



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 60529

(13) A

(51) 7 A61B10/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ  
НА ВИНАХІДВИДАЄТЬСЯ ПІД  
ВІДПОВІДАЛЬНІСТЬ  
ВЛАСНИКА  
ПАТЕНТУ

(54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ГЕНОМУ ГЕПАТОЦИТІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ГЕПАТИТИ І ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ

1

2

(21) 2002119165

(22) 18 11 2002

(24) 15 10 2003

(46) 15 10 2003, Бюл. № 10, 2003 р.

(72) Ковальчук Лариса Євгенівна, Вірстюк Наталія Григорівна

(73) Ковальчук Лариса Євгенівна, Вірстюк Наталія Григорівна

(57) Спосіб діагностики функціонального стану геному гепатоцитів у хворих на хронічні гепатити і

цироз печінки, який включає цитогенетичне дослідження соматичних клітин з визначенням індексів хроматизації (співвідношення ядер з перевагою еухроматину до ядер з гетерохроматином), ядерцевого, статевого хроматину та кількості патологічно змінених ядер, який відрізняється тим, що визначають цитогенетичні показники власне гепатоцитів

Винахід відноситься до медицини, зокрема до розділу гепатології, а саме до способу діагностики функціонального стану геному гепатоцитів у хворих на хронічні гепатити і цироз печінки

Відомо, що проблема хронічних запальних захворювань печінки на теперішній час є однією з найбільш важливих в сучасній гастроентерології, має загальномедичне і соціальне значення [2, 3, 4, 5, 14]. Спектр цих захворювань печінки дуже широкий – це різні варіанти хронічних гепатитів і, в кінцевому рахунку, нерідко цироз печінки (ЦП). В цілому по Україні за 5 років захворюваність на хронічні гепатити зросла на 76,6%, на цироз печінки (ЦП) – на 75,6%, поширеність хронічних гепатитів за цей період збільшилась в 2,2 рази, ЦП – на 59,6% [9].

Відомо, що клітини печінки під впливом вірусів, етанолу, хімічних, медикаментозних та інших токсичних чинників, аутоімунних реакцій набувають різного ступеню функціональних і структурних змін з наступним розвитком гепатоцелюлярної недостатності [9]. Відомо, що прогресування хронічних гепатитів супроводжується, крім біохімічних та імунологічних порушень, суттєвими цитогенетичними розладами [15, 22]. Описані хромосомні аберації в клітинах кісткового мозку та периферичної крові у хворих на хронічні вірусні гепатити [5, 15]. Проте залишається невивченим функціональний стан геному гепатоцитів при хронічних гепатитах різної етіології. Відомо, що функціональний стан геному клітини визначає її функціонування в цілому [22, 23, 24], що обґрунтовує доцільність його вивчення.

Відомо, що функціональну активність геному

соматичних клітин, зокрема епітеліоцитів слизової оболонки ротової порожнини, матки, шлунку можна оцінити за показниками каріограми інтерфазних ядер [11, 12]. Поеднане визначення чотирьох індексів (хроматизації, ядерцевого, гетеропікнотичної X-хромосоми, патологічно змінених ядер) дає можливість оцінити транскрипційну активність спадкового апарату і загальний метаболізм клітини, виявити порушення ампліфікації генів рибосомної РНК і зниження готовності рибосом до синтезу поліпептидного ланцюга, розбалансування механізмів регуляції як реплікації, так і транскрипції, тобто декомпенсацію дози генів, та патологічні зміни ядер клітини [11].

Недоліком цих методів є те, що не проводилось цитогенетичне дослідження ядер гепатоцитів, що не давало можливості оцінити функціональний стан геному гепатоцитів.

Суть винаходу з метою діагностики функціонального стану геному гепатоцитів у хворих на хронічні гепатити і цироз печінки пропонується проводити цитогенетичне дослідження гепатоцитів з визначенням індексів хроматизації (співвідношення ядер з перевагою еухроматину до ядер з гетерохроматином), ядерцевого, статевого хроматину та патологічне змінених ядер.

