

# ПРИРОДНО ОЧАГОВЫЕ ТРАНСМИССИВНЫЕ РИККЕТСИОЗЫ НА ЗАПАДЕ УКРАИНЫ

Н.О. Виноград, З.П. Вавилишин, Н.И. Скальская

**Резюме.** Изложены результаты изучения природно-очаговых трансмиссивных риккетсиозов, передающихся клещами, в эндемических западных территориях Украины. При проведении госпитального надзора за больными с лихорадочными состояниями неустановленного генеза обнаружен высокий уровень заболеваемости Ку-лихорадкой ( $30,4 \pm 1,0\%$ ) и пятнистой лихорадкой Скалистых гор ( $12,7 \pm 0,8\%$ ), как в виде моноинфекций, так и сочетанных заражений несколькими возбудителями «клещевых» инфекций.

**Ключевые слова:** трансмиссивные риккетсиозы, передающиеся клещами; пятнистая лихорадка Скалистых гор, Ку-лихорадка.

## NATURALLY FOCI OF TRANSMISSIBLE RICKETTSIOSES ON THE WESTERN OF UKRAINE

N.O. Vynograd, Z.P. Vasylyshyn, N.I. Skal'ska

**Summary.** The results of the study of transmissible tick-borne natural foci rickettsioses on endemic western territories of Ukraine are presented. During the hospital supervision for patients with unknown fever states the high incidence of Rocky mountains hemorrhagic fever ( $12,7 \pm 0,8\%$ ) and Q-fever ( $30,4 \pm 1,0\%$ ) were detected both mono- and mix infections by different tick-borne agents.

**Keywords:** transmissible tick-borne natural foci rickettsioses, Rocky mountains hemorrhagic fever, Q-fever.

УДК 616.36-002-022.7-036.12-092:612.014.462.4:578.891:578.53

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ И ОСОБЕННОСТИ ИОННОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНОТИПА ВИРУСА

С.Н. Граматюк, Ю.А. Мозговая, И.В. Богданова

**Резюме.** Представлено результаты изучения в сравнении состояния ионного обмена у 85 пациентов с хроническим гепатитом С в зависимости от генотипа вируса и 20 условно-здоровых людей. Установлено, что в условиях формирования хронического гепатита С наблюдаются глубокие изменения ионного обмена, что требует необходимости коррекции ионного гомеостаза при проведении патогенетической терапии заболевания. Нормализация ионного гомеостаза может выступать прогностическим критерием эффективности проводимых лечебных мероприятий и выздоровления пациентов.

**Ключевые слова:** хронический гепатит С, генотип вируса, ионный обмен.

Ионы металлов играют важную роль в обмене веществ и энергии, обеспечивая процессы жизнедеятельности организмов. Их содержание внутри- и внеклеточно не является характеристикой постоянной, она динамически

меняется в соответствии с изменением интенсивности метаболизма и функциональной активности тканей [2, 6, 7]. Многочисленные исследования свидетельствуют, что дефицит ионов металлов, а также избыточное поступление определенных ионов в организм, приводит к нарушению обменных процессов и может явиться причиной развития патологических состояний. Вхождение в основные биохимические метаболические системы ферментов, гормонов, витаминов, рецепторов, нуклеиновых кислот, рибосом, хроматинового надмолекулярного комплекса и др. определяет их исключительную роль в обеспечении различных физиологических и биохимических процессов – оплодотворения, митоза, созревания, перехода от пролиферации к состоянию покоя, транспорта аминокислот через мембраны, проведения нервных импульсов и т.д. [4, 7]. Ионы металлов выполняют широкий спектр различных функций в организме – структурную, транспортную, гормональную, энерготрансформирующую, кофакторную, регуляторную, детоксикационную, хемиосмотическую и многие др. [2, 4, 6, 7]. Литературные данные свидетельствуют, что между изменением ионного гомеостаза и процессами роста и деления клеток существует тесная связь. Особая роль в этих превращениях отводится ионам калия, натрия, магния, кальция, меди, цинка, фосфора, железа, которые обеспечивают решающую роль в контроле над процессами дифференцировки и пролиферации клеток, особенно ионам  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$ . Многие авторы в своих научных исследованиях убедительно доказали, что ионы металлов могут определять перестройку клеточного метаболизма свойственно тому или иному периоду митотического цикла, обеспечивать пусковую роль в инициации синтеза ДНК, РНК, белка, изменять активность генов матричных РНК (мРНК), рибосомальных РНК (рРНК), транспортных РНК (тРНК) и векторных РНК (вРНК), при этом они отмечают, что в ядрах активно функционирует система контроля за репликацией и транскрипцией, зависящая от внутриклеточного катионного баланса, который выступает регулятором генной активности и всего митотического цикла [4, 7]. Получены результаты, которые свидетельствуют, что в геноме имеются  $Na^+$  – и  $K^+$  – чувствительные сегменты хромосом, активируемые или репрессируемые при определенных соотношениях этих катионов. Моновалентные катионы оказывают влияние на процессинг и созревание РНК, вносят коррективы в белковый синтез на стадии инициации, элонгации и терминации полипептидных цепей. Большой экспериментальный материал свидетельствует о том, что изменение внутриклеточного гомеостаза и активация потока ионов  $Na^+$  внутрь клеток – необходимое условие перехода от состояния покоя к активной пролиферации [2, 4]. Блокирование входа  $Na^+$  внутрь клеток

