



Л.Р. Боброннікова, Л.В. Журавльова  
Харківський національний медичний університет

# Вплив інфекційного фактора та імунометаболічних порушень на морфофункціональний стан жовчного міхура у хворих з поєднанням хронічного холециститу та гіпертонічної хвороби

## Ключові слова

Слизова оболонка жовчного міхура, ліпопротеїди, холестероз, *Helicobacter pylori*, оксид азоту.

Патогенетична гетерогенність хронічного холециститу (ХХ) та гіпертонічної хвороби (ГХ) спонукає до вивчення морфофункціональних та метаболічних особливостей їхнього перебігу у разі поєднання [5, 6, 10, 12]. Не виключено, що при коморбідному перебігу ХХ та ГХ під впливом імуногенних і прозапальних стимуляторів (ендотоксини, бактерицидні ліпополісахариди,  $\gamma$ -інтерферон, інтерлейкін-1, фактор некрозу пухлин  $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ )) відбувається експресія гена, відповідального за синтез індукованої NO-синтази (iNOS) [3, 5, 8, 11, 15]. Оксид азоту в даному випадку виявляє могутню ушкоджувальну дію на мікроорганізми та інші чужорідні клітини, які проникли в організм, здійснюючи таким чином захисну функцію в організмі. Оксид азоту, що утворюється під дією iNOS, пригнічує активність таких ензимів, як NADH-сукцинатоксидредуктаза; ферменти, що містять Fe-S-білки, взаємодіють із супероксидним аніоном ( $O_2^-$ ), що призводить до утворення високотоксичного пероксинітриду, інактивує РНК-редуктазу, руйнує ДНК, спричиняючи загибель чужорідних клітин [17, 18]. Проте за певних умов iNOS може відігравати провідну роль у патогенезі захворювань, які зумовлені надлишком окису азоту [20, 21]. Порушення кінетики жовчі та специфічні мета-

болічні умови функціонування епітелію слизової оболонки (СО) жовчного міхура (ЖМ) зумовлюють його інфікування *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) [7].

Особливого значення роль оксиду азоту та інфікування *H. pylori* СО ЖМ набуває при поєднанні ХХ та ГХ, коли стан хворого обтяжений кількома патологічними чинниками [1, 2]. Зазначені процеси можуть значно впливати на тяжкість перебігу, прогресування захворювання і частоту ускладнень, що потребує обґрунтованого вибору засобів терапевтичної корекції з урахуванням індивідуальних особливостей формування коморбідних станів.

Мета дослідження — вивчити вплив імунометаболічних порушень та інфікування *H. pylori* слизової оболонки жовчного міхура на механізм прогресування морфофункціональних змін ЖМ у хворих з поєднанням хронічного холециститу та гіпертонічної хвороби.

## Матеріали та методи

У дослідження залучено 80 пацієнтів з поєднаними клінічними варіантами (ПКВ) ХХ і ГХ II стадії. Середній вік хворих становив  $(41,0 \pm 4,6)$  року. Тривалість захворювання на ХХ — від 5 до 10 років, а на ГХ — від 2 до 10 років. У всіх хво-

рих виявлено стадію загострення ХХ. Середній вік хворих становив ( $43,8 \pm 8,6$ ) року. Контрольна група ( $n = 30$ ) була порівнянна за віком і співвідношенням статей з досліджуваною. У 22 хворих за показаннями проведено ендоскопічну холецистектомію.

Стандартне клінічне обстеження включало збір скарг, анамнезу життя і хвороби, об'єктивне обстеження, визначення трофологічного статусу за індексом маси тіла (ІМТ) згідно з рекомендаціями ВООЗ (1998). При встановленні діагнозу ХХ використовували МКХ-Х (1998), уніфіковану клініко-статистичну класифікацію хвороб органів травлення (2004) [6]. Діагноз ГХ встановлювали згідно з класифікацією ВООЗ/МТАГ (1993, 1996), Європейської асоціації кардіологів (2003) та рекомендаціями Української асоціації кардіологів [13].

