

EASTERN
UKRAINIAN
MEDICAL
JOURNAL

ISSN-L 2663-5909

7 - 2 (2019)

eumj.med.sumdu.edu.ua



© Sumy State University



*Міністерство освіти і науки України
The Ministry of Education and Science of Ukraine*

Eastern Ukrainian Medical Journal

***Східноукраїнський медичний журнал
Науковий журнал***

Том 7 № 2' 2019

*Заснований у 1994 році
Founded in 1994*

*Суми Сумський державний університет
Sumy Sumy State University*

З 17.11.2018 р. відбулась офіційна зміна назви видання з «Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень» на «Eastern Ukrainian Medical Journal»

Журнал публікує статті, які розглядають актуальні питання клінічних та експериментальних медичних досліджень, випадки з медичної практики та огляд літератури, підготовлені професорсько-викладацьким складом, аспірантами, здобувачами університету та інших ВНЗ, а також вченими та спеціалістами інших наукових установ України та за її межами.

Для викладачів ВНЗ, наукових працівників, аспірантів.

Рекомендовано до друку вченою радою
Сумського державного університету
протокол № 12 від 23.05.2019 р.

Адреса редакційної колегії:

вул. Р.-Корсакова, 2, м. Суми, 40007
Україна

The address of the editorial board:

2 R.-Korsakova St., Sumy, 40007
Ukraine

Tel. (0542) 662-318
e-mail: eumj@med.sumdu.edu.ua
<http://eumj.med.sumdu.edu.ua>

Свідоцтво про реєстрацію
КВ № 19908-9708 ПР від 04.03.2013 р.

Президією ВАК України (наказ № 455
від 15 квітня 2014 р.) журнал зареєстровано
як наукове видання з медичних наук

Сміян О. І. – **головний редактор**, д-р мед. наук, професор, Сумський державний університет, Суми, Україна; e-mail: o.smiyan@med.sumdu.edu.ua

Бергілевич О. М. – **заступник редактора**, д-р вет. наук, доцент, Сумський державний університет, Суми, Україна; e-mail: o.bergylevych@med.sumdu.edu.ua

Васильєва О. Г. – **секретар редакційної колегії**, канд. мед. наук, Сумський державний університет, Суми, Україна; e-mail: ol.vasilyeva@med.sumdu.edu.ua

Атаман О. В., д-р мед. наук, професор, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Винниченко І. О., канд. мед. наук, Сумський обласний клінічний онкологічний диспансер, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Гарбузова В. Ю., д-р біол. наук, професор, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Кириленко С. Д., канд. біол. наук, Державний університет Кампінас, Кафедра структурної та функціональної біології, Кампінас, Бразилія;

Лобода А. М., д-р мед. наук, доцент, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Майданник В. Г., д-р мед. наук, академік НАМН України, Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, Київ, Україна;

Москаленко Р. А., канд. мед. наук, доцент, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Погорєлов М. В., д-р мед. наук, доцент, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Smiyan O. I. - Editor-in-Chief, Doctor of Medical Sciences, Professor, Sumy State University, Sumy, Ukraine; e-mail: o.smiyan@med.sumdu.edu.ua

Berhilevych O. M. - Deputy Editor, Doctor of Veterinary Sciences, Associate Professor, Sumy State University, Sumy, Ukraine; e-mail: o.bergylevych@med.sumdu.edu.ua

Vasilyeva O. G. - Editorial Secretary, PhD, Sumy State University, Sumy, Ukraine; e-mail: ol.vasilyeva@med.sumdu.edu.ua

Ataman O. V., Doctor of Medical Sciences, Professor, Sumy State University, Sumy, Ukraine;

Vynnychenko I. O., PhD, Sumy Regional Clinical Oncology Center, Sumy State University, Sumy, Ukraine;

Harbuzova V. Yu., Doctor of Biological Sciences, Professor, Sumy State University, Sumy, Ukraine;

Kirilenko S. D., PhD, State University of Campinas, Department of Structural and Functional Biology, Campinas, Brazil;

Loboda A. M., Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Sumy State University, Sumy, Ukraine;

Maidannyk V. G., Doctor of Medical Sciences, Academician of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine;

Moskalenko R. A., PhD, Associate Professor, Sumy State University, Sumy, Ukraine;

Pogorielov M. V., Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Sumy State University, Sumy, Ukraine;

Рейлі Гвендолін, кандидат наук, науковий співробітник відділу тканинної інженерії, Шеффілдський Університет, Шеффілд, Великобританія;

Романюк А. М., д-р мед. наук, професор, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Сінгер Б. Б., канд. мед. наук, Інститут анатомії Університету Дуйсбург-Ессена, Німеччина;

Сміянов В. А., д-р мед. наук, доцент, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Средкова М. П., д-р мед. наук, професор, Медичний університет м. Плевен, Плевен, Болгарія;

Суходуб Л. Ф., д-р фізико-математичних наук, професор, чл.-кор. НАН України, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Усоніс В., д-р мед. наук, професор, Вільнюський університет, Вільнюс, Литва;

Фал А. М., д-р мед. наук, професор, Національний інститут Громадського Здоров'я, Варшава, Польща;

Циркунов В. М., д-р мед. наук, професор, Гродненський державний медичний університет, Гродно, Білорусь;

Чемич М. Д., д-р мед. наук, професор, Сумський державний університет, Суми, Україна.

Reilly Gwendolen, PhD., Academic Staff Member at the Department of Tissue Engineering, Sheffield University, Sheffield, UK;

Romaniuk A. M., Doctor of Medical Sciences, Professor, Sumy State University, Sumy, Ukraine;

Singer B. B., PhD, Institute of Anatomy, University of Duisburg-Essen, Germany;

Smiyanov V. A., Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Sumy State University, Sumy, Ukraine;

Sredkova M. P., Doctor of Medical Sciences, Professor, Medical University of Pleven, Pleven, Bulgaria;

Sukhodub L. F., Dr. Sci. in Physics and Mathematics, Professor, Corresponding Member of the National Academy of Sciences of Ukraine, Sumy State University, Sumy, Ukraine;

Usonis V., Dr. med. habil., Professor, Vilnius University, Vilnius, Lithuania;

Fal A. M., Doctor of Medical Sciences, Professor, National Institute of Public Health, Warsaw, Poland

Tsyркunov V. M., Doctor of Medical Sciences, Professor, Grodno State Medical University, Grodno, Belarus;

Chemich M. D., Doctor of Medical Sciences, Professor, Sumy State University, Sumy, Ukraine.

