулювання синтезу білків ПКМ [Blokina, Fagerstedt, 2003] та формування дисбалансу в системі ММП / ТІМП, що веде до порушення деградації ПКМ.

Іншим механізмом прогресування фіброзу за умов ожиріння та стеатозу печінки є порушення адипокінової регуляції, а саме зростання циркулюючого рівня лептину та зниження рівня адипонектину. З'ясувалось,

що лептин активує ЗК печінки та стимулює продукцію колагену, ТФР-бета-1 та ТІМП-1 печінковими фібробластами, а також інгібує апоптоз ЗК [Novo, Parola, 2008]. Також продемонстровано, що у тварин з нокаутованим геном лептину суттєво зменшується фіброгенна відповідь на дію гепатотоксинів [Nieto et al., 2002]. Слід зазначити, що самі активовані ЗК здатні продукувати лептин, що свідчить про залучення цього адипокіну в процеси аутокринної регуляції фіброгенезу. Адипонектин, який є фізіологічним "антагоністом" лептину, здатний протидіяти формуванню фіброзу печінки через інгібування проліферації ЗК та їх повернення до "спокійного", нефіброгенного фенотипу [Bataller, Brenner, 2005; Acar et al., 2009].

Іntenсивно досліджується роль родини γ -рецепторів, що активуються проліфератором пероксидом, у формуванні стеатозу та фіброзу печінки [Brunati et al., 2010]. Встановлено, що за умов стеатозу та фіброзу кількість цих рецепторів суттєво зменшується, в той час як ліганди γ -рецепторів (тіазолідиндіони) виявляють потужну протизапальну дію, усувають інсулінорезистентність, інгібують фіброгенну трансформацію ЗК, синтез колагену та профіброгенних медіаторів [Nieto et al., 2002].

За умов стеатозу печінки та інсулінорезистентності активується утворення запальних медіаторів, реакційно здатних кисневих метаболітів, продуктів ліпопероксидації, індукторів апоптозу ЗК, а саме ці чинники, як зазначалось раніше, здатні промотувати фіброгенез [Schreuder et al., 2008]. Формування стеатозу печінки приводить до зростання циркулюючого пулу неестерифікованих жирних кислот, які спричиняють як дисфункцію (ліпотоксичність), так і загибель (ліпоапоптоз) гепатоцитів [Brunati et al., 2010]. У той же час не виключено, що фіброгенна дія стеатозу печінки опосередковується і через інші механізми. Нещодавно було показано, що у мишей з дефектом цистатіон- β -синтази, який супроводжується ГГЦ, виникає дисрегуляція генів, залучених в обмін ліпідів в печінці, стеатоз та фіброз печінки [Bolarin, Azinge, 2007].

Особливу увагу привертають дослідження, присвячені вивченню ролі генетичних чинників у прогресуванні фіброзу печінки. Зокрема показана асоціація швидкого прогресування фіброзу печінки з генетичним поліморфізмом по генам гемохроматозу, АТ II та його рецепторів, індукційної синтази оксиду азоту, інгібітора-1 активатора плазміногену, ТФР- β -1, ФНП- α [Acar et al., 2009]. Нещодавно було продемонстровано, що поліморфізм С677Т по гену метилентетрагідролатредуктази супряжений з промотуванням фіброзу печінки у хворих на хронічний гепатит С [Robino et al., 2000]. Оскільки ця мутація супроводжується розвитком виразної ГГЦ, то не виключено, що надлишок ГЦ є ще одним чинником прогресування фіброзу.

Підходи до прогнозування перебігу ХГС, що існують на теперішній час, ґрунтуються перш за все на аналізі клінічної картини захворювання, даних лабораторних,

інструментальних досліджень та результатах біопсії печінки з подальшим морфологічним дослідженням біоптатів. Різноманіття темпів прогресування HCV-інфекції в теперішній час пов'язують з впливом на його перебіг комплексу різноманітних факторів, серед котрих виділяють фактори вірусу, хазяїна та цілий ряд кофакторів [Schuppan et al., 2001].

Вплив таких факторів вірусу, як різні генотипи, кількість інфікованого матеріалу та кофакторів (вживання алкоголю, коінфікування іншими вірусами, цукровий діабет, стеатоз печінки) доказаний чисельними дослідженнями [McCrudden, Iredale, 2000]. Результати низки досліджень, в тому числі із застосуванням багатофакторного аналізу, показали, що вживання етанолу >50 г/день є основним та незалежним фактором, індукуючим не тільки швидке прогресування ХГС до ЦП, але і розвиток ГЦК у хворих молодших за 50 років [Naman et al., 2006]. Помірні дози алкоголю також можуть впливати на прогресування фіброзу печінки при хронічній HCV-інфекції, але тільки за наявності стеатозу. В проспективному дослідженні, що було проведено у Франції, саме вживання помірних доз алкоголю (31-50 г у чоловіків та 21-50 г у жінок) збільшував індекс гістологічної активності та індекс фіброзу за наявності стеатозу [Parola, Pinzani, 2009].