Стан ліпідного обміну оцінювали за вмістом загальних фосфоліпідів, загального та вільного холестерину (ХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) з використанням наборів реактивів фірми Human (Німеччина). Ультразвукове дослідження (УЗД) гепатобіліарної системи виконано за стандартною методикою [9]. Функціональний стан ЖМ і кінетику жовчовиділення оцінювали за даними багатомоментного дуоденального зондування за В.А. Максимовим (1988) [4].

Гістологічні дослідження СО ЖМ проводили при використанні світлооптичної мікроскопії на препаратах, отриманих під час холецистектомії, виконаної за показаннями. Гістоструктуру СО ЖМ оцінювали на депарафінованих зрізах, які зафарбовували за Маллорі — Слінченком (Р. Ліллі, 1969). Ідентифікацію тучних клітин здійснювали після фарбування зрізів 10,0 % водним розчином толудинового синього (Р. Ліллі, 1969) [1].

Наявність *H. pylori* у СО ЖМ діагностували, визначаючи антитіла до уреазу, СаgА, ВасА, мінорних білків *H. pylori* з використанням імуноблотингу, як антиген застосовували фракції білків токсигенних штамів *H. pylori* [14].

Статистичні розрахунки виконували за допомогою пакета прикладних програм Microsoft Excel, Statistica for Windows.

### Результати та обговорення

Установлено, що поєднання ХХ та ГХ супроводжувалося наявністю у більшості хворих метаболічного синдрому — у 67,3 % пацієнтів мала місце надлишкова маса тіла, зокрема у 56,0 % — ожиріння переважно І ступеня. Очікуваними у хворих з надлишковою масою тіла при ПКВ були порушення ліпідного спектра крові ( $r = 0,57$ ;  $p < 0,05$ ), які характеризувалися зростанням у сироватці крові рівня загального ХС в 1,4 разу ( $p < 0,05$ ) та ТГ — в 2,1 разу ( $p < 0,05$ ). При цьому підвищення їхньої концентрації прямо пропорційно залежало від тривалості ГХ ( $r_{ХУ} = 0,64$ ;  $p < 0,001$ ) та ІМТ ( $r_{ХУ} = 0,57$ ;  $p < 0,05$ ). Також зафіксовано збільшення концентрації ХС ЛПНЩ — в 1,4 разу ( $p < 0,05$ ) при зменшенні рівня ХС ЛПВЩ в 1,6 разу ( $p < 0,05$ ) порівняно з групою контролю (табл. 1).

При оцінці структури ЖМ на макроскопічному рівні під час УЗД у 83,8 % хворих на ПКВ виявлено анатомічні порушення, зокрема деформації ( $p < 0,001$ ), перегини ЖМ, які найчастіше візуалізувалися у шийці ЖМ ( $p < 0,001$ ), у чверті хворих спостерігалися складні деформації внаслідок перипроцесу ( $p < 0,05$ ). Септальні перегородки візуалізувалися у 27,5 % випадків, частота їхнього виявлення зростала вдвічі ( $p < 0,01$ ) та корелювала з частотою загострень ХХ ( $r_{ХУ} = 0,47$ ;  $p < 0,001$ ), що дало змогу вважати наявність деформацій індикатором попередньо перенесеного перихолециститу з утворенням навколоміхурових спайок.