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

LITERATURE REVIEW

А. М. Піддубний, Р. А. Москаленко

A. M. Piddubnyi, R. A. Moskalenko

МОЛЕКУЛЯРНІ ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ
КІСТКОВИХ МЕТАСТАЗІВ РАКУ
ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

96

MOLECULAR ASPECTS OF THE BONE
METASTASES DEVELOPMENT IN
PROSTATE CANCER

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

CLINICAL MEDICINE

О. С. Хухліна, А. А. Антонів,
З. Я. Коцюбійчук, В. С. Гайдичук,
О. В. АндрусакO. S. Khukhlina, A. A. Antoniv,
Z. Ya. Kotsiubiichuk, V. S. Gaidychuk,
O. V. AndrusyakСТУПІНЬ РОЗВИТКУ ТА РОЛЬ
ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У
ВИНИКНЕННІ ТА ПРОГРЕСУВАННІ
НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ
ПЕЧІНКИ ТА ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК У
ПАЦІЄНТІВ З ОЖИРІННЯМ

109

DEVELOPMENT DEGREE AND THE ROLE OF
ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN THE
DEVELOPMENT AND PROGRESSION OF
NON-ALCOHOL FATTY LIVER DISEASE AND
CHRONIC KIDNEY DISEASE IN PATIENTS
WITH OBESITY

А. Б. Сухарєв, Т. В. Копица

A. B. Sukharev, T. V. Kopitsa

СТАН ШИЙКИ МАТКИ ПРИ
НЕУСКЛАДНЕНІЙ БАГАТОПЛІДНІЙ
ВАГІТНОСТІ

116

CONDITION OF THE UTERINE CERVIX
DURING UNCOMPLICATED MULTIPLE
PREGNANCYА. Д. Волкогон, А. А. Рощупкін,
Я. Д. Чумаченко, В. Ю. Гарбузова,
О. В. АтаманA. Volkogon, A. Roshchupkin,
Ya. Chumachenko, V. Harbuzova, A. AtamanЗВ'ЯЗОК ПОЛІМОРФІЗМУ RS3200401 ГЕНУ
MALAT1 З РАКОМ НИРКИ В УКРАЇНСЬКІЙ
ПОПУЛЯЦІЇ

121

ASSOCIATION OF MALAT1 RS3200401 GENE
POLYMORPHISM WITH KIDNEY CANCER IN
UKRAINIAN POPULATION

В. Є. Кондратюк, М. С. Єгорова

V. E. Kondratyuk, M. S. Yehorova

ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРНО-
ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ СЕРЦЯ У
ПАЦІЄНТІВ НА РІЗНИХ СТАДІЯХ
ЦЕРЕБРАЛЬНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗУ.

126

PECULIARITIES OF THE STRUCTURAL AND
FUNCTIONAL STATE OF THE HEART IN
PATIENTS AT DIFFERENT STAGES OF
CEREBRAL ATHEROSCLEROSISН. І. Коваленко, Т. М. Замазій,
І. В. Новікова, Г. П. ТараненкоN. I. Kovalenko, T. M. Zamazii,
I. V. Novikova, G. P. TaranenkoЕКОЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ УМОВНО-
ПАТОГЕННОЇ МІКРОФЛОРИ ПРИ
ПНЕВМОНІЯХ

136

ECOLOGICAL ANALYSIS OF
OPPORTUNISTIC MICROFLORA IN
PNEUMONIA

О. І. Кочержат

O. I. Kocherzhat

ОЦІНКА МАРКЕРІВ ДОКЛІНІЧНОГО
УРАЖЕННЯ ОРГАНІВ-МІШЕНЕЙ У ХВОРИХ
НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ
ПЕЧІНКИ І МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ
ЗАЛЕЖНО ВІД СТУПЕНЯ ОЖИРІННЯ

142

EVALUATION OF MARKERS OF TARGET
ORGANS PRECLINICAL DAMAGE IN
PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC FATTY
LIVER DISEASE COMBINED WITH
METABOLIC SYNDROME DEPENDING ON
THE OBESITY STAGE

В. В. Безугла, Л. М. Гуніна, Ю. Д. Вінничук, В. В. Клапчук		V. V. Bezugla, L. M. Gunina, Yu. D. Vinnichuk, V. V. Klapchuk
ВПЛИВ ПРЕПАРАТУ КАРДОНАТ НА ПОКАЗНИКИ БІОХІМІЧНОГО ТА ГОРМОНАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗУ СПОРТСМЕНІВ З КАРДІОМІОПАТІЄЮ ХРОНІЧНОГО ФІЗИЧНОГО ПЕРЕНАПРУЖЕННЯ	148	INFLUENCE OF CARDONAT ON INDICATORS OF BIOCHEMICAL AND HORMONAL HOMEOSTASIS IN SPORTSMANS WITH CARDIOMYOPATHY AFTER PHYSICAL OVERLOAD
О. В. Русанов, Я. Д. Чумаченко		A. V. Rusanov, Ya. D. Chumachenko
РОЛЬ ГЕНЕТИЧНОГО ПОЛІМОРФІЗМУ VEGFA У РОЗВИТКУ СИНДРОМУ ДІАБЕТИЧНОЇ СТОПИ	159	THE ROLE OF VEGFA GENE POLYMORPHISM IN DIABETIC FOOT SYNDROME DEVELOPMENT
О. О. Потапов, О. П. Кмита, О. О. Циндренко, Н. О. Дмитренко, І. Г. Дудка, А. А. Прокопчук		O. O. Potapov, O. P. Kmyta, O. O. Tsyndrenko, N. O. Dmytrenko, I. G. Dudka, A. A. Prokopchuk
ОСОБЛИВОСТІ ЛОКАЛІЗАЦІЇ ПУХЛИН ГОЛОВНОГО МОЗКУ РІЗНОЇ ГІСТОЛОГІЧНІ СТРУКТУРИ	166	FEATURES OF LOCALIZATION OF BRAIN TUMORS WITH DIFFERENT HISTOLOGICAL STRUCTURE
С. О. Гур'єв, І. Д. Дужий, Ю. В. Шкатула, Ю. О. Бадіон		S. O. Huriev, I. D. Duzhyi, Yu. V. Shkatula, Yu. O. Badion
ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ДОРОЖНЬО-ТРАНСПОРТНОЇ ТРАВМИ СЬОГОДЕННЯ	171	PATHOGENETIC PARTICULARITIES OF THE ROAD TRAFFIC INJURIES OF THE PRESENT

DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2019;7\(2\):96-108](https://doi.org/10.21272/eumj.2019;7(2):96-108)

Abstract

УДК 616.65-008.857:616.71]-006.6-033.2

A. M. Piddubnyi,
R. A. Moskalenko,

Sumy State University, 2
Rym'skogo-Korsakova st., Sumy,
Ukraine, 40007

MOLECULAR ASPECTS OF THE BONE METASTASES
DEVELOPMENT IN PROSTATE CANCER

This review is devoted to the topical issue of modern medicine – the molecular mechanisms and factors for the development of bone metastases of malignant tumors, in particular prostate cancer. The recent publication on the formation and progression of prostate cancer bone metastases were analyzed in this study.

The expression of some molecular markers in tumor and metastatic tissue and their role in tumor progression were also analyzed in this study. A common concept for the development of specific metastases is a *seed and soil* theory. According to this concept, circulating cancer cells recognize some organs as the optimal microenvironment for their development. However, the molecular mechanisms of this phenomenon remain unknown.

Molecular and genetic features of the androgen receptors expression in the tumor and their role in metastatic tissue were summarized and compared in this study. We also demonstrated the effect of these receptors on the development of osteoblastic metastases and castration-resistant prostate cancer. Authors analyzed and summarized data about the role of p53 protein, Bax and activated caspase 3 in apoptosis, mechanisms of neoangiogenesis and remodeling of tumor connective tissue with matrix metalloproteinase 1, the presence of collagen type I and osteonectin in neoplastic tissues and the role of inflammation in metastasis development. Functions of heat shock proteins with molecular masses of 70 and 90 kDa and their role in tumor and metastatic tissue were also analyzed. Thus, the study complements and summarizes the data on the development of bone metastases of prostate cancer. The study analyzed the molecular characteristics of prostate cancer during its metastatic spread.

Keywords: prostate cancer, bone metastases, immunophenotype, androgen receptors, neoangiogenesis, heat shock proteins, matrix metalloproteinase 1, inflammation, osteoblastic markers, apoptosis.

Corresponding author: r.moskalenko@med.sumdu.edu.ua

Резюме

A. M. Піддубний,
Р. А. Москаленко,

Сумський державний університет,
вул. Римського-Корсакова,
2, м. Суми, Україна, 40007

МОЛЕКУЛЯРНІ ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ КІСТКОВИХ
МЕТАСТАЗІВ РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

Представлена робота присвячена актуальному питанню сучасної медицини – молекулярним механізмам та факторам розвитку кісткових метастазів злоякісних пухлин, зокрема раку передміхурової залози. У ході дослідження були проаналізовані положення літературних джерел останніх років щодо процесів формування кісткових метастазів раку передміхурової залози та експресії окремих марке-

рів у її тканині. Зокрема було всебічно розглянуто класичну концепцію *seed and soil*, котра описує феномен тропності циркулюючих метастатичних клітин до певного мікрооточення та викликає розвиток специфічних за локалізацією метастазів.

Були узагальнені та порівняні погляди на молекулярно-генетичні основи впливу експресії андрогенових рецепторів неопластичних клітин на розвиток саме остеобластичного типу метастазів, причини та молекулярні механізми розвитку кастраційно-резистентного раку передміхурової залози. Автори розглянули та узагальнили теоретичні знання, що описують участь білків p53, Вах та активованої каспази 3 в апоптозі, процеси неоангіогенезу та ремоделювання сполучнотканинного компоненту пухлин із залученням матриксної металопротеїнази 1, особливості присутності колагену 1 типу та іншого остеобластичного маркера остеонектину в неопластичній тканині та роль запалення у процесах метастазування. Також було висвітлено функції білків теплового шоку із молекулярними масами 70 та 90 кДа та їх роль у пухлинній та метастатичній тканині.

Таким чином проведене дослідження доповнює та узагальнює дані, що стосуються процесів розвитку кісткових метастазів раку передміхурової залози. У ході дослідження було всебічно проаналізовано молекулярно-генетичні особливості раку передміхурової залози за його метастатичного поширення.

Ключові слова: рак передміхурової залози, кісткові метастази, імунотип, рецептори до андрогенів, неоангіогенез, білки теплового шоку, матриксна металопротеїназа 1, запалення, остеобластичні маркери, апоптоз.

Автор, відповідальний за листування: r.moskalenko@med.sumdu.edu.ua

Вступ

Peculiarities of prostate cancer bone metastases

Prostate cancer (PC), as well as breast cancer, is characterized by pronounced osteotropism regarding metastases. It is known that approximately 80% of metastases to the organs of the locomotor apparatus occur due to these pathologies [1], while malignant tumors of other localizations do not have such tropism [2; 3]. The first person, who tried to explain this phenomenon, was the English surgeon Stephen Paget, who believed that tumor cells are able to "colonize" only those organs, which have a favorable microenvironment for neoplastic cells. This theory is still relevant for tumors that form distant metastases [4].

In 1928, James Ewing suggested that the morphological characteristics of blood and lymphatic vessels have a decisive influence on the peculiarities of tumor metastasis [4].

It is now believed that such characteristics of the red bone marrow as high degree of vascularization, presence of a significant number of biochemical factors (cell adhesion molecules, cytokines and chemokines) in conjunction with physical factors (low pH, hypoxia, high calcium content in the extracellular matrix) contribute to the colonization, survival and growth of tumor cells in bone tissue [5; 6].

The vast majority of prostate cancer bone metastases are sclerotic, whereas for other malignancies (breast cancer, kidney and lung cancer) metastases are predominantly osteolytic in nature [7; 8]. Despite the fact that PC bone metastases may result in osteogenesis, the newly formed bone tissue has impaired histoarchitectonics and contributes to the appearance of pathological fractures [9].