В останні роки серед факторів прогресування ХГС почали виділяти стеатоз печінки. Актуальність вивчення стеатозу печінки обумовлена високою частотою її знаходження при ХГС. Так, головним чином, крупно-крапельну жирову дистрофію гепатоцитів виявляють в середньому в 50% (від 30% до 80%) випадків хронічної HCV-інфекції [McCrudden, Iredale, 2000]. Вважають, що "вірусний" стеатоз печінки при ХГС обумовлений прямою цитопатичною дією вірусу, при цьому основна роль відводиться core-білку HCV, котрий порушує метаболізм та транспорт ліпідів в гепатоциті [Novo, Parola, 2008]. Механізми, що є в основі прозапальної та профібриногенної ролі стеатозу печінки, залишаються до кінця не вивченими. Вважають, що при жировій дистрофії печінки гепатоцити стають більш чутливими до пошкоджуючої дії різних прозапальних факторів (цитокинів) та вільних радикалів, що в великій кількості утворюються в печінці у відповідь на інфікування HCV. Саме окисляючий стрес та перебісне окислення ліпідів, що спостерігається при стеатозі печінки, сприяють розвитку фіброзу печінки [Gressner et al., 2007].

Важливою патогенетичною ланкою стеатозу печінки є синдром перевантаження залізом, що є типовим проявом ХГС. Дійсно, відносно специфічною особливістю ХГС є підвищення сироваткових маркерів насичення залізом та накопичення цього мікроелементу в тканині печінки. Так, біохімічні показники перевантаження залізом виявлялися у 20-40% хворих на ХГС, та дещо рідше, у 10-30% хворих, депозити заліза спостерігаються при морфологічному дослідженні тканини печінки [Brunati et al., 2010]. Низка досліджень свідчить про

те, що хворі з 1 генотипом вірусу мають достовірно більш високий рівень концентрації заліза в тканині печінки, ніж особи з 2 генотипом, в той час як при 3 генотипі спостерігається погана кореляція між сироватковими показниками обміну заліза та його рівнем в печінці.

Більша частина вітчизняних та закордонних джерел вказує на перевантаження залізом як на важливий фактор прогресування ХГС [Blokina, Fagerstedt, 2003].

Серед таких факторів організму особливе місце належить наявності у хворого на ХГС гетерогенності за геном гемохроматозу (HFE) та пов'язане з цим перевантаження залізом. Спадковий гемохроматоз - порушення метаболізму заліза, що відбувається внаслідок порушення молекулярних механізмів, регулюючих поглинання заліза та призводить до прогресуючого збільшення загального заліза організму і кінцевому пошкодженню печінки.

Отримані на сьогоднішній час дані дозволяють розглядати гемосидероз печінки не тільки в якості морфологічного маркера перевантаження печінки залізом. Наявність гемосидерозу при ХГС асоціюється з більш тривалим перебігом захворювання, підвищеною ступеню фіброзу печінки та активності процесу. Крім того цей феномен дозволяє прогнозувати низьку ефективність застосування комбінованої противірусної терапії [Nemmann et al., 2007].

Більшістю дослідників встановлено відсутність значної кореляції між морфологічними і лабораторними показниками при HCV-інфекції [Pradhan, Girish, 2006]. Більше того, нерідко в біоптатах печінки реєструються виражені гістологічні зміни (аж до цирозу) без симптомів цитолізу гепатоцитів. За літературними даними кожен 6 хворий хронічним гепатитом С із стійко нормальним рівнем АлАТ має виражений фіброз печінки, який діагностується тільки при морфологічному дослідженні та свідчить про прогресування інфекційного процесу [McCrudden, Iredale, 2000]. Однак, існує думка, і про наявність взаємозв'язку між вираженістю цитолізу в печінці та ступенем активності запального процесу [Alexander et al., 2007].

За даними Al-Mahtab M. та співавтори частота виявлення помірної та високої активності запалення при біопсії є практично однаковою у хворих на ХВГ з нормальними, високими та підвищеними рівнями трансаміназ. Наявність слабого кореляційного зв'язку між ІГА та активністю АЛТ сироватки крові у хворих на ХВГ продемонстрована і в інших дослідженнях [Friedman 2003; Inagaki, Okazaki, 2007].