блокирует и все ранние изменения в синтезе РНК и белков, сопровождающие вступление клеток в митотический цикл, и не позволяет им начать синтез ДНК. Это означает, что поток ионов  $\text{Na}^+$  внутрь клеток и кратковременное повышение его концентрации играет роль сигнала к началу пролиферации [4, 7]. Исследователи отмечают, что ионы  $\text{Na}^+$ , по-видимому, активируют транскрипцию каких-то «стартовых генов», а соответствующие им белки в свою очередь, активируют другие гены, тем самым определяя всю последовательность дальнейших событий. Они подчеркивают, что соотношение моновалентных катионов или внутриклеточный ионный гомеостаз является инструментом, с помощью которого клетка определяет последовательность включения генов и регулирует прохождение митотического цикла [4].

**Цель работы** – изучение ионного обмена у больных хроническим гепатитом С в зависимости от генотипа вируса и его прогностическое значение.

### Материалы и методы

В исследование было включено 105 пациентов: 85 – с хроническим гепатитом С (ХГС) и 20 – условно-здоровых людей, не предъявлявших жалоб на состояние здоровья (контрольная группа). Возраст обследуемых находился в диапазоне от 40 до 73 лет. Из них у 30 пациентов определили 1b генотип вируса гепатита С, у 22 пациентов – 3a генотип, и 2 генотип был установлен у 9 пациентов.

Обмен ионов металлов у обследуемых пациентов изучали атомно-абсорбционным методом [3], сущность которого основана на определении поглощения света атомами определяемого элемента, находящегося в газообразном состоянии. Испарение анализируемых ионов осуществлялось в пламени газовой горелки. По степени поглощения света с определенной длиной волны, которую поглощает анализируемый элемент, регистрировали наличие и количество ионов металлов [3]. Для проведения анализа образцы проб подвергались предварительному озолению и экстрагированию по Е.А. Лойко [5] и Г.О. Бабенко [3]. Полученный экстракт подавался в прибор и определялось содержание ионов, результаты сравнивались с эталонными образцами. Изучалось содержание калия, натрия, кальция, магния, цинка, меди, железа и фосфора в сыворотке крови у больных с хроническим гепатитом С в зависимости от генотипа вируса, так и у группы условно-здоровых пациентов. Статистическая обработка полученных результатов исследования выполнена с использованием методов вариационной статистики и оценкой достоверности отличий по Стьюденту-Фишеру.

## Результаты исследования и их обсуждение

Изучение обмена ионов металлов в сыворотке крови больных с хроническим гепатитом С обнаружило динамическое изменение их содержания, характеризующееся повышением уровня одних и снижением других микро- и макроэлементов. Так, концентрация ионов  $K^+$  была повышена на 54,3%;  $Mg^{2+}$  – 139,2%;  $Na^+$  – 12,3%,  $Zn^{2+}$  – 15,2%;  $Cu^{2+}$  – 46,7%. Содержание  $Ca^{2+}$  снижалось на 32,3% и  $Fe^{2+}$  на 14,2% (табл. 1). Следует отметить, что повышение уровня ионов металлов в сыворотке крови может быть обусловлено, во-первых, нарушением структурно-функциональной организации соединительной ткани и ее матрикса, цитоплазматических мембран клеток, внутриклеточных органелл, сложных надмолекулярных метаболических комплексов (энергетических и синтетических), рибосом, хроматина, ДНК, РНК, ферментов и др., во-вторых, снижением процессов, связанных с использованием их для синтетических нужд клеточного аппарата [2, 8]. Установленное снижение концентрации ионов кальция при одновременном повышении ионов натрия в сыворотке крови может быть связано с усилением процессов выведения их из организма или повышением необходимости использования для анаболических целей [2, 8]. Учитывая кофакторную, регуляторную и энергетическую функцию ионов  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ , а также установленную динамику их содержания можно предположить, что при данной патологии на первый план будут выступать нарушения окислительно-восстановительных процессов, биоэнергетики и тканевого дыхания, которые обеспечивают переключение при фиброзообразовании, переход ее на анаэробный тип дыхания.