During metastases of neoplastic PC cells to the bone tissue they first cause bone resorption, which leads to the release of significant amounts of biologically active substances and growth factors, in particular insulinlike growth factor (IGF) 1, and

stimulates the activity of osteoblasts [10; 11]. It has also been shown that prostate cancer increases serum level of endothelin-1, which stimulates the proliferation of osteoblasts and promotes osteogenesis [12; 13].

Experimental *in vivo* studies have shown that bone mass reduction significantly decreases the likelihood of PC bone metastases development [14]. There is also indication of the possibility of activation of osteoblasts by cancer cells through bone morphogenetic protein 1 [15]. There is an assumption that urokinaselike plasminogen activator, just like prostate-specific antigen (PSA) produced by the tumor is capable of activating osteoblast through hydrolysis of IGF-binding proteins, resulting in increased levels of free IGF. PSA is also able to cleave parathyroid hormone bound protein, which is the promoter of osteoclastogenesis, reducing bone resorption [16; 17; 18].

It is known that sex hormones influence bone growth and development [19; 20]. Thus, men with low androgen levels show bone mass reduction similar to women in menopausal period [21].

Sclerotic character of PC bone metastases in comparison with malignant neoplasms of other localizations also indicates association with androgens, expression of which can be found in osteoblasts [22]. They are important in maintaining the mass of the trabecular bones, and are able to indirectly inhibit osteoclastogenesis through inhibition of the expression of nuclear factor κ B activator receptors in osteoblasts [23; 24]. Androgens are also capable of converting to estrogen with the activation of its receptors in osteoclasts and osteoblast precursors. All described mechanisms cause inhibition of bone resorption and stimulation of osteoprotegerin synthesis in osteoblasts. Men with low levels of androgens show a bone mass reduction similar to women in menopausal period [25]. However, the results of studies, conducted by many laboratories, differ significantly, not providing a complete picture of the initiation and progression of PC bone metastases. That is why the aim of this study was to analyze the literature data and characterize the molecular genetic peculiarities of PC bone metastases development.

Sensitivity to steroid hormones

Androgens are necessary for the normal development and functioning of unaltered prostate, as well as the vital activity of PC cells [26]. Their action is conditioned by the activation of androgen receptors, which are ligand-dependent transcription factors. Testosterone, which has the highest

concentration in blood plasma, is secreted by Leydig's cells in the testicles and in a small amount (up to 5-10 %) by the adrenal glands [27; 28; 29]. In prostate tissue testosterone is converted into dehydrotestosterone, a steroid hormone, that has more pronounced effects [30]. When androgens interact with the corresponding receptors, the processes of their dimerization and transport from the cytoplasm to the nucleus are activated. Activation of various genes, such as KLK2, NKX3-1, STEAP2 and KLK 3, which encodes PSA synthesis, occurs as a result of binding of receptor dimers to the corresponding promoter sites of target genes. There is also possible interaction with numerous coregulatory proteins, like HOXB13 and FOXA1 [31].

Prostate cancer is a hormone-dependent disease, so the androgen receptors is the primary molecular element of the systematic treatment of this disease. However, patients with advanced 3C have tumor progression and development of castration-insensitive prostate neoplasia [32; 33; 34]. That is, the level of PC sensitivity to androgens is proportional to the degree of its differentiation. However, the production of enzymes for the synthesis of androgens continues in the tissue of androgen-independent PC, as a result their concentration in tumor tissue may exceed normal level [35].

This hormonal resistance is explained by changes in androgen receptors, including hyperexpression of proteins that are part of androgen receptors (AGR), amplification and mutation of AGR genes, as well as the formation of so-called AGR variants, or isomers [36]. These isomers are fragments of the AGR-proteins, not capable of binding to AGR domains. Although these molecules were found in the castration-resistant PC, they do not have a significant effect on the function of the unaltered prostate or in primary tumors of this gland [37].

However, today the possibility of a combined effect of androgens and estrogens on the prostate carcinogenesis processes has been proved. Age-related involutive changes in the reproductive system of men lead to impairment of androgens and estrogen ratio: the level of androgens is reduced with age, while estrogen level remains constant or even increases [38]. Activation of estrogen receptors (ER) α in an unaltered prostate leads to increased proliferative activity of glandular epithelium and inflammation. Instead, activation of ER β has antiproliferative and even carcinosuppressive effect, and its expression changes dynamically during

prostate cancer progression [39; 40]. Although the expression of these receptors to estrogen in the tumor microenvironment is reduced compared to unaltered prostate tissue, higher levels of ER α expression were detected in the stroma of highly differentiated tumors, compared to low differentiated [41]. R. Pisolato et al. (2016) established not only the possibility of formation of new ER isoforms, but also the variability of their localization, which can influence the activation of ERK1/2 signal pathway in the prostate cancer RS-3 cell line [42].

Osteoblastic markers in PC

Osteonectin (OSN) (SPARC, a basal membrane protein, BM-40) is a calcium-binding matrix protein with a molecular mass of 32 kDa. [43; 44]. It is a glycoprotein with a spiral spatial structure, capable of variable glycosylation depending on tissue-specific expression [45; 46].

At one time OSN was considered to be the main marker of biomineralized soft tissues due to its pronounced concentration in the calcification foci. However, studies, conducted by J J.D. Termine et al. (1981) demonstrated a much broader model of its expression in both mineralized and non-mineralized tissues [47]. Typically, OSN expression is associated with the presence of fibrillar collagens, such as type I collagen. The structure of OSN consists of binding domains with both collagen and hydroxyapatite [48; 49]. So, collagen-binding domain is localized in the C-fragment of the OSN molecule, whereas the hydroxyapatite-tropic is located in the N-region. This creates the conditions for its participation in the processes of collagen mineralization both during osteogenesis and biominerogenesis [47]. OSN functions also include regulation of cell proliferation and migration, tissue remodeling and angiogenesis [50; 51].

In addition to osteoid cells, other types of cells, present in mineralized tissues, including endothelial cells and fibroblasts, demonstrate the ability to synthesize OSN [52]. OSN can also be found in platelets and macrophages in the foci of chronic injury, as well as in endotheliocytes [53; 54; 55].