У кількох роботах було показано, що експресія ІЛ-6 та ФНП-альфа в печінці хворих на ХВГ зростає, а сироваткові рівні цих медіаторів вірогідно корелюють з важкістю печінкового запалення при біопсії у хворих на ХВГ В [Friedman 2003; Gentilinet al., 2000].

У той же час клінічне застосування прозапальних цитокинів у якості маркерів активності запального процесу сьогодні є обмеженим, оскільки референтні ве-

личини цих показників залишають не уніфікованими [Myers et al., 2008; Bataller et al., 2000].

Дослідження показали, що частота виявлення значних гістологічних змін у хворих на ХВГ В з низьким вірусним навантаженням і підвищеними рівнями трансаміназ складає 62% і є вищою від такої у пацієнтів з високим вірусним навантаженням, однак постійно нормальними рівнями АЛТ та АСТ сироватки. крові [Bechtel et al., 2010].

У роботі E. Molina-Perez та співавтори продемонстровано, що у хворих на ХВГ В з помірним або значним цитолітичним синдромом істотні гістологічні зміни виявили з практично однаковою частотою у осіб з високим і низьким вірусним навантаженням, що складало 48,7% та 39,6% відповідно [Bataller et al., 2000].

Такі закономірності частково можуть бути пов'язані з тим, що інтенсивність віремії при хронічній HBV-інфекції постійно коливається під впливом імунних факторів макроорганізму [Novo et al., 2009]. ХВГ С, як відомо, характеризується стійкішим рівнем віремії. J.R.Ticehurst та співавтори продемонстрували, що зро-

стання базального (до початку лікування) вірусного навантаження асоціюється з деяким збільшенням ІГА та ІФ при біопсії [Parola, Pinzani, 2009].

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Чітких критеріїв щодо інгібування печінкового фіброгенезу досі не знайдено, вони потребують подальшого вивчення та проведення клінічних досліджень.

2. На сьогоднішній день розповсюдженість різноманітних методів оцінки печінкового фіброзу не дозволяє виділити основні з них, та повноцінно впровадити їх в клінічну практику.

Пошук інвазивних і неінвазивних методів оцінки активності печінкового запалення та стадії фіброзу, створення нових підходів до аналізу біоптатів та визначення основних механізмів прогресії хронічних гепатитів дозволить в майбутньому оптимізувати існуючі підходи до прогнозування перебігу захворювання.