Наявність хронічного запалення у ЖМ підтверджувало потовщення його стінки в 2,1 разу ( $p < 0,01$ ) у 48,8 % хворих з ПКВ та підвищення її акустичної щільності. У порожнині ЖМ майже в усіх пацієнтів з ПКВ спостерігалось підвищення ехогенності жовчі, її акустична неоднорідність, у 40,0 % — виявлено біліарний сладж. Зміни ехоструктури стінки за рахунок холестерозу з

Таблиця 1. Показники ліпідного обміну

Показник	Контрольна група ( $n = 30$ )	Хронічний холецистит у поєднанні з гіпертонічною хворобою ( $n = 80$ )	
		М $\pm$ m	%
ХС, ммоль/л	$5,2 \pm 0,6$	$9,2 \pm 0,7^{**}$	72,5
ТГ, ммоль/л	$0,92 \pm 0,12$	$3,2 \pm 0,6^*$	61,3
$\beta$ -ЛП, ум. од.	$45,0 \pm 2,25$	$71,3 \pm 2,1^*$	57,5
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	$3,1 \pm 0,5$	$6,6 \pm 0,7^*$	65,0
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	$0,92 \pm 0,2$	$0,40 \pm 0,1$	67,5

Примітка. Вірогідність різниці між показниками хворих та групи контролю: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,001$ .

потовщення її до  $(4,6 \pm 0,8)$  мм або поліпоз спостерігали у 36,3 % пацієнтів, що свідчить про роль запалення, яке супроводжується зниженням моторики ЖМ, що сприяє формуванню та підтримці холестерозу [9]. В результаті проведеного багатомоментного дуоденального зондування наявність порушень функції ЖМ підтверджено в усіх пацієнтів з переважанням гіпотонічно-гіпокінетичного типу дисфункції, що характеризувався зниженням холато-холестеринового коефіцієнта (ХХК) у міхуровій порції в 1,6 разу порівняно з контролем ( $6,01 \pm 0,12$  та  $9,05 \pm 0,34$  відповідно;  $p < 0,001$ ) при зростанні рівня ХС у 1,7 разу ( $5,96 \pm 0,22$ ;  $3,42 \pm 0,21$  відповідно;  $p < 0,001$ ) та білка — в 1,3 разу ( $1,00 \pm 0,07$ ).

Гістологічне дослідження стінки ЖМ дало змогу встановити значну варіабельність мікроскопічних змін, найбільш поширеною патологічною ознакою була атрофія СО, яка супроводжувалася зазвичай склерозуванням та облітерацією судин, накопиченням тучних клітин на різних рівнях стінки ЖМ, поряд із запальною поліморфноклітинною інфільтрацією СО та наявністю лімфоїдних фолікулів. При макроскопічній оцінці порожнини ЖМ у всіх пацієнтів виявлено білярний склад з наявністю мікрокристалічного осаду. Дещо рідше спостерігалися явища аденоматозної гіперплазії, яка супроводжувалася псевдопілоризацією СО.

Холестероз на мікроскопічному рівні виявлено у 31,8 % хворих з ПКВ. Він виявлявся скупченням пінистих клітин, які є накопичувачами ліпідів, що свідчить про прямий зв'язок апопротеїнів з ліпідами і пінистими клітинами та підтверджує їхню участь у патогенезі ХХ. Виявлено прямий взаємозв'язок між частотою холестерозу та зростанням вмісту у сироватці крові ХС ( $r_{XY} = 0,34$ ;  $p < 0,05$ ), ТГ ( $r_{XY} = 0,42$ ;  $p < 0,05$ ) та ЛПНЩ ( $r_{XY} = 0,46$ ;  $p < 0,05$ ), що демонструє участь ліпопротеїдів, особливо окиснених форм холестерину, ЛПНЩ і ТГ у механізмі розвитку холестерозу.

Залишається відкритим питання про можливість ініціювання при ХХ розвитку в ЖМ атрофії, аденоматозу, холестерозу *H. pylori*. Виходячи з цього, досліджено вплив Нр як фактора хронізації патологічного процесу у СО ЖМ. Проведені нами дослідження дали змогу виявити у сироватці крові антитіла до Нр у 77,5 % хворих на ПКВ, у 67,4 % випадків представлені токсигеними штамми *H. pylori* (CagA+, VacA+). У стінці ЖМ у 77,3 % випадків виявлено 16s рибосомальну субодиницю *H. pylori* (рис. 1, 2).

