

Заключение. Наши исследования показали ,что основными критериями дифференциации являются то ,что для доброкачественных опухолей яичников характерны низкая скорость и высокая резистентность артериального кровотока , а для злокачественных высокая скорость и низкая резистентность.

Выводы. Патогномоничные изменения являлось изменением систо-диастолического соотношения от 2,4 до 3,4; индексная резистентность от 2,4 до 4; пульсовое от 1,75 до 3,5. В то время как нормальные показатели кровотока яичниковой артерии приближены к следующим цифрам: систо-диастолического соотношения 2,5 – 3,5; индексная резистентность 1,5 – 1,7; пульсовое равно 1.

Литература

1. Ultrasonographic Differentiation Between Metastatic and Benign 1 Lymph Nodes in Patients With Papillary Carcinoma / P. W. S. Rosario [et al.]. – J. Ultrasound Med., October 1, 2005; 24(10): 1385 - 1389.
2. Primary Small-Bowel Melanoma: Color Doppler Ultrasonographic, Computed Tomographic, and Radiologic Findings With Pathologic Correlations / L. Tarantino[et al.]. – J. Ultrasound Med. - January 1. – 2007. - 26(1). - P. 121 - 127.

КОНЦЕНТРАЦИИ СУБСТРАТОВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ В ПЛАЗМЕ КРОВИ ПРИ ЛЕКАРСТВЕННОМ ПОРАЖЕНИИ ПЕЧЕНИ АНТИРЕТРОВИРУСНЫМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

***Курбат М.Н., Цыркунов В.М., Гуляй И.Э., Шалесная С.Я.,
Алещик А.Ю.***

Гродненский государственный медицинский университет

В последние годы широко обсуждается роль активных форм кислорода (АФК) и инициируемых ими свободнорадикальных процессов при различных патологических процессах. В нормальных условиях активность этих процессов находится на невысоком уровне, но при ряде ситуаций происходит усиленное образование АФК, под действием которых происходит избыточная и неконтролируемая активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), что в конечном итоге может привести к патологическому состоянию, которое сопровождается дисбалансом ферментативных и неферментативных компонентов системы антиоксидантной защиты.

Процессы ПОЛ в митохондриях, индуцированные низкомолекулярными комплексами железа, вызывают изменения в функционировании митохондриальной цепи переноса электронов и как следствие энергетическую дисфункцию клетки [1].

Длительное протекание ПОЛ при стимуляции железом в митохондриях приводит к образованию так называемых «митохондриальных теней». Такие частицы не имеют соответствующего дыхательного контроля и не способны к эффективному окислительному фосфорилированию.

Свободнорадикальные продукты ПОЛ и карбонильные соединения, например, малоновый диальдегид (МДА), обладают сильным повреждающим действием на митохондриальный геном. С эффектом именно этих соединений связывают нарушения структуры и экспрессии митохондриального генома растений в условиях *in vivo*.

Продукты ПОЛ способны вызывать увеличение неспецифической протонной проводимости внутренней мембраны митохондрий. Их относят к эффективным природным разобщителям. Активация процессов ПОЛ в митохондриях может вызвать нарушение окислительного фосфорилирования, поскольку эффект процесса синтеза АТФ зависит от структурной целостности внутренней мембраны.

Поврежденные митохондрии теряют барьерную функцию и способность накапливать ионы кальция. Ионы Ca^{2+} активируют многие внутриклеточные процессы, например, повышают активность мембранных фосфолипаз. Это приводит к накоплению свободных жирных кислот и лизофосфатидов, нарушающих структурную организацию липидных и белковых комплексов в мембранах, что в свою очередь увеличивает интенсивность ПОЛ. В результате недостатка энергии может наступить гибель клетки.

В биологических мембранах (мембраны эритроцитов, митохондрий, саркоплазматического и эндоплазматического ретикулума, лизосом) вследствие перекисного окисления липидов индуцируется проницаемость для различных ионов, неэлектролитов и макромолекул. Этот эффект потери мембранами барьерных функций лежит в основе патогенеза многих заболеваний. Было установлено, что липидные перекиси, накапливаясь в аномальных количествах, вызывают многочисленные морфологические, физиологические и биохимические изменения.

Известно, что прием антиретровирусных препаратов при терапии ВИЧ-инфекции может привести к токсическому поражению печени, в основе которого лежит нарушение функционирования митохондрий с утечкой электронов из дыхательной цепи, с последующей генерацией цепи ПОЛ [1].

Для доказательства данной теории нами определено содержание первичных (диеновые конъюгаты, ДК) и вторичных (МДА) продуктов ПОЛ у ВИЧ инфицированных пациентов. Объектом исследования были 162 пациента с диагнозом ВИЧ-инфекции, 108 (67%) из которых получали АРТ в соответствии с утвержденными клиническими протоколами. Критерии включения: верификация диагноза ВИЧ-инфекция (ИФА, иммунный блоттинг, ПЦР), наличие иммунологического (CD4) и вирусологического (вирусная нагрузка) мониторинга эффективности АРТ, добровольное с письменным информированным согласием участие пациентов, отсутствие переры-

вов в приеме антиретровирусных лекарственных средств (при их назначении).

Все пациенты с ВИЧ-инфекцией были разделены на 2 группы: 1 группа – находящиеся на АРТ, согласно клиническим протоколам лечения и 2 группа – пациенты с ВИЧ-инфекцией, не получающие АРТ.