Список літератури

- Arthur M.J. Fibrogenesis II. Metalloproteinases and their inhibitors in liver fibrosis /M.J.Arthur //Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. - 2000. - Vol.279(2). - P. G 245 - G 249.
- Bataller R. Angiotensin II induces contraction and proliferation of human hepatic stellate cells /R.Bataller, P.Gines, J.M.Nicolas [et al.] //Gastroenterology. - 2000. - Vol.118 (6). - P. 1149-1156.
- Bataller R. Liver fibrosis /R.Bataller, D.A.Brenner //J. Clin. Invest. - 2005. - №115(2). - P. 209-218.
- Blokhina O.V. Antioxidants, oxidative damage and oxygen deprivation stress: a review /O.V.Blokhina, K.V.Fagerstedt //Ann. Bot.(Lond). - 2003. - Vol.91. - P. 179-194.
- Bolarin D.M. Biochemical markers, extracellular components in liver fibrosis and cirrhosis /D.M.Bolarin, E.C.Azinge //Nig. Q. J. Hosp. Med. - 2007. - Vol.17(1). - P. 42-52.
- Brunati A.M. Thiol redox systems and protein kinases in hepatic stellate cell regulatory processes /A.M.Brunati, M.A.Pagano, A.Bindoli [et al.] //Free Radic. Res. - 2010. - Vol.44(4). - P. 363-378.
- Effect of iron depletion on serum markers of fibrogenesis, oxidative stress and serum liver enzymes in chronic hepatitis C: results of a pilot study /J.Alexander, B.Y.Tung, A.Croghan [et al.] //Liver Int. - 2007. - Vol.27(2). - P. 268-273.
- Expression of MMPs and TIMPs in liver fibrosis - a systematic review with special emphasis on anti-fibrotic strategies /S.Hemmann, J.Graf, M.Roderfeld [et al.] //J Hepatol. - 2007. - Vol.46(5). - P. 955-975.
- Expression of the hepatic endothelin system in human cirrhotic livers /Y.Ikura, M.Ohsawa, T.Naruko [et al.] //J. Pathol. - 2004. - Vol.204 (3). - P. 304-310.
- Expression of thioredoxin and thioredoxin-binding protein-2 in the liver of patients with chronic hepatitis C as a predictor of response to interferon therapy /K.Hamano, Y.Seo, H.Kato [et al.] //Int. J. Mol. Med. - 2006. - Vol.17(6). - P. 989-995.
- Extracellular matrix molecules: potential targets in pharmacotherapy /H.Jarvelainen, A.Sainio, M.Koulu [et al.] //Pharmacol Rev. - 2009. - Vol.61(2). - P. 198-223.
- Friedman S.L.Liver fibrosis - from bench to bedside /S.L.Friedman //J. Hepatol. - 2003.- Vol.38, Suppl 1. - P. S 38-S 53.
- Ghiassi-Nejad Z.Advances in Anti-fibrotic Therapy /Z.Ghiassi-Nejad, S.L.Friedman //Expert Rev Gastroenterol Hepatol. - 2008. - Vol.2(6). - P. 803-816.
- Gressner O.A. Evolving concepts of liver fibrogenesis provide new diagnostic and therapeutic options /O.A.Gressner, R.Weiskirchen, A.M.Gressner //ComP. Hepatol. - 2007. - №6. - P. 7-21.
- Hepatic myofibroblasts: a heterogeneous population of multifunctional cells in liver fibrogenesis /E.Novo, L.V.di Bonzo, S.Cannito [et al.] //Int. J. Biochem. Cell. Biol. - 2009. - Vol.41 (11). - P. 2089-2093.
- Hepatic stellate cells: it's role in normal and pathological conditions /M.Sarem, R.Znaidak, M.Mac?as [et al.] //Gastroenterol Hepatol. - 2006. - Vol.29 (2). - P. 93-101.
- Iimuro Y. Matrix metalloproteinase gene delivery for liver fibrosis /Y.Iimuro, D.A.Brenner //Pharm Res. - 2008. - Vol.25(2). - P. 249-258.
- Inagaki Y.Emerging insights into Transforming growth factor beta Smad signal in hepatic fibrogenesis /Y.Inagaki, I.Okazaki //Gut. - 2007. - Vol.56(2). - P. 284-292.
- Interaction between 4-hydroxy-2,3-alkenals and the platelet-derived growth factor-beta receptor.Reduced tyrosine phosphorylation and downstream signaling in hepatic stellate cells /G.Robino, M.Parola, F.Marra [et al.] //J. Biol. Chem. - 2000. - Vol.275. - P. 40561-40567.
- Investigation of oxidative stress and antioxidant defense in patients with hepatitis B virus infection and the effect of interferon-alpha plus lamivudine combination therapy on oxidative stress /A.Acar, L.Gorenek, A.Aydin [et al.] //Mikrobiyol Bul. - 2009. - Vol.43(3). - P. 411-423.
- Jiao J. Hepatic fibrosis /J. Jiao, S.L.Friedman, C.Aloman //Curr Opin Gastroenterol. - 2009. - Vol.25(3). - P. 223-229.
- Matrix as a modulator of hepatic fibrogenesis /D.Schuppan, M.Ruehl, R.Somasundaram [et al.] //Semin. Liver Dis. - 2001. - Vol.21(3). - P. 351-372.
- McCarty M.F. Genistein and phyco-cyanobilin may prevent hepatic fibrosis by suppressing proliferation and activation of hepatic stellate cells /M.F.McCarty, J.Barroso-Aranda, F.Contreras //Med. Hypotheses. - 2009. - Vol.72 (3). - P. 330-332.
- McCrudden R. Liver fibrosis, the hepatic stellate cell and tissue inhibitors of metalloproteinases /R.McCrudden, J.P.Iredale //Histol.Histopathol. - 2000. - Vol.15(4). - P. 1159-1168.
- Methylation determines fibroblast activation