В основу винаходу поставлено задачу діагностики функціонального стану геному гепатоцитів у хворих на хронічні гепатити і цироз печінки з метою вибору раціональної терапії і попередження прогресування захворювання.

Об'єкт і методи дослідження

Під спостереженням було 83 хворих, у 43(51,8%) з них захворювання було викликане

(13) A

(11) 60529

(19) UA

HBV- і HCV-інфекцією 21 (25,3%) хворий на хронічний гепатит В(ХГВ), 12(14,5%) - на хронічний гепатит С(ХГС), 10(12,0%) - на ЦП вірусної етіології. Серед обстежених було 28(33,7%) хворих на алкогольну хворобу печінки (АХП) 6(7,2%) - на стеатоз, 12(14,5%) - на алкогольний гепатит АГ, 10(12,0%) - на ЦП і 12(14,5%) - на аутоімунний гепатит (АІГ). Проведені дослідження у 10(48,6%) хворих на ХГВ виявили фазу інтеграції, в 11(51,4%) - фазу реплікації.

Серед обстежених було 52(62,7%) чоловіків і 31(37,3%) жінок. Вік обстежених хворих коливався від 20 до 68 років, середній вік -  $(44,6 \pm 7,9)$  роки. Тривалість захворювання складала в середньому  $(5,3 \pm 2,9)$  років.

Дослідження проводили за розробленою програмою з ретельною оцінкою загальноклінічних, лабораторних показників, результатів інструментальних методів обстеження. В діагностиці хронічних захворювань печінки використовували класифікацію Міжнародної робочої групи і Всесвітнього конгресу гастроентерологів (Лос-Анжелес, 1994) та МКБ-10. Діагноз встановлювали на основі клінічних, ультразвукових (УЗД), біохімічних, імунологічних та гістологічних досліджень [1,2,3,5].

Вираженість синдрому цитолізу печінкових клітин оцінювали за активністю трансамінз АлАТ, АсАТ з визначенням коефіцієнта Де Рітиса ( $\text{АсАТ}/\text{АлАТ}$ ), вмістом білірубіну в крові, синтетичну функцію печінки - за вмістом білка, зокрема альбуміну, протромбіну, фібриногену, активністю холінестерази. Про вираженість мезенхімально-запального синдрому судили за тимоловою пробою, альбуміно-глобуліновим (А/Г) показником, вмістом  $\gamma$ -глобулінів, імуноглобулінів (Ig) A, M, G в крові [5]. Стан переокисного окиснення ліпідів (ПОЛ) оцінювали за вмістом в сироватці крові малонового діальдегіду (МДА) та дієнових кон'югатів (ДК), які визначали спектрофотометричним методом. Розвиток синдрому метаболічної інтоксикації оцінювали за вмістом в сироватці крові середньомолекулярних пептидів (СМП) згідно рекомендацій Л.Л. Громашевської [7], рівень яких визначали за допомогою спектрофотометра за методом Н.І. Габрієлян. Вивчали вміст пептидних (СМП<sub>254</sub>) та нуклеотидних (СМП<sub>280</sub>) залишків в сироватці крові з наступним розрахунком нуклеотидно-пептидного індексу  $\text{СМП}_{280}/\text{СМП}_{254}$ .

Маркери вірусів HBsAg, HBeAg, антиHBeAg, антиHBcAg IgM, антиHCV і антиHDV визначали в сироватці крові за допомогою комерційних наборів Diagnosticum Pasteur (Франція) на апараті фірми Sanofi імуноферментним методом (ELISA), HBV-ДНК та HCV-РНК - методом полімеразної ланцюгової реакції згідно алгоритму діагностики вірусних гепатитів [1].