Today, the question of OSN participation in the initiation and progression of prostate cancer is insufficiently studied, since most of the works are aimed at studying its action on the bone tissue elements. In the case of PC, OSN has a predominantly stimulating effect and causes further progression of prostate neoplasia [56], thus increasing the aggressiveness of the tumor and its metastatic potential. According to Ruela-Arispe M. L. et al. (1995), this phenomenon is explained by the

fact that OSN is able to disrupt the morphology of target cells by reducing the number of focal intercellular contacts and blocking cell adhesion to basal membranes or surrounding cells. The study has revealed the absence of OSN in the tissue of unaltered prostate and its expression in neoplastic cells and extracellular matrix in 30% of PC cases [57].

The studies of N. Burns-Cox et al. (2001) showed significant changes in the protein content in the stromal component of the tumor in PC: with the increase in the PC stage according to Gleason, the collagen content (in particular type I collagen) decreases, while in the surrounding unaltered prostate tissue, this indicator significantly increases compared to the control. However, there is a significant intensification of expression of collagen synthesis markers in the prostatic neoplasia foci [58].

There is also an indication of the OSN ability to increase the production of matrix metalloproteinases, which indirectly influences the processes of PC bone metastases, where its increased expression is also manifested [59].

The role of matrix metalloproteinase 1 in PC progression

Matrix metalloproteinase 1 (MMP1) belongs to zinc-containing endopeptidases with pronounced collagenase activity [60; 61]. Synthesis of this enzyme occurs both in neoplastic cells and in tumor stroma and is associated with tumor progression, prognosis deterioration, invasion and shortening of survival time [62]. Its ability to influence epithelial-mesenchymal transformation of tumor cells and modulate intercellular interactions also significantly influences invasive potential of the tumor [63; 64; 65]. It has been demonstrated that inhibition of MMP1 synthesis by bone morphogenetic protein 6 reduces the likelihood of metastases [66]. The ability of MMP1 to interact with PAR1 and MAPK determines its role in the processes of cell invasion, angiogenesis and dissemination [67].

MMP1 along with ADAMTS-1 (EGF-like growth factor) is considered as a predictor of osteolysis, which corresponds to the development of bone metastases [68]. In their studies, Casimiro S. et al. (2013) revealed a relationship between the expression of MMP1 and RANK (activator of NF- κ B receptors) via ERK/cFos and JNK/cJun and MMP1 promoter activation. Disabling of these pathways leads to a decrease in the number of osteoclasts and the intensity of osteolysis. This indicates that PC cells synthesize MMP1, which

stimulates the development of metastatic phenotype of tumor cells [69; 70].

Heat shock proteins and CP

Heat shock proteins (HSP) are a group of chaperone proteins that take part in the spatial organization of the protein and maintain its structure during stress, preventing their aggregation [71; 72]. At the moment, the most studied are HSPs with a molecular weight of 70kDa and 86kDa (Hsp70 and Hsp90, respectively), which play a significant role in the processes of proliferation, differentiation and carcinogenesis [73]. Their participation in carcinogenesis and influence on immune response modeling, apoptosis inhibition and development of resistance to chemotherapeutic agents has led to their thorough study [74]. Blocking of apoptosis is achieved by binding of high-molecular HSPs with caspases and impairment of their activation. This creates conditions in the tumor tissue for the accumulation of a pool of cells with hidden mutations and further tumor progression [75].

The relationship between the expression of HSPs in epithelial malignant tumors and the deterioration of prognosis for the patient is also indicated [76]. In their study, Li Ni et al. (2010) proved the participation of Hsp90 in the process of implementation of the effects of androgens in PC tumor cells through creation of superchaperone complex FKBP51-Hsp90-p23. This complex binds with AGR and increases the number of these molecules in the cytoplasm, stimulating androgen-dependent transcription and cell growth, and reduces Hsp70 concentration [77; 78]. Toshifumi Kurahashi et al. (2007) disproves relationship of Hsp70 and Hsp90 and PC progression. Instead, he thinks that low-molecular-weight HSPs, such as Hsp27, can be used as a predictor of biochemical recurrence in patients after radical prostatectomy [79].

Although HSPs are unable to directly influence the processes of biomineralization, protein conglomerates, in which they are present, are able to indirectly influence the biomineralization process in the human body. Shifa Narula et al. (2017) proved the presence of Hsp70 as a matrix protein in the urinary system calculi [80]. There is also indication of the involvement of this protein and osteopontin in the processes of crystal structure modeling of the biominerals, reducing their cytotoxic effect [80; 81]. According to Erman Chen et al. (2015) Hsp70 directly affects the differentiation of mesenchymal stem cells and is able to stimulate osteogenesis in them. This effect is implemented through the

activation of alkaline phosphatase and ERK-dependent signaling pathway at its extracellular concentrations exceeding 200 ng/ml [82].

However, Fong-Ngern K. et al. (2016) pointed out a direct involvement of Hsp90 in the development of urolithiasis. This protein is expressed on the apical surface of the tubular epithelium and promotes the binding of calcium oxalate to epithelial cells by means of a specific Ca^{2+} -binding domain in its structure. Moreover, Hsp90 has been detected on the surface of endocytic vesicles during internalization of calcium crystals, which indicates its involvement in this process [83]. This macromolecule takes direct part in an intracellular calcium homeostasis. The interaction of a specific ATP-binding domain in the Hsp90 molecule leads to a decrease in the amount of intracellular ATP and a decrease in the passage of Ca^{2+} through protein kinase C and membrane calcium transport proteins (4th isoform). This results in an increase in the concentration of calcium inside the cell [84].

However, low-molecular HSPs may have the opposite effect in the bone tissue – dephosphorylated Hsp27 inhibits osteocalcin, thereby reducing the intensity of mineralization processes in mature osteoblasts [85].

Apoptosis and angiogenesis in prostate cancer tissue

The process of apoptosis activation can be both internal and external [86]. The external apoptotic pathway is activated by TNF receptors (Fas, TRAIL). According to this mechanism, the caspase 8 activates the caspase pathway with the involvement of caspase 3, 6 and 7, which causes apoptosis [87]. The internal (mitochondrial) pathway is Bcl-2-dependent and can be initiated by DNA damage, oxidative stress, dysfunction of growth factors, etc [88; 89].