- and fibrogenesis in the kidney / W.Bechtel, S.McGoohan, E.M.Zeisberg [et al.] //Nat. Med. - 2010. - Vol.16(5). - P. 544-550.
- Myers R.P. Utilization rates, complications and costs of percutaneous liver biopsy: a population-based study including 4275 biopsies /R.P.Myers, A.Fong, A.A.Shaheen //Liver Int. - 2008. - Vol.28 (5). - P. 705-712.
- NADPH oxidase signal transduces angiotensin II in hepatic stellate cells and is critical in hepatic fibrosis /R.Bataller, R.F.Schwabe, Y.H.Choi [et al.] //J. Clin. Invest. - 2003. - Vol.112. - P. 1383-1394.
- Nieto N. Stimulation and proliferation of primary rat hepatic stellate cells by cytochrome P450 2E1-derived reactive oxygen species /N.Nieto, S.L.Friedman, A.I.Cederbaum //Hepatology. - 2002. - Vol.35. - P. 62-73.
- Nonalcoholic fatty liver disease: an overview of current insights in pathogenesis, diagnosis and treatment /Schreuder T.C., Verwer B.J., van Nieuwkerk C.M.[et al.] //World J.Gastroenterol. - 2008. - Vol.14(16). - P. 2474-286.
- Novo E. Redox mechanisms in hepatic chronic wound healing and fibrogenesis /E.Novo, M.Parola //Fibrogenesis Tissue Repair. - 2008. - №1(1). - P. 5.
- Paraoxonase-1 is related to inflammation, fibrosis and PPAR delta in experimental liver disease /J.Marsillach, J.Camps, N.Ferre [et al.] //BMC Gastroenterol. - 2009. - №9. - P. 3.
- Parola M. Hepatic wound repair /M.Parola, M.Pinzi //Fibrogenesis Tissue Repair. - 2009. - Vol.25, №2(1). - P. 4-11.
- Phosphatidylinositol-3 kinase and extracellular signal-regulated kinase mediate the chemotactic and mitogenic effects of insulin-like growth factor-I in human hepatic stellate cells /A.Gentilini, F.Marra, P. Gentilini [et al.] //Hepatology. - 2000. - №32. - P. 227-234.
- Pinzani M. Fibrosis in chronic liver diseases: diagnosis and management / M.Pinzani, K.Rombouts, S.Colagrande //J. Hepatol. - 2005. - №42. - P. S 22-S 36.
- Pradhan S.C. Hepatoprotective herbal drug, silymarin from experimental pharmacology to clinical medicine /S.C.Pradhan, C.Girish //Indian. J. Med. Res. - 2006. - Vol.124(5). - P. 491-504.

Гичка С.Г., Каблукова Е.К., Пентюк Н.А.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ

Резюме. На современном этапе изучения механизмов прогрессирования фиброза и развития цирроза печени, и медиаторы которые опосредствуют может стать основой для патогенетической терапии данной патологии. Скорость прогрессирования эротических изменений в печени стимулирует к поиску факторов, которые способны влиять на печеночный фиброгенез, но до сих пор отсутствуют четкие критерии акселерации и ингибирования печеночного фиброгенеза, что требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: цирроз печени, хронический вирусный гепатит, стеатоз печени, звездчатые клетки печени, факторы печеночного фиброгенеза.

Gichka S.G., Kablukova O.K., Pentuk N.O.

MORPHOLOGICAL AND CLINICAL SIGNS OF PROGRESSION OF CHRONIC VIRAL HEPATITIS

Summary. At the present the mechanisms of progression of fibrosis and cirrhosis, and neurotransmitters that mediate them may be the basis for pathogenetic therapy of this disease. Rate of progression erotic changes in the liver stimulates the search for factors that can affect the liver fibrogenesis, but still no clear criteria for acceleration and inhibition of hepatic fibrogenesis, which requires further study.

Key words: liver cirrhosis, chronic hepatitis, hepatic steatosis, hepatic stellate cells, factors of hepatic fibrogenesis.

Стаття надійшла до редакції 03.12.2012 р.

© Король Т.М.

УДК: 618.3-06:616.152.21:572.7

Король Т.М.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

МОРФОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ (ФПН) ПРИ ДЕЯКИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ У ВАГІТНИХ ЖІНОК

Резюме. Фетоплацентарна недостатність - це синдром, що складається із комплексу порушень трофічної, ендокринної і метаболічної функції плаценти, які призводять до розвитку неспроможності підтримувати адекватний і достатній обмін між організмом матері та плоду. На основі аналізу літературних даних проаналізовано морфогенетичні особливості ФПН при деяких захворюваннях у вагітних жінок.

Ключові слова: фетоплацентарна недостатність (ФПН), вагітність, захворювання, гіпоксія плода, викидні, перинатальні ускладнення, морфологічні критерії.

Вступ

Залітературними даними плацентарна недостатність в структурі ускладнень вагітності складає до 40% [Кулаков и др., 2004; Беспалова и др. 2005]. Частота розвитку даної патології невпинно зростає і нині досягає 60-70%. Особливе значення відіграє порушення формування ворсинчастого дерева в розвитку перинаталь-

ної недостатності, а саме гострої і хронічної гіпоксії і перинатальних ускладнень.

Не дивлячись на очевидне клінічне значення даної патології до теперішнього часу не розроблено ні одного критерію, що дозволяє передбачити порушення ворсинчастого дерева у вагітної жінки в конкретному