Для гістологічного і цитогенетичного дослідження були відібрані хворі з характерними клініко-біохімічними проявами вказаних захворювань. Контрольну групу склали 10 хворих, яким проводилась лапароскопія в плановому порядку з приводу жовчокам'яної хвороби при відсутності гістологічних змін в тканині печінки.

Для гістологічного дослідження тканину печінки отримували шляхом пункційної біопсії. Фар-

бування проводили гематоксиліном і еозинном, за Ван-Гізеном та за Малпоре. Крім опядового гістологічного дослідження тканини печінки визначали індекс гістологічної активності (ІГА) за R.G. Knodell і гістологічний індекс склерозу (ІС) за V.J. Desmet [10, 13, 16, 18].

Функціональну активність геному клітин печінки встановлювали за показниками каріограми інтерфазних ядер гепатоцитів. Забарвлення ядер здійснювали за Фольєном в модифікації Л.Є. Ковальчук і співавт. (1994). Комплексний аналіз чотирьох індексів каріограми (хроматизації, ядерцевого, гетеропікнотичної X-хромосоми, патологічно змінених ядер) проводили за методикою Л.Є. Ковальчук [11, 12].

Кількісні показники визначали в 100 інтерфазних ядрах соматичних клітин. Індекс хроматизації (ІХ) вираховували за співвідношенням ядер з перевагою деконденсованого хроматину (еухроматину) до ядер, що містили великі ділянки конденсованого хроматину (гетерохроматину). Ядерцевий або нуклеолярний індекс (ЯІ) визначали співвідношенням ядер, що мали ядерця, до всіх вивчених ядер. Реєстрували клітини з гетеропікнотичною X-хромосомою, тобто такі, що містили статевий хроматин. Вивчали зміни ядер гепатоцитів та вираховували кількість патологічно змінених ядер гепатоцитів (ПЗЯ).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили на IBM PC Pentium-200 з використанням стандартного пакету програм "Statistica 5.1 for Windows" ("Stat Soft", США).

Результати дослідження

Проведений порівняльний аналіз цитогенетичних характеристик гепатоцитів у хворих на хронічні вірусні гепатити дозволив виявити в них зміни всіх компонентів транскрипційно-транспіційного апарату (табл. 1), де \* - достовірність відмінності від контролю ( $p < 0,05$ ), - достовірність відмінності при ХГВ у фазу реплікації та інтеграції ( $p < 0,05$ ), □ - достовірність відмінності між ХГВ ХГС ( $p < 0,05$ ), • - достовірність відмінності від ЦП,  $p < 0,05$ .

У хворих на ХГВ виявлено залежність змін функціонального стану геному гепатоцитів від фази розвитку ХГВ у фазу реплікації клінічно проявлявся активним перебігом захворювання з цитолітичним та мезенхімально-запальним синдромами, що супроводжувалось збільшенням індексу хроматизації на 19,8% ( $p < 0,05$ ) і відображає підвищення транскрипційної активності спадкового апарату. Такий ефект міг бути зумовлений, на нашу думку, активною реплікацією вірусу гепатиту В, інтеграцією його генома в геном гепатоцитів, здатністю HBsAg забезпечувати трансактиваторну функцію для геному пошкоджених клітин [5, 17, 19]. Цим, можливо, і був викликаний ядерний поліморфізм гепатоцитів при ХГВ. Поліморфізм ядер з різноманітними внутрішньоядерними включеннями у хворого на хронічний гепатит В відображено на фіг. 1 при забарвленні гематоксилін-еозинном та збільшенні  $\times 200$ . Проте, ядерцевий індекс у цих хворих був зменшеним на 44,0% ( $p < 0,05$ ), що свідчило про істотне зниження синтезу білка та загального метаболізму клітини. Кількість патологічно змінених ядер

збільшився в 2,8 рази ( $p < 0,05$ ) порівняно з контролем. У хворих на ХГВ при забарвленні ядер гепатоцитів за Фольгеном в модифікації Ковальчук при збільшенні  $\times 900$  спостерігалися переважно вакуолізовані ядра, з глибокими інвагінаціями каріолеми та порушенням цілісності каріолеми (Фіг 2).