Ці дані лише частково збігаються з результатами досліджень Е. Apostolov та співавт. [15], оскільки вони одержані у хворих на калькульозний холецистит. При цьому авторами переконливо доведено, що *H. pylori* є обов'язковим патогенетичним фактором калькульозного холециститу, а вплив його на СО ЖМ здійснюється токсинами CagA та VacA.

При інфікуванні СО ЖМ *H. pylori* структурні зміни характеризувалися переважанням атрофії та аденоматозної гіперплазії, що є прогностично важливим, оскільки така асоціація перебудови СО ЖМ з наявністю *H. pylori* потребує ретельного спостереження за хворими. Це підтверджують і дослідження S.V. Pradhan, S. Dali, які виявили залежність розвитку неопластичних процесів у ЖМ від інфікування її *H. pylori* [15]. Однак кореляційний зв'язок між наявністю *H. pylori* та клініко-морфологічними ознаками ХХ не виявлено, що може бути зумовлено кількома факторами. Одним з них може бути експресія iNOS, що утворюється під впливом *H. pylori*, оскільки саме вона відіграє певну роль у гальмуванні активності бактеріальної інфекції. Другим фактором може бути незначний вміст у жовчі таурохолевої жовчної кислоти, оскільки, як відомо, агресивні властивості *H. pylori* виявляє саме у тауринкон'югованих жовчних кислотах [10]. Третім фактором є те, що *H. pylori* локалізується переважно у зонах епітеліальної гіпертрофії та аденоматозу, які в обстежених пацієнтів виявлялися рідко.

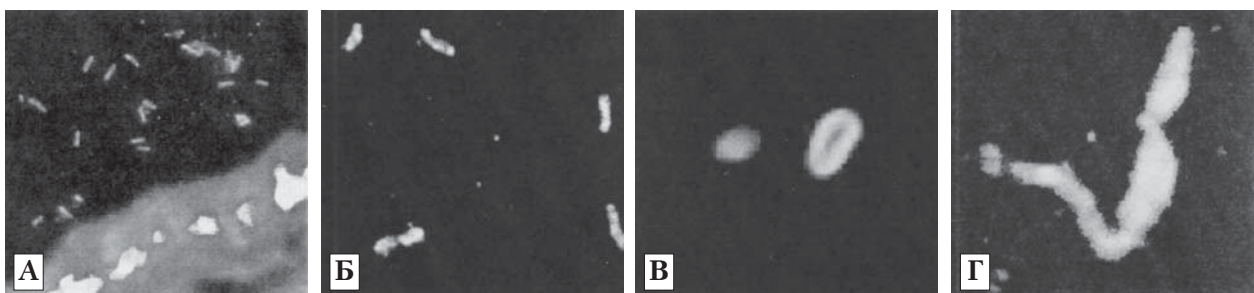


Рис. 1. Бациллярна форма *H. pylori* у слизовій оболонці жовчного міхура з переважним розподілом забарвлення по периферії бактерії при імунофлуоресцентній мікроскопії: А —  $\times 250$ ; Б —  $\times 500$ ; В —  $\times 1250$ ; Г —  $\times 1750$



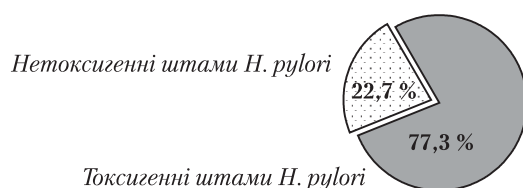
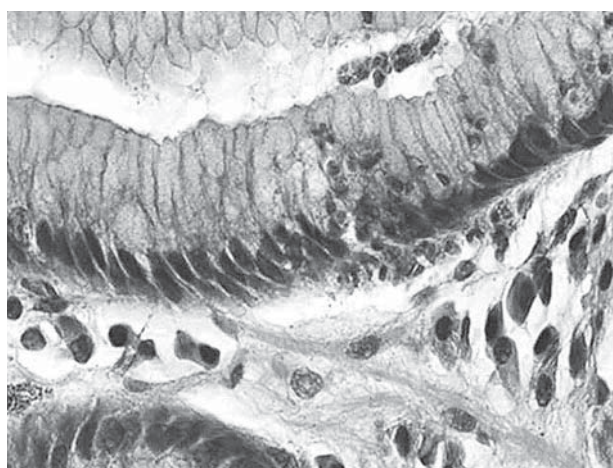