Диагностика лекарственного поражения печени (ЛПП) у пациентов проведена в соответствие с международными критериями гепатотоксичности Национального института изучения рака (National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program: Common Toxicity Criteria. Veers. 2.0. 1999) [3].

У пациентов обеих групп общепринятыми методами на автоматическом биохимическом анализаторе в плазме крови определяли уровень общего билирубина, активность аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) и щелочной фосфатазы (ЩФ). При превышении верхней границы нормы хотя бы одного из вышеуказанных показателей, у пациента диагностировали гепатотоксичность.

Уровень ДК определяли по интенсивности поглощения липидным экстрактом монохроматического светового потока в области спектра 232–234 нм, характерного для конъюгированных диеновых структур гидроперекисей липидов. Содержание МДА (ТБК-активных продуктов) в плазме определяли по взаимодействию с 2'-тиобарбитуровой кислотой [4].

У пациентов с развившимся ЛПП, вследствие приема АРТ, концентрация ДК составляла (Медиана [верхний квартиль; нижний квартиль]): 7,84 [4,00;10,16] Ед/л и была существенно выше ($p=0,03$ по U-критерию Манна-Уитни), в сравнении с группой пациентов без критериев нарушения функционирования гепатоцитов и не принимающих терапию по поводу ВИЧ-инфекции, у которых концентрация ДК в плазме крови равнялась 5,12 [3,60;7,84] Ед/л.

Уровень конечных продуктов ПОЛ – МДА статистически не отличался ($p=0,31$ по U-критерию) у пациентов, получающих АРТ и с диагностируемыми клиническими признаками гепатотоксичности и не получающих АРТ, и равен 2,40 [2,12;2,75] и 2,19 [1,97;2,68] мкмоль/л соответственно.

Таким образом, прием антиретровирусных лекарственных средств приводит к активации процессов пероксидации липидов в тканях организма, о чем свидетельствует рост концентрации ДК. Наблюдаемое нами увеличение только первичных продуктов ПОЛ, вероятно подтверждает механизм утечки электронов с внутренней мембраны митохондрий при токсическом воздействии на нее ингибиторов матричных синтезов, которыми являются средства АРТ

ВИЧ-инфекции, вследствие нарушения синтеза компонентов митохондриальных мембран либо их деструкции под влиянием активных форм кислорода.

Резюмируя вышеизложенное, необходимо отметить, что митохондрии обладают исключительной ролью, как в поддержании жизнедеятельности клетки, так и высоким разрушающим потенциалом. Нарушение любой из функций митохондрий – энергетической, апоптотической или активизация продукции ими свободных радикалов может послужить причиной развития функциональных и морфологических нарушений в печени при развитии токсического поражения гепатоцитов при АРТ.

Литература

1. Friedman, J.R. Mitochondrial form and function / J.R.Friedman, J.Nunnari // Nature. – 2014. – Vol. 505. – P. 335–343.
2. Antonello, V.S. HAART and liver: is it safe? / V.S. Antonello // J. Infect. Dev. Ctries. – 2014. – Vol. 8, № 3. – P.1444-1450.
3. Identification of metabolites, clinical chemistry markers and transcripts associated with hepatotoxicity / A. Buness [et al.] // PLoSOne. – 2014. – Vol. 16, N. 9 (5). – e97249.
4. Камышников, В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: в 2 т. / В.С. Камышников. – 2-е изд. – Мн.: Беларусь, 2002. – Т. 1. – 465 с.

ЧАСТОТЫ ВСТРЕЧАЕМОСТИ ГЕНОТИПОВ CYP2C9*2 И CYP2C9*3 И ОТНОШЕНИЕ ШАНСОВ РАЗВИТИЯ ГЕПАТОТОКСИЧНОСТИ У ЛИЦ, ПРИНИМАЮЩИХ АНТИРЕТРОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Курбат М.Н., Цыркунов В.М., Степура Т.Л., Кондратович И.А.¹

Гродненский государственный медицинский университет

¹УЗ «Гродненская областная инфекционная клиническая больница»

Существуют данные, что полиморфизм в гене CYP2C9 оказывает существенное влияние на токсичность терапии и связан с риском развития нежелательных побочных реакций у индивидов в ответ на применение ряда лекарственных средств.

CYP2C9 – изофермент подсемейства цитохромов CYP2C, куда также входят CYP2C8, CYP2C18, CYP2C19. Их относят к микросомальной фракции цитохромов P450. Аминокислотный состав этих ферментов идентичен более чем на 82 %. CYP2C составляет примерно 20 % от общего содержания цитохромов в микросомах печени человека. Изофермент CYP2C9 имеет размер 55,6 кДа и состоит из 490 аминокислотных остатков, вовлечен в биоактивацию таких канцерогенов, как полициклические ароматические гидрокарбонаты и гетероциклические ароматические амины. Ген CYP2C9 локализован на 10-й хромосоме в области 10q24, содержит 9 экзонов и входит в состав кластера CYP2C8 – CYP2C9 – CYP2C19 – CYP2C18 [1].

По сравнению с аллелем «дикого» типа, обозначаемым как CYP2C9*1, варианты CYP2C9*2 и CYP2C9*3 обеспечивают синтез фермента со сниженной метаболизирующей активностью. Поэтому