Перебіг захворювання у хворих на ХГВ у фазу інтеграції відзначався помірною та незначною клініко-біохімічною активністю. Цитогенетичні показники в них змінювались значно менше, ніж у фазу реплікації. Так, індекс хроматизації достовірно не змінювався, ядерцевий індекс зменшився на 16,4% ( $p < 0,05$ ), а кількість патологічно змінених ядер збільшилася в 1,8 рази ( $p < 0,05$ ) порівняно з контролем.

Показник гетеропікнотичної Х-хромосоми (статевий хроматин) з його регуляторними сайтами ДНК при ХГВ у жінок зменшився на 18,6% ( $p < 0,05$ ) до  $(20,07 \pm 0,55)\%$  порівняно з  $(23,33 \pm 0,67)\%$  в контролі, у чоловіків цей показник збільшився на 28,6% ( $p < 0,05$ ) до  $(7,50 \pm 0,27)\%$  порівняно з  $(5,83 \pm 0,31)\%$  в контролі, що вказувало на декомпенсацію в них дози генів.

Найбільш виражені зміни цитогенетичних показників гепатоцитів відзначалися у хворих на ХГС. На відміну від ХГВ при ХГС виявлено зменшення індексу хроматизації на 16,0% ( $p < 0,05$ ), що вказувало на пригнічення транскрипційної активності спадкового апарату. Зменшення ядерцевого індексу на 50,4% ( $p < 0,05$ ) засвідчувало порушення ампліфікації генів рибосомної РНК і зниження готовності рибосом до синтезу поліпептидного ланцюга під впливом HCV-інфекції. Виражені зміни цитогенетичних показників у хворих на ХГС, можливо, були зумовлені прямою цитопатичною дією вірусу гепатиту С і його здатністю до інгібіції механізмів реплікації ДНК і транскрипції через порушення активності ендонуклеаз [6, 21]. У хворих на ХГС при забарвленні ядер гепатоцитів за Фольгеном в модифікації Ковальчук при збільшенні  $\times 900$  спостерігалися ядра з різноманітними патологічними змінами, серед яких переважали гетеропікнотичні, з відсутністю еухроматину, зі зкупченням гетеро хроматину, порушенням цілісності каріолеми, наявністю грудочок статевих хроматинів (Фіг 3).

Кількість патологічно змінених ядер при ХГС зросла у 3,2 рази ( $p < 0,05$ ) порівняно з контролем. Виявлено розбалансування механізмів регуляції як реплікації, так і транскрипції, що проявлялося зменшенням показника гетеропікнотичної Х-хромосоми (статевий хроматин) у жінок на 25,0% ( $p < 0,05$ ) та збільшенням у чоловіків на 37,2% ( $p < 0,05$ ). Більш виражені зміни геному гепатоцитів при ХГС порівняно з ХГВ можуть бути однією з причин більш частого розвитку в наступному ЦП та ГЦК.

При ЦП вірусної HCV- та HBV-етіології поглиблювалися порушення транскрипційно-трансляційних процесів з боку їх пригнічення. Відмінність цитогенетичних показників гепатоцитів у хворих ЦП вірусного генезу порівняно з хворими на хронічні вірусні гепатити відображено в табл 2 у відсоткових значеннях, де \* - достовірність відмінності від ЦП ( $p < 0,05$ ). Так, індекс хро-

матизації при ЦП зменшувався на 20,9% ( $p < 0,05$ ) порівняно з контролем. Кількість патологічно змінених ядер та величина ядерцевого індексу у хворих на ЦП достовірно відрізнялися від таких у хворих на хронічні гепатити HBV- та HCV-етіології (див табл 1).