Рис. 2. Частота виявлення *H. pylori* в слизовій оболонці жовчного міхура у хворих з поєднаними клінічними варіантами хронічного холециститу та гіпертонічної хвороби

Токсигенність штамів *H. pylori* при ПКВ пояснюється ацидифікацією жовчі, оскільки відомо, що для реалізації патогенних властивостей *H. pylori* потребує певний рівень рН середовища. Тому проведено імуногістохімічне дослідження для виявлення індукцибельної NO-синтази та NADPH-діафрази. Встановлено експресію іNOS та активність NADPH-діафрази, що свідчить про активну участь NO-синтазної системи в реалізації патоморфологічного процесу у ЖМ. Отримані імуногістохімічні дані підтверджують наявність експресії іNOS в епітелії, гладеньком'язовій тканині судин і м'язовому шарі ЖМ.

Високий рівень експресії ферменту визначено і в клітинах запалення (лейкоцитах, макрофагах, тучних клітинах). Отже, наявність іNOS і NADPH-діафрази в структурі СО ЖМ свідчить про їхню активність у тканинних системах. Встановлений прямий кореляційний зв'язок між експресією іNOS та ІМТ у хворих з ПКВ ( $r_{xy} = 0,55$ ;  $p < 0,05$ ) підтверджує положення про те, що ожиріння є ендogenous чинником ризику розвитку ПКВ, враховуючи, що іNOS активно секретується з жирової тканини, а зв'язок психічної травми, яка передувала загостренню ХХ, та іNOS ( $r_{xy} = 0,43$ ;  $p < 0,05$ ) свідчить про стрес-зумовлену його експресію (рис. 3).

Таким чином, одержані результати дають змогу стверджувати про активну участь NO-синтазної системи в реалізації патоморфозу хроніч-

Психотравма

Надмірна маса тіла

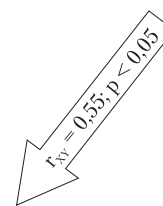
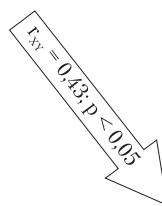


Рис. 3. Вплив факторів ризику на експресію індукцибельної синтази оксиду азоту як фактора патоморфозу хронічного холециститу у хворих з гіпертонічною хворобою

ного холециститу у хворих з ПКВ. Підвищення активності NADPH-діафрази в епітелії, ендотелії, гладеньком'язовій та нервовій тканинах в умовах інфікування СО *H. pylori*, особливо при атрофії, аденоматозній гіперплазії та холестерозі, свідчить про залучення *H. pylori* у місцеві регуляторні механізми, зокрема системи оксиду азоту, внаслідок чого розвивається не тільки запальна реакція, а й порушуються репаративні процеси. При атрофічних станах СО знижується загальний пул оксиду азоту, синтезованого в епітелії, тобто послаблюється абсорбційна, секреторна та антимікробна активність, неспецифічний захист СО [13–15]. Перебіг аденоматозної гіперплазії, навпаки, характеризується підвищеною активністю цих функцій, а при холестерозі ЖМ не виявлено NADPH-діафразної активності в ксантомних клітинах, що свідчить про втрату макрофагами NO-синтазної активності. Відомо, що оксид азоту чинить на орган прямий вплив, формуючи ефект активації гуанілатциклази, що призводить до утворення цГМФ, зниження вмісту кальцію в гладеньком'язових клітинах і релаксації гладеньком'язової тканини [18, 20]. Надмірна продукція оксиду азоту призводить до нітрозильного стресу, який спричиняє інгібування репарації ДНК та окиснювальний стрес, що своєю чергою призводить до активації процесу апоптозу в тканинах органів [11, 13].