Protein p53 is a tumor suppressor due to its ability to regulate the transcription of proapoptotic factors and thus initiate cell apoptosis through multiple pathogenetic pathways, in particular through the cell cycle termination. This protein can interact with Bax protein and predetermine increased permeability of the outer mitochondrial membrane [90; 91]. However, the presence of mutated R53 protein in the cell leads to dysfunction of the wild type of this protein. Thus, changes in the expression of this protein lead to disruption of the cell cycle, accumulation of neoplastic cell mutations and cancer progression [92]. It was shown that the deficiency of functional p53 in tumor cells significantly reduces the effectiveness of radio- and chemotherapy, and

consequently worsens the prognosis of the disease [93].

Activated caspase 3 (Casp3) is one of the key enzymes, involved in apoptosis. In its inactive state, this protein has a mass of 32 kDa. However, in case of its activation by means of aspartate pathway due to a cascade of biochemical transformations, P12 and P17 subunits are created, which form the activated enzyme [94]. Thus, the detection of the activated form of Casp3 can be used to assess the levels of apoptosis in tissues [95]. In case of apoptosis activation via internal pathway (involving proteins from the bcl-2 family), occurs activation of Casp3 with the involvement of cytochrome C and Apaf-1 with the formation of the complex – apoptosome [96].

Bax protein (or Bcl-2 associated X-protein) is related to Bcl-2 associated proteins. Its activation is accompanied by its conformational changes, destabilization of the mitochondrial membrane by the formation of transmembrane pores, release of cytochrome C to the cytoplasm and activation of oxidative phosphorylation, as well as impairment of intracellular calcium homeostasis [97; 98]. That is why it is considered as a key link of both apoptotic processes and necrosis [99]. In addition, Bax is able to indirectly stimulate apoptosis processes by activating caspase of the 3-dependent apoptotic pathway [100]. Its proapoptotic activity can also be mediated due to its ability to inhibit antiapoptotic genes, such as Bcl-2 and Bcl-XL [101]. Thus, the Bcl-2/Bax system can become a potential therapeutic link in the management of malignant tumors by stimulating the apoptosis of neoplastic cells [102; 103]. It was also reported about the possible therapeutic effect of Bax expression stimulants in the treatment of paclitaxel-resistant breast cancer by the means of binding to Bcl-XL and inhibiting its antiapoptotic action [104]. However, no studies were conducted regarding the influence of intraluminal inclusions on the level of Bax expression in prostate cancer tissues and its participation in the processes of metastasis.

Angiogenesis is an important part of tumor growth and progression. Earlier, an increased expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in PC tissue was established [105]. Its role in the processes of proliferation of endotheliocytes, vascular growth, initiation of carcinogenesis and metastases has been established [106; 107; 108]. Combination of these effects is implemented by means of interaction of several forms of this factor (VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E

and PIGF) with tyrosine kinase receptors (VEGFR-1, VEGFR-2 and VEGFR-3) [109; 110]. From the perspective of carcinogenesis and PC metastasis, the most important is the interaction of VEGF-A–VEGFR-2. As a result of this interaction, there is a cascade of intracellular phosphorylation reactions, which result in cell proliferation, their migration and survival, as well as pronounced angiogenesis. This is conditioned by the activation of molecular mechanisms PI3K, Akt/PBK, NF- κ B, p38MAPK, RAS, MAK and ERK [111]. *In vivo* studies have shown that VEGF in bone tissue has auto- and paracrine action. It participates in chemotaxis, proliferation and differentiation of osteoblasts, modulation of osteolytic function of osteoclasts [112]. The presence of metastatic PC tissue with high VEGF-synthesizing function creates an imbalance between the processes of resorption and formation of bone tissue with a predominance of the latter, which is manifested by development of osteoblastic (osteosclerotic) metastases [113; 114]. Thus, expression of VEGF by neoplastic tissue creates optimal conditions for the formation of osteosclerotic PC metastases, stimulates and supports the growth of cancer cells, initiates angiogenesis and has a transforming effect on the tumor tissue itself [111].

The role of inflammation in the development of bone metastases

The role of inflammation in the development and progression of prostate cancer due to DNA damage (genetic and epigenetic modulation), stimulation of cell proliferation and angiogenesis, cytoskeleton and extracellular matrix remodeling is proven [115; 116]. However, there is another potential impact of inflammation on the PC metastasis.

Initiating stage of the process of PC metastasis is the epithelial-mesenchymal transformation – morphological transformation of cells due to reduction of synthesis of cell adhesion molecules [117]. As a result, tumor cells acquire characteristics that allow them to migrate from the focus of the primary tumor and cause their intravasation [118]. This process requires the presence of CD68⁺ tissue macrophages. Earlier, it was found that their increased number corresponds to the worst PC prognosis [119]. Synthesis of mediators of inflammation and cytokines, such as TNF α , by macrophages and neutrophils causes the development of reactions of NF- κ B cascade mechanisms, which leads to inhibition of E-cadherin synthesis and increase of metastatic potential of tumors [120]. NF- κ B nuclear factor is also associated with the release of IL-6 cytokine [121].

During inflammation endothelial cells express a number of cell adhesion molecules, in particular the P- and E-selectins, intracellular adhesion molecules A and vascular adhesion molecules 1. These proteins are ligands of K (C-X-C) (CXCR) 4/6/7 (CXCR4/6/7) chemokines, $\alpha\beta 3$ integrin, RANK, CD44 and annexin 2, expressed by neoplastic cells. The interaction of these substances allows cancer cells to bind specifically to endotheliocytes,

Conclusion

Thus, the development of PC bone metastases is a complex process, which is caused by the biochemical peculiarities of both tumor cells and bone tissue microenvironment. The process of

Financial support

This study was carried out in the framework of the research topic of the Department of pathological

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

References (список літератури)