У хворих на ЦП показники індексів хроматизації та ядерцевий порівняно з хворими на ХГС змінилися незначно ( $p > 0,05$ ). Поясненням цього, на наш погляд, можуть бути виражені зміни цих показників вже на стадії хронічного гепатиту під впливом HCV-інфекції. Проте, достовірно збільшення кількості патологічно змінених ядер ( $p < 0,05$ ) вказувало на прогресування захворювання при ЦП.

Таким чином, результати цитогенетичних досліджень дозволили виявити порушення регуляторних ланок реалізації спадкового матеріалу у хворих на хронічні вірусні гепатити. При ХГС виявлений комплекс патологічних змін з боку геному гепатоцитів, який можна охарактеризувати як феномен "мовчання генів", коли ініціювалась експресія переважно неспецифічних генів. Регуляторні гени, які визначають належність клітин до даної тканини, очевидно, були репресовані, що зумовило зниження функціональної здатності гепатоцитів. При ХГВ транскрипція відбувалася, проте, матричні РНК руйнувалися, тобто феномен "мовчання генів" опосередковано поширювався на гени, які кодують ці РНК. Цитогенетичні порушення гепатоцитів у хворих на ХГВ були більш виражені у фазу реплікації порівняно з фазою інтеграції. Розвиток ЦП супроводжувався пригніченням функціонального стану геному гепатоцитів із збільшенням патологічно змінених ядер.

У хворих на АХП цитогенетичні показники гепатоцитів були менш змінені порівняно з хворими на ХГВ у фазу реплікації і ХГС. Порушення в генетичному апараті наростали з важкістю і стадією захворювання, що відображено в табл 3, де \* - достовірність відмінності від контролю ( $p < 0,05$ ). Зокрема, у хворих з діагнованим стеатозом печінки відзначалася тенденція до патологічних змін функціонального стану геному гепатоцитів, проте, вони були неістотними ( $p > 0,05$ ).

У хворих на АГ при недостовірних змінах індексу хроматизації ядерцевий індекс, що є показником формування рРНК та рибосом, зменшився на 16,0% ( $p < 0,05$ ). Збільшення індексу статевих хроматинів у чоловіків на 18,9% ( $p < 0,05$ ) до  $(6,41 \pm 0,31)\%$  порівняно з  $(5,83 \pm 0,31)\%$  в контролі засвідчило репресію необхідних генів у клітині в процесі розвитку компенсаторних механізмів при АГ, що супроводжувалося зростанням кількості патологічних ядер на 71,4% ( $p < 0,05$ ). У хворих на АГ при забарвленні ядер гепатоцитів за Фольгеном в модифікації Ковальчук при збільшенні  $\times 900$  відзначалася вакуолізація каріоплазми та редукція ядерців (Фіг 4).

Розвиток ЦП при АХП супроводжувався вираженими змінами всіх цитогенетичних показників. Так, індекс хроматизації зменшився на 14,8% ( $p < 0,05$ ), ядерцевий індекс - на 27,7% ( $p < 0,05$ ) порівняно з контролем, що вказувало на суттєві порушення геному гепатоцитів на

пізній стадії АХП. Індекс статевого хроматину у чоловіків при ЦП збільшився до  $(7,01 \pm 0,27)\%$  ( $p < 0,05$ ) порівняно з  $(5,83 \pm 0,31)\%$  в контролі, що при зменшенні попередніх показників засвідчувало розбалансованість гетеропікнотичної Х-хромосоми. У хворих на ЦП алкогольної етіології кількість патологічно змінених ядер збільшилась в 2,7 рази ( $p < 0,05$ ) порівняно з контролем і в 1,6 рази ( $p < 0,05$ ) порівняно з хворими на АГ.

Таким чином, цитогенетичні дослідження гепатоцитів у хворих на АХП дозволили виявити зміни всіх показників транскрипційно-трансляційного апарату - індексів хроматизації, гетеропікнотичної Х-хромосоми, ядерцевого - в сторону їх пригнічення із збільшенням кількості патологічно змінених ядер. Порушення функціонального стану геному гепатоцитів наростали із збільшенням стадії АХП - від стеатозу до ЦП. Проте вони були менш вираженими порівняно з ХГВ у фазу реплікації та ХГС.