Ознаки запалення, встановлені при морфологічному дослідженні, в тому числі активація тучноклітинного апарату стінки ЖМ, підтверджено результатами біохімічних аналізів, зокрема зростанням рівня С-реактивного білка в сироватці крові до 8 нг/л, який вивільнює цитокини [16], та контамінацією СО *H. pylori*, особливо токсигенними штамми *CagA*, *VacA*, що призводить до посилення утворення прозапальних лімфоцитів різних класів. Ураховуючи провідну регуляторну роль цитокинів в індукції iNOS, розвитку запалення у ЖМ та ендотеліальній дисфункції, вивчено їхню клініко-патогенетичну роль у прогресуванні ПКВ.

Дослідження характеру змін показників цитокінового профілю свідчить, що у хворих з ПКВ відбувається активація системи цитокинів порівняно з контрольною групою (табл. 2).

У пацієнтів з ПКВ більш значним було підвищення вмісту ІЛ-1 $\beta$  – в 2,4 разу ( $p < 0,05$ ), ІЛ-6 – в 1,9 разу ( $p < 0,05$ ), ІЛ-4 – в 1,8 разу ( $p < 0,05$ ) порівняно з контролем. При цьому рівень ІЛ-6 корелював зі ступенем лімфоцитозитарної інфільтрації СО ЖМ ( $r_{XY} = 0,51$ ;  $p < 0,05$ ) та експресією iNOS ( $r_{XY} = 0,72$ ;  $p < 0,05$ ), а також з наявністю *H. pylori* у стінці ЖМ ( $r_{XY} = 0,42$ ;  $p < 0,05$ ), що свідчило про реакцію цитокінової ланки на бактеріальну інфекцію. Також відмічено абсолютне підвищення показника ФНП- $\alpha$  до  $62,16 \pm 3,20$  порівняно з контролем ( $40,7 \pm 4,0$ ;  $p < 0,001$ ), що слід вважати детермінантою дестабілізації функціонального стану гепатобіліарної та серцево-судинної систем. Отже, основним фізіологічним наслідком дії цитокинів є активація імунної реакції, підвищення проникності судинної стінки і прискорення міграції ефektorних клітин у вогнище запалення. Саме тому зниження імунної реактивності організму на тлі запального процесу у ЖМ з часом призводить до формування вторинної імунної недостатності та розвитку клінічних еквівалентів імунодефіцитного стану.

## Список літератури

1. Авраменко А.А. Хеликобактериоз / А.А. Авраменко, А.И. Гоженко. — Одесса: Фотосинтетика, 2004. — 326 с.
2. Андерсен Л.П. Новые виды рода *Helicobacter* у человека / Л.П. Андерсен // Рос. журнал гастроэнт., гепатол., колопроктол. — 2003. — Т. 13, № 2. — С. 81–84.
3. Гуревич К.Г. Оксид азота: биосинтез, механизмы действия, функции / К.Г. Гуревич, Н.Л. Шимановский // Вопр. биол., мед. и фармакол. химии. — 2000. — № 4. — С. 16–22.
4. Гусач В.Ю. Результаты багатомоментного фракційного дуоденального зондування у хворих із сполученою патологією серцево-судинної та гепатобіліарної систем / В.Ю. Гусач // Укр. журн. клін. та лаб. мед. — 2008. — Т. 3, № 1. — С. 56–58.
5. Загуровский В.М. Стрессорная реакция — взгляд на проблему / В.М. Загуровский, В.В. Ников // Врач. практ. — 2003. — № 5. — С. 4–8.