1. Coleman RE. Skeletal complications of malignancy. *Cancer*. 1997;80:1588–1594.
2. Bussard KM, Gay CV, Mastro AM. The bone microenvironment in metastasis; what is special about bone? *Cancer Metastasis Rev*. 2008;27:41–55.
3. Buijs JT, van der Pluijm G. Osteotropic cancers: From primary tumor to bone. *Cancer Lett*. 2009;273:177–193.
4. Langley RR, Fidler IJ. The seed and soil hypothesis revisited – The role of tumor-stroma interactions in metastasis to different organs. *Int J Cancer*. 2011;128:2527–2535.
5. Guise T. Examining the metastatic niche: targeting the microenvironment. *Semin Oncol*. 2010;37(S2):S2–S14.
6. Logothetis C, Morris MJ, Den R, Coleman RE. Current perspectives on bone metastases in castrate-resistant prostate cancer. *Cancer Metastasis Rev*. 2018;37(1):189–196.
7. Logothetis CJ, Lin S-H. Osteoblasts in prostate cancer metastasis to bone. *Nat Rev Cancer*. 2005;5:21–28.
8. Faltermeier CM, Drake JM, Clark PM, Smith BA, Zong Y, Volpe C, Mathis C, Morrissey C, Castor B, Huang J, Witte ON. Functional screen identifies kinases driving prostate cancer visceral and bone metastasis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(2):E172–E181.
9. Sathiakumar N, Delzell E, Morrissey MA, Falkson C, Yong M, Chia V, Blackburn J, Arora T, Brill I, Kilgore ML. Mortality following bone metastasis and skeletal-related events among women with breast cancer: A population-based analysis of U.S. Medicare beneficiaries, 1999–2006. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;131:231–238.
10. Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med*. 2004;360:1655–1664.
11. Keller ET, Brown J. Prostate cancer bone metastases promote both osteolytic and osteoblastic activity. *J Cell Biochem*. 2004;91:718–729.
12. Yin JJ, Mohammad KS, Käkönen SM, Harris S, Wu-Wong JR, Wessale JL, Padley RJ, Garrett IR, Chirgwin JM, Guise TA. A causal role for endothelin-1 accelerating their migration and attachment to endotheliocytes of bone tissue vessels [122]. This creates conditions for the "recognition" and attachment of freely circulating tumor cells to the tissue that best corresponds to the immunophenotype of these cells, has an optimal microenvironment and creates conditions for the growth and development of metastases [123].

metastasis is accompanied by a cascade of biological reactions, involving a variety of pathological pathways and biological interactions.

anatomy of SSU No. 117U003937 "Development of a method for diagnosing tumors of the reproductive system using cell adhesion molecules of cancer-embryonic antigen".

- in the pathogenesis of osteoblastic bone metastases. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100:10954–10959.
13. Nelson JB, Nguyen SH, Wu-Wong JR, Opgenorth TJ, Dixon DB, Chung LW, Inoue N. New bone formation in an osteoblastic tumor model is increased by endothelin-1 overexpression and decreased by endothelin A receptor blockade. *Urology*. 1999;53:1063–1069.
 14. Ottewell PD, Wang N, Meek J, Fowles CA, Croucher PI, Eaton CL, Holen I. Castration-induced bone loss triggers growth of disseminated prostate cancer cells in bone. *Endocr Relat Cancer*. 2014;21:769–781.
 15. Dai J, Keller J, Zhang J, Lu Y, Yao Z, Keller ET. Bone morphogenetic protein-6 promotes osteoblastic prostate cancer bone metastases through a dual mechanism. *Cancer Res*. 2005;65:8274–8285.
 16. Cohen P, Peehl DM, Graves HCB, Rosenfeld RG. Biological effects of prostate specific antigen as an insulin-like growth factor binding protein-3 protease. *J Endocrinol*. 1994;142:407–415.
 17. Cramer SD, Chen Z, Peehl DM. Prostate specific antigen cleaves parathyroid hormone-related protein in the PTH-like domain: inactivation of PTHrP-stimulated cAMP accumulation in mouse osteoblasts. *J Urol*. 1996;156:526–531.
 18. Briganti A, Suardi N, Gallina A, Abdollah F, Novara G, Ficarra V, Montorsi F. Predicting the risk of bone metastasis in prostate cancer. *Cancer Treat Rev*. 2014;40(1):3–11.
 19. Hoque A, Chen H, Xu XC. Statin induces apoptosis and cell growth arrest in prostate cancer cells. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008;17:88–94.
 20. Zhuang L, Kim J, Adam RM, Solomon KR, Freeman MR. Cholesterol targeting alters lipid raft composition and cell survival in prostate cancer cells and xenografts. *J Clin Invest*. 2005;115:959–968.
 21. Manolagas SC, O'Brien CA, Almeida M. The role of estrogen and androgen receptors in bone health and disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2013;9:699–712.
 22. Wiren KM, Evans CA, Zhang X-W. Osteoblast differentiation influences androgen and estrogen receptor-alpha and -beta expression. *J Endocrinol*. 2002;175:683–694.
 23. Chiang C, Chiu M, Moore AJ, Anderson PH, Ghasem-Zadeh A, McManus JF, Ma C, Seeman E, Clemens TL, Morris HA, Zajac JD, Davey RA. Mineralization and bone resorption are regulated by the androgen receptor in male mice. *J Bone Miner Res*. 2009;24(4):621–631.
 24. Russell PK, Clarke MV, Cheong K, Anderson PH, Morris HA, Wiren KM, Zajac JD, Davey RA. Androgen receptor action in osteoblasts in male mice is dependent on their stage of maturation. *J Bone Miner Res*. 2015;30:809–823.
 25. Chang C, Yeh S, Lee SO, Chang TM. Androgen receptor (AR) pathophysiological roles in androgen-related diseases in skin, bone/muscle, metabolic syndrome and neuron/immune systems: lessons learned from mice lacking AR in specific cells. *Nucl Recept Signal*. 2013;11:e001.
 26. Shafi AA, Yen AE, Weigel NL. Androgen receptors in hormone-dependent and castration-resistant prostate cancer. *Pharmacol Ther*. 2013;140(3):223–238.
 27. Krieg M, Weisser H, Tunn S. Potential activities of androgen metabolizing enzymes in human prostate. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1995;53(1–6):395–400.
 28. Davey RA, Grossmann M. Androgen Receptor Structure, Function and Biology: From Bench to Bedside. *Clin Biochem Rev*. 2016;37(1):3–15.
 29. Pihlajamaa P, Sahu B, Jänne OA. Determinants of Receptor- and Tissue-Specific Actions in Androgen Signaling. *Endocr Rev*. 2015;36(4):357–384.
 30. Steers WD. 5 α -reductase activity in the prostate. *Urology*. 2001;58(6 Suppl 1):17–24.
 31. Dehm SM, Tindall DJ. Molecular regulation of androgen action in prostate cancer. *J Cell Biochem*. 2006;99:333–344.