У хворих на АІГ проведені цитогенетичні дослідження дозволили виявити порушення функціонального стану геному печінкових клітин. Так, індекс хроматизації зменшився до  $(0,69 \pm 0,01)\%$  порівняно з  $(0,81 \pm 0,03)\%$  ( $p < 0,05$ ) в контролі, ядерцевий - зменшився до  $(4,75 \pm 0,04)\%$  порівняно з  $(7,52 \pm 0,22)\%$  ( $p < 0,05$ ) в контролі. Індекс статевого хроматину у жінок зменшився до  $(19,67 \pm 0,51)\%$  ( $p < 0,05$ ) порівняно з  $(23,33 \pm 0,67)\%$  в контролі. Виявлено збільшення кількості патологічно змінених ядер в цій групі хворих в 2,8 рази ( $p < 0,05$ ) до  $(19,92 \pm 0,92)\%$  порівняно з  $(7,01 \pm 0,26)\%$  в контролі. Такі результати засвідчують взаємозв'язок між аутоімунними порушеннями та змінами в геномі гепатоцитів.

Встановлено зв'язок порушень транскрипційно-трансляційного апарату в обстежених хворих з активністю запального процесу в печінковій тканині. Так, виявлені достовірні кореляційні зв'язки всіх цитогенетичних показників з гістологічною активністю за Knodel, тоді як від ступеню фіброзу залежали тільки зміни гетеропікнотичної Х-хромосоми. Порівняльна характеристика достовірних кореляцій між цитогенетичними та гістологічними показниками у хворих на хронічні гепатити представлена в табл. 4. Це підтверджувало провідну роль імунного запалення в порушенні регуляції експресії генів.

Встановлена залежність цитогенетичних змін гепатоцитів у хворих на хронічні гепатити від синдрому метаболічної інтоксикації. Зокрема, величина ядерцевого індексу перебувала в оберненому кореляційному зв'язку із вмістом в сироватці крові СМП<sub>254</sub> ( $r = -0,51$ ,  $p < 0,05$ ) та МДА ( $r = -0,56$ ,  $p < 0,05$ ), кількість патологічно змінених ядер - в прямому кореляційному зв'язку зі вмістом СМП<sub>254</sub> ( $r = +0,61$ ,  $p < 0,05$ ) та МДА ( $r = +0,71$ ,  $p < 0,05$ ). Відомо, що токсична дія СМП та МДА зумовлює порушення структури клітинної та цитоплазматичної мембран, що лежить в основі морфофункціональних змін [7, 8, 13].

Оскільки умовою деспіралізації ДНК є її приєднання до каріолеми [22, 23], порушення цілісності останньої, очевидно, сприяло порушенню регуляції процесів реплікації і транскрипції. Про це свідчив обернений кореляційний зв'язок між

кількістю патологічно змінених ядер та величиною індексу хроматизації  $r = -0,81$  ( $p < 0,05$ ).

Аналіз проведених досліджень дозволив виявити, що порушення регуляторних ланок реалізації спадкового матеріалу у хворих на АІГ та ХГВ у фазу реплікації були зумовлені в основному запальним процесом в печінковій тканині. Цитогенетичні порушення у хворих на ХГС та АХП були більш виражені при прогресуванні фіброзу. Виявлений зв'язок порушень функціонального стану геному гепатоцитів із ступенем метаболічної інтоксикації, пероксидацією ліпідів і аутоімунними реакціями вказує на їх роль в прогресуванні хронічних гепатитів.