Таблиця 2. Цитокіновий профіль обстежених хворих, пг/мл

Показник	Контрольна група (n = 30)	Хронічний холецистит у поєднанні з гіпертонічною хворобою (n = 80)
ІЛ-1 $\beta$	38,2 $\pm$ 5,8	92,2 $\pm$ 9,3**
ІЛ-6	19,0 $\pm$ 1,1	36,1 $\pm$ 6,2*
ІЛ-4	43,2 $\pm$ 2,5	79,1 $\pm$ 2,3**

Примітка. Вірогідність різниці між показниками хворих та контрольною групою: \*  $p < 0,01$ ; \*\*  $p < 0,001$ .

Імунні механізми взаємообтяжливого перебігу пояснюються взаємозв'язками між тривалістю запального процесу в СО ЖМ та активністю ФНП- $\alpha$  ( $r_{XY} = 0,52$ ;  $p < 0,01$ ), зростанням ІЛ-1 $\beta$  ( $r_{XY} = 0,47$ ;  $p < 0,01$ ) та активацією ІЛ-4 і ІЛ-6, що може свідчити про модульовальну роль запального процесу в СО ЖМ у механізмах прогресування ГХ.

## Висновки

Установлено, що у хворих з поєднаними клінічними варіантами ХХ та ГХ прогресування процесів структурної дезорганізації СО ЖМ супроводжується активацією цитокінової ланки регуляції, що індукує експресію індукцибельної NO-синтази. Порушення кінетики жовчовиділення відбувається на тлі метаболічного пошкодження епітелію, гладеньком'язової тканини судин і м'язової оболонки ЖМ, ендотелію та нервової тканини, що опосередковано експресією iNOS унаслідок інфікування ЖМ токсигенними штамми *H. pylori* *CagA*<sup>+</sup>, *VacA*<sup>+</sup> та стимульовального впливу цитокинів.

Інфікування ЖМ *H. pylori* з переважанням токсигенних штамів (*CagA*<sup>+</sup>, *VacA*<sup>+</sup>) у більшості випадків супроводжується атрофією слизової оболонки ЖМ та холестерозом, що може впливати на перебіг ПКВ захворювання та потребує корекції терапії.

6. Залесский В.Н. Методы визуализации апоптоза / В.Н. Залесский, А.А. Фильченко, О.Б. Дынник // Журн. АМН України. — 2004. — № 10. — С. 326–338.
7. Кириллов В.А. Факторы персистенции *Helicobacter pylori* / В.А. Кириллов, О.Б. Дронова, О.В. Бухарин // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунол. — 2003. — № 4. — С. 8–11.
8. Ковалёва О.Н. Состояние системы оксида азота при формировании гипертензивного сердца / О.Н. Ковалёва, О.А. Нижегородцева // Укр. радіол. журн. — 2004. — № 3. — С. 71–75.
9. Лемешко З.А. Стандартные протоколы ультразвукового исследования желчного пузыря и внепеченочных желчных протоков / З.А. Лемешко, Э.Я. Дубов, В.В. Митков и др. // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2001. — № 2. — С. 88–90.
10. Манухина Е.Б. Роль оксида азота в сердечно-сосудистой патологии: взгляд патофизиолога / Е.Б. Манухина, И.Ю. Малышев // Рос. кардиол. журн. — 2000. — № 5. — С. 55–63.