32. Luo J, Attard G, Balk SP, Bevan C, Burnstein K, Cato L, Cherkasov A, De Bono JS, Dong Y, Gao AC, Gleave M, Heemers H, Kanayama M, Kittler R, Lang JM, Lee RJ, Logothetis CJ, Matusik R, Plymate S, Sawyers CL, Selth LA, Soule H, Tilley W, Weigel NL, Zoubeidi A, Dehm SM, Raj GV. Role of Androgen Receptor Variants in Prostate Cancer: Report from the 2017 Mission Androgen Receptor Variants Meeting. *Eur Urol.* 2018;73(5):715–723.
33. Cai Z, Chen W, Zhang J, Li H. Androgen receptor: what we know and what we expect in castration-resistant prostate cancer. *Int Urol Nephrol.* 2018;50(10):1753–1764.
34. Wyatt AW, Gleave ME. Targeting the adaptive molecular landscape of castration-resistant prostate cancer. *EMBO Mol Med.* 2015;7(7):878–894.
35. Montgomery RB, Mostaghel EA, Vessella R, Hess DL, Kalhorn TF, Higano CS, True LD, Nelson PS. Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer: a mechanism for castration-resistant tumor growth. *Cancer Res.* 2008;68(11):4447–4454.
36. Karantanos T, Evans CP, Tombal B, Thompson TC, Montironi R, Isaacs WB. Understanding the mechanisms of androgen deprivation resistance in prostate cancer at the molecular level. *Eur Urol.* 2015;67:470–479.
37. Antonarakis ES, Armstrong AJ, Dehm SM, Luo J. Androgen receptor variant-driven prostate cancer: clinical implications and therapeutic targeting. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2016;19:231–241.
38. Ho SM, Leung YK, Chung I. Estrogens and antiestrogens as etiological factors and therapeutics for prostate cancer. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2006;1089:177–193.
39. Prins GS, Korach KS. The role of estrogens and estrogen receptors in normal prostate growth and disease. *Steroids.* 2008;73(3):233–244.
40. Hartman J, Ström A, Gustafsson JÅ. Current concepts and significance of estrogen receptor β in prostate cancer. *Steroids.* 2012;77:1262–1266.
41. Daniels G, Gellert LL, Melamed J, Hatcher D, Li Y, Wei J, Wang J, Lee P. Decreased expression of stromal estrogen receptor α and β in prostate cancer. *Am J Transl Res.* 2014;6:140–146.
42. Pisolato R, Lombardi APG, Vicente CM, Lucas TFG, Lazari MFM, Porto CS. Expression and regulation of the estrogen receptors in PC-3 human prostate cancer cells. *Steroids.* 2016;107:74–86.
43. Bradshaw AD. Diverse biological functions of the SPARC family of proteins. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2012;44:480–488.
44. Murphy-Ullrich JE, Sage EH. Revisiting the matricellular concept. *Matrix Biol.* 2014;37:1–14.
45. Rosset EM, Bradshaw AD. SPARC/Osteonectin in Mineralized Tissue. *Matrix Biol.* 2016;52–54:78–87.
46. Kelm RJ Jr, Mann KG. The collagen binding specificity of bone and platelet osteonectin is related to differences in glycosylation. *J. Biol. Chem.* 1991;266:9632–9639.
47. Termine JD, Kleinman HK, Whitson SW, Conn KM, McGarvey ML, Martin GR. Osteonectin, a bone-specific protein linking mineral to collagen. *Cell.* 1981;26:99–105.
48. Delany AM, Hankenson KD. Thrombospondin-2 and SPARC/osteonectin are critical regulators of bone remodeling. *J. Cell Commun. Signal.* 2009;3:227–238.
49. Trombetta JM, Bradshaw AD. SPARC/Osteonectin Functions to Maintain Homeostasis of the Collagenous Extracellular Matrix in the Periodontal Ligament. *J Histochem Cytochem.* 2010;58(10):871–879.
50. Ingber D, Folkman J. Mechanochemical switching between growth and differentiation during fibroblast growth factor-stimulated angiogenesis in vitro: role of extracellular matrix. *J Cell Biol.* 1989;109:317–330.
51. Thomas R, True LD, Bassuk JA, Lange PH, Vessella RL. Differential expression of osteonectin/SPARC during human prostate cancer progression. *Clin Cancer Res.* 2000;6(3):1140–1149.

52. Brekken RA, Sage EH. SPARC, a matricellular protein: at the crossroads of cell-matrix communication. *Matrix Biol.* 2001;19:816–827.
53. Breton-Gorius J, Clezardin P, Guichard J, Debili N, Malaval L, Vainchenker W, Cramer EM, Delmas PD. Localization of platelet osteonectin at the internal face of the alpha-granule membranes in platelets and megakaryocytes. *Blood.* 1992;79:936–941.
54. Reed MJ, Puolakkainen P, Lane TF, Dickerson D, Bornstein P, Sage EH. Differential expression of SPARC and thrombospondin 1 in wound repair: immunolocalization and in situ hybridization. *J. Histochem. Cytochem.* 1993;41:1467–1477.
55. Sage H, Johnson C, Bornstein P. Characterization of a novel serum albuminbinding glycoprotein secreted by endothelial cells in culture. *J Biol Chem.* 1984;259:3993–4007.
56. McCabe NP, Kerr BA, Madajka M, Vasanthi A, Byzova TV. Augmented Osteolysis in SPARC-Deficient Mice with Bone-Residing Prostate Cancer. *Neoplasia.* 2011;13(1):31–39.
57. Ruela-Arispe M L, Lane T F, Redmond D, Reilly M, Bolender RP, Kavanagh TJ, Sage EH. Expression of SPARC during development of the chicken chorioallantoic membrane: evidence for regulated proteolysis in vivo. *Mol. Biol. Cell.* 1995;6: 327–343.
58. Burns-Cox N, Avery NC, Gingell JC, Bailey AJ. Changes in collagen metabolism in prostate cancer: a host response that may alter progression. *J Urol.* 2001;166(5):1698–1701.
59. Gao J, Song J, Huang H, Li Z, Du Y, Cao J, Li M, Lv S, Lin H, Gong Y. Methylation of the SPARC gene promoter and its clinical implication in pancreatic cancer. *J