**Висновки.** Аналіз результатів цитогенетичних досліджень гепатоцитів у хворих на хронічні гепатити різної етіології і цироз печінки з визначенням індексів хроматизації, ядерцевого, статевого хроматину і кількості патологічно змінених ядер дозволив виявити порушення функціонального стану геному клітин печінки і їх роль в патогенезі захворювань. Отримані результати вказують на діагностичне значення цитогенетичних досліджень гепатоцитів і доцільність їх включення в комплекс діагностичних методик при хронічних гепатитах і цирозі печінки.

#### Література

- 1 Алгоритмы диагностики хронических вирусных гепатитов В и С и лечения больных // Доктор - 2001 - №2 - С 32-34
- 2 Алкогольная болезнь печени // Доктор - 2001 - №2 - С 36-42
- 3 Апросина З.Г. Аутоиммунный гепатит // Рос журн гастроэнтерол, гепатол, колопроктол - 1998 - №5 - С 47-57
- 4 Бабак О.Я. Достижения и перспективы развития современной гастроэнтерологии // Современная гастроэнтерология и гепатология - 2000 - №1 М. С 11-16
- 5 Бабак О.Я. Хронические гепатиты - Киев "Блиц-Информ", 1999 - 207с
- 6 Вирусный гепатит С - проблемы носительства, лечения и профилактики / Чумак А.А., Беляева Н.В., Базики Д.А. и співавт. // Журн АМН України - 2000 - Т 6, №1 - С 65-81
- 7 Громашевская Л.Л. "Средние молекулы" как один из показателей "метаболической интоксикации" в организме // Лаб диагностика - 1997 - №1 - С 11-16
- 8 Губский Ю.И., Левицкий Е.Л. Механизмы перекисного окисления липидов фракций хроматина печени крыс // Биополимеры и клетка, - 1993 - Т 9, №5 - С 34-43
- 9 Гураль А.Л. Гепатит С: проблемы эпидемиологии // Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи возбудителей и их исходы - Киев, 2001 - С 21-24
- 10 Классификация хронического гепатита: диагностика, определение степени тяжести и стадии течения / V Desmet, M Cerber, Hoofnagle et al // Рос журн гастроэнтерол, гепатол, колопроктол - 1995 - №2 - С 38-45
- 11 Ковальчук Л.Є., Случик В.М., Геращенко С.Б. Оцінка генетичного ефекту дії факторів хімічного виробництва // Цитологія і генетика - 1994 - 1994-Т 28, №3 - С 41-46
- 12 Кочера З.Р., Ковальчук Л.Є., Ковальчук

Н В Цито- і ультраструктурні характеристики спадкового апарату дитячого населення окремих регіонів Прикарпаття // Вісник морфологі - 1998 - С 30-31

13 Морфологическая диагностика заболеваний печени / Под ред В В Серова, К Лапиш -М Медицина, 1989 - 128с

14 Нейко Є М, Скробач Н В Гепатити - Івано-Франківськ, 1999 - 124с

15 Пінський Л Л, Фролов В М Взаємозв'язок цитогенетичних та імунологічних показників у хворих на хронічний гепатит В // Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи возбудителей и их исходы - Киев, 2001 - С 135-137

16 Серов В В Морфологическая верификация хронических вирусных и алкогольного гепатитов // Рос журн гастроэнтерол, гепатол, колопроктол - 1998 - №5 - С 26-28

17 Bogdanos D P, Mieli-Vergani G, Vergani D Virus, liver and autoimmunity // Digestive and liver disease - 2000 - Vol 32, №5 - P 440-446

18 Desmet V J Histological classification of chronic hepatitis /Acta Gastro-enterol Belgia - 1997 - Vol 60, №4 - P 259-267

19 Hepatitis B immunopathogenesis / C Ferrari, G Missale, A Penna et al // Liver Cirrhosis and its Development Proceeding of the Falk Symposium №115 - 1999 - P 27-28

20 Liver Cirrhosis and its Development Part II of Basel Liver Week 1999 / Ed By J L Boyer, H E Blum, K P Maier et al - Dordrecht/ Boston / London Klumer academic publication, 2000 - 354p