11. Покровський В.І. Оксид азоту, його фізіологічні і патофізіологічні властивості / В.І. Покровський // Тер. арх.— 2005.— № 1.— С. 82—87.
12. Савельєв В.С. Холестероз желчного пузыря / В.С. Савельєв, В.А. Петухов, Б.В. Болдин.— М., 2002.— 175 с.
13. Свищенко Є.П. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії: Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії / Є.П. Свищенко, А.Е. Багрій та ін.— [4-те вид].— К: ННЦ Інститут кардіології України ім. М.Д. Стражеска, 2008.— 53 с.
14. Apostolov E. Helicobacter pylori and other Helicobacter species in gallbladder and liver of patients with chronic cholecystitis detected by immunological and molecular methods / E. Apostolov, W. Abu-Al-Soud, I. Nilsson, et al. // Scand. J. Gastroenterol.— 2005.— Vol. 40.— P. 96—102.
15. Augustyniak R.A. Nitric oxide pathway as new drug targets for refractory hypertension / R.A. Augustyniak, G.D. Thomas, R.G. Victor, W. Zhang // Curr. Pharm. Des.— 2005.— Vol. 11 (25)— P. 3307—3315.
16. Blake G.J. Novel clinical markers of vascular wall inflammation / G.J. Blake, P.M. Ridker // Circ. Res.— 2001.— Vol. 89.— P. 763—771.
17. Caro A.A. Oxidative stress, toxicology and pharmacology of CYP2E1 / A.A. Caro, A.J. Cederbaum // Annu. Rev. Pharmacol. toxicol.— 2004.— Vol. 44, N 1.— P. 27—42.
18. Connelly L. Resistance to endotoxin shock in endothelial nitric-oxide synthase (eNOS) knock-out mice: a proinflammatory role for eNOS-derived NO in vivo / L. Connelly, M. Madhani, A.J. Hobbs // J. Biol. Chem.— 2005.— Vol. 280.— P. 10040—10046.
19. Ikeda M. Nitric oxide synthesis in rat mesangial cell induced by cytokines / M. Ikeda, U. Ikeda, F. Ohkawa // Cytokine.— 2003.— Vol. 6, N 6.— P. 602—607.
20. Moncada S. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology / S. Moncada, R.M. Palmer, E.A. Higgs // Pharmacol Rev.— 2001.— Vol. 43, N 2.— P. 109—142.
21. Roberts C.K. Oxidative stress and dysregulation of NAD (P)H oxidases and antioxidant enzymes / C.K. Roberts // Metabolism.— 2006.— Vol. 55.— P. 928—934.
22. Umans J.G. Nitric oxide in the regulation of blood flow and arterial pressure / J.G. Umans, R. Levi // Ann. Rev. Physiol.— 2002.— Vol. 57.— P. 771—790.

Л.Р. Бобронникова, Л.В. Журавлёва

## Влияние инфекционного фактора и иммунометаболических нарушений на морфофункциональное состояние желчного пузыря у больных с сочетанием хронического холецистита и гипертонической болезни

Установлено, что морфофункциональное состояние желчевыводящей системы является фактором, который влияет на течение гипертонической болезни и хронического холецистита. Нарушение кинетики желчеотделения происходит на фоне метаболических повреждений (экспрессия iNOS) гладкомышечной ткани сосудов и мышечной оболочки желчного пузыря с высоким уровнем экспрессии фермента, что подтверждено высоким уровнем активности NADPH-диафоразы в эпителии и нервной ткани вследствие инфицирования штаммами *Helicobacter pylori* и стимулирующего влияния цитокинов.

L.R. Bobronnikova, L.V. Zhyravlova

## The influence of infectious factors and immune metabolic violations on morpho-functional condition of gall-bladder in patients with combined chronic cholecystitis and hypertension

It has been established, that the morpho-functional state of the biliary excretion system is the determining factor which influence on the course of chronic cholecystitis and hypertension. The violations of kinetics of bile secretion takes place against the background of metabolic disorders (expression of iNOS) of the smooth-muscular tissue and muscular coat of gall-bladder with the high level of expression of enzyme, that is confirmed by the high level of activity of NADPH diaphorase in an epithelium nerve tissue in regard of infection by the cultures *Helicobacter pylori* strains and stimulating role of cytokines.

### Контактна інформація

Журавльова Лариса Володимирівна, д. мед. н., доцент, зав. кафедрою  
61022, м. Харків, просп. Леніна, 4, ХНМУ  
Тел. (57) 705-66-59

Стаття надійшла до редакції 18 січня 2011 р.