Таблица 1

### Состояние обмена ионов металлов в сыворотке крови больных с хроническим гепатитом С

Показатели	Группы наблюдения, М±m	
	ХГС, n=85	Условно-здоровые, n=20
Калий (ммоль/л)	4,83±0,35 ↑	3,12±0,16
Натрий (ммоль/л)	167,08±6,52 ↑	160,13±8,17
Кальций (ммоль/л)	1,93±0,24*	2,64±0,16
Магний (ммоль/л)	2,26±0,11 ↑	0,98±0,12
Железо (мкмоль/л)	19,09±0,16	22,73±1,84
Цинк (мкмоль/л)	32,04±1,15 ↑	26,25±1,16
Медь (мкмоль/л)	22,42±1,20 ↑	16,75±1,26

Примечание: \* различия достоверные  $P < 0,05$

Исследования обмена ионов металлов в сыворотке крови больных ХГС обнаружили довольно высокие уровни  $K^+$ ,  $Mg^{2+}$  и  $Cu^{2+}$  на фоне снижения  $Ca^{2+}$ , что может иметь важное диагностическое и прогностическое значение при обосновании степени тяжести заболевания, и проведении патогенетической терапии и эффективности проводимых лечебных мероприятий.

Анализ обмена ионов металлов в зависимости от генотипа вируса и группы условно-здоровых пациентов выявил значительные различия между группами. Так, например снижение  $Ca^{2+}$  на 45,2% и  $Fe^{2+}$  – 25,2% и повышение ионов  $Na^+$  на 26,6% у пациентов с генотипом 1b, у пациентов с генотипом 3a мы так же установили снижение  $K^+$  и  $Fe^{2+}$ , однако в менее выраженной степени на 34,12% и 18,66%, соответственно. У пациентов с генотипом вируса 2 мы наблюдали те же изменения, однако увеличение концентрации натрия и магния были более значительными, так  $Mg^{2+}$  увеличился на 135%, а  $Na^+$  на 30,1% (табл. 2). Существенное снижение концентрации ионов  $Ca^{2+}$  и  $Fe^{2+}$  в сыворотке крови пациентов с генотипом 1b может свидетельствовать о том, что в клетках ингибированы восстановительные синтезы, страдают процессы биоэнергетики, нарушена транспортная функция субстратов через плазматическую мембрану и способность клеток доставлять кислород к периферическим органам и тканям, что формирует развитие тромбоцитопении, которая обнаруживается при генотипе 1b более чем у 80% больных. Заслуживают серьезного внимания результаты содержания ионов  $Na^+$  и  $K^+$  в сыворотке крови. Многие авторы убедительно доказали, что при опухолевом росте наблюдается внутриклеточное повышение ионов  $Na^+$  и снижение ионов  $K^+$  [2, 4], при этом даже незначительное увеличение концентрации натрия усиливает синтез ДНК, РНК и белков [4, 7], что может быть причиной более частого развития цирроза у пациентов с 1b генотипом. Наряду с этим было показано, что прямое блокирование  $Na^+$  – каналов во внешних мембранах и прекращение поступления ионов  $Na^+$  в клетки приводит к подавлению процессов инициации синтеза ДНК, РНК и белков [4, 7]. Данные опубликованных к настоящему времени работ однозначно свидетельствует о том, что в хромосомах имеются локусы, активация или репрессия которых происходит при строго определенных соотношениях моновалентных катионов  $Na^+$ ,  $K^+$  и обусловлена изменением этого соотношения в ядрах [1, 4, 7]. Исследования обмена ионов в сыворотке крови и нарушение их соотношения у больных ХГС, особенно  $Na^+$  и  $K^+$ , возможно, являются важным критерием в донозологической диагностике развития цирроза печени и гепатокарциномы, при которых уровень  $Na^+$  повышается более, чем в 3 раза, а ионы  $Ca^{2+}$ ,  $Fe^{2+}$  – снижаются.