21 Moradpour D, Blum H E Hepatitis C and G // New trends in hepatology - Moscow, 1996 - P 21-26

22 Weaver R F, Hedrick P W Genetics - London, 1999 - 638p

23 Wolffe A Chromatin Structure and function - Boston, Toronto, 1998 - 349p

24 Wu J, Grunstein M 25 years after the nucleosome model chromatin modifications // Trends Biochem Set - 2000 - Vol 25, №12 - P 619-23

Таблиця 1

Спосіб діагностики функціонального стану геному гепатоцитів у хворих на хронічні гепатити і цироз печінки

Групи хворих	ІХ, %	ЯІ, %	ПЗЯ, %
ХГВ, фаза реплікації, n=12	0,97±0,04 **D*	4,21±0,33***	19,79±0,98***
ХГВ, фаза інтеграції, n=9	0,77±0,03 <sup>B*</sup>	6,29±0,29 <sup>AD*</sup>	12,29±1,04 <sup>AD*</sup>
ХГС, n=12	0,68±0,02*	3,73±0,38*	21,45±0,80**
ЦП вірусної етіології, n=10	0,64±0,01*	3,41±0,23*	25,75±0,83*
Контроль, n=10	0,81±0,03	7,52±0,22	7,01±0,26

Таблиця 2

Спосіб діагностики функціонального стану геному гепатоцитів у хворих на хронічні гепатити і цироз печінки

Групи хворих	ІХ	ЯІ	ПЗЯ
ХГВ, фаза реплікації, n=12	-34,0*	-19,0*	+30,1*
ХГВ, фаза інтеграції, n=9	-16,9*	-45,8*	+109,5*
ХГС, n=12	-5,9	-8,6	+20,0*
Контроль, n=10	-21,0*	- 54,7*	+267,3*

Таблиця 3

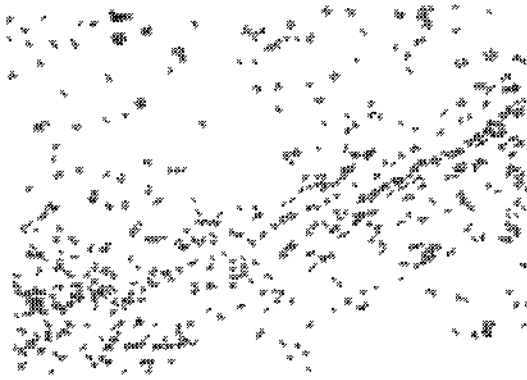
Спосіб діагностики функціонального стану геному гепатоцитів у хворих на хронічні гепатити і цироз печінки

Групи хворих	ІХ	ЯІ	ПЗЯ
АХП, n=28	0,73±0,04*	6,12±0,46*	13,89±0,88*
Стеатоз, n=6	0,78±0,01	6,67±0,33	10,33±0,61
АГ, n=12	0,74±0,03	6,30±0,23*	12,00±0,51*
ЦП, n=10	0,69±0,03*	5,44±0,17*	19,01±0,41*
Контроль, n=10	0,81±0,03	7,52±0,22	7,01±0,26

Таблиця 4

Спосіб діагностики функціонального стану геному гепатоцитів у хворих на хронічні гепатити і цироз печінки

Групи хворих	ХГВ, n=21		ХГС, n=12		АХП, n=28		АГ, n=12	
Показники	ІГА	ПІС	ІГА	ПІС	ІГА	ПІС	ІГА	ПІС
ІХ	+0,65	-	-0,37	-0,59	-0,50	-0,81	-0,48	-
ЯІ	-0,46	-	-0,60	-0,42	-	-0,44	- 0,78	-
ПЗЯ	+0,60	+0,49	+0,68	+0,46	-	+0,75	+0,87	+0,34



Фіг.1



Фіг.2



Фіг.3



Фіг.4