## Состояние обмена ионов металлов в сыворотке крови больных с хроническим гепатитом С в зависимости от генотипа вируса

Показатели	Группы наблюдения, M±m			
	Генотип 1b, n=30	Генотип 3a, n=22	Генотип 2, n=9	Условно-здоровые, n=20
Калий (ммоль/л)	4,53±0,21*	4,18±0,31*	4,16±0,26*	3,12±0,16
Натрий (ммоль/л)	169,12±5,32*	175,05±6,34*	208,00±3,12*	160,13±8,17
Кальций (ммоль/л)	1,44±0,27*	1,73±0,14*	1,95±0,24*	2,64±0,16
Магний (ммоль/л)	2,20±0,15*	2,18±0,6*	2,303±0,16*	0,98±0,12
Железо (мкмоль/л)	17,00±0,21*	18,48±0,13*	19,65±0,16*	22,73±1,84
Цинк (мкмоль/л)	30,14±1,05*	28,24±1,0*	36,11±1,2*	26,25±1,16
Медь (мкмоль/л)	22,17±1,12*	20,33±1,6*	18,56±1,08*	16,75±1,26

*Примечание:* \* различия достоверные  $P < 0,05$

Многие исследователи доказали, что ионы таких металлов как  $Ca^{2+}$  и  $Na^{+}$  запускают ранние метаболические сдвиги в клетке, контролируют уровень биосинтеза и активности ферментов, белков, процессы оплодотворения и раннего эмбриогенеза, обеспечивают активный транспорт веществ, тканевое дыхание, сокращение мышечной ткани, участвуют в функционировании свертывающей и антисвертывающей системы крови, выполняют регуляторную, гормональную и структурную функции [4, 7].

### Выводы

Результаты исследования свидетельствуют, что в условиях формирования хронического гепатита С наблюдаются глубокие изменения ионного обмена, которые лежат в основе индукции фиброобразования, ингибирования процессов биоэнергетики и тканевого дыхания, что требует необходимости коррекции ионного гомеостаза при проведении патогенетической терапии. Нормализация ионного гомеостаза может выступать прогностическим критерием эффективности проводимых лечебных мероприятий и выздоровления пациентов.

### Литература

1. Бабенко Г.О. Визначення мікроелементів і металоферментів у клінічних лабораторіях / Г.О. Бабенко. – К. : Здоров'я, 1968. – 136 с.
2. Жуков В.И. Детергенты – модуляторы радиомиметических эффектов / В.И. Жуков, В.В. Мясосдов, Ю.И. Козин и др. – Белгород, 2000. – С. 54–55; С. 113–116.
3. Золотов Ю.А. Концентрирование микроэлементов / Ю.А. Золотов, Н.М. Кузьмин. – К. : Наук. думка, 1984. – 283 с.

4. Кузьмин С.Д. Биохимия митотического цикла опухолевых клеток / С.Д. Кузьмин. – К. : Наук. думка, 1984. – 172 с.
5. Лойко Е.А. Спектрохимическое определение микроэлементов в сыворотке и моче / Е.А. Лойко // Лаб. дело. – 1967. – № 7. – С. 403–406.
6. Мусабаев И.К. Микроэлементы при тифо-паратифозных заболеваниях / И.К. Мусабаев, И.Г. Мухамедова. – Ташкент : Медицина, 1977. – 226 с.
7. Репин В.С. Критические факторы химической регуляции развития / Репин В.С. – М. : Медицина, 1980. – 246 с.
8. Цыганенко А.Я. Структурно-метаболические механизмы формирования атеросклероза / А.Я. Цыганенко, В.И. Жуков, К.М. Сокол и др. – Белгород, 2001. – С. 142–149.

## **ПАТОГЕНЕТИЧНА РОЛЬ І ОСОБЛИВОСТІ ІОННОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С ЗАЛЕЖНО ВІД ГЕНОТИПУ ВІРУСУ**

**С.Н. Граматюк, Ю.А. Мозгова, І.В. Богданова**

**Резюме.** Представлено результати вивчення в порівнянні стану іонного обміну у 85 пацієнтів з хронічним гепатитом С в залежності від генотипу вірусу і 20 умовно-здорових людей. Встановлено, що в умовах формування хронічного гепатиту С спостерігаються глибокі зміни іонного обміну, що вимагає необхідності корекції іонного гомеостазу при проведенні патогенетичної терапії захворювання. Нормалізація іонного гомеостазу може виступати прогностичним критерієм ефективності проведених лікувальних заходів і одужання пацієнтів.

**Ключові слова:** хронічний гепатит С, генотип вірусу, іонний обмін.

## **PATHOGENETIC ROLE AND FEATURES OF ION METABOLISM IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C DEPENDING ON THE GENOTYPE OF VIRUS**

**S.N Gramatyuk, Y.A. Mozgova, I.V. Bogdanova**

**Summary.** The compared results of study of the ion metabolism state in 85 patients with chronic hepatitis C, depending on the genotype of the virus and 20 conditionally healthy people were presented. It was shown that during the formation of chronic hepatitis C took place profound changes in ion homeostasis, that requires correction of ion metabolism during pathogenetic therapy of the disease. Normalization of ion homeostasis may be a predictor of the medical treatment effectiveness and patient recovery.

**Keywords:** chronic hepatitis C, genotype of virus, ion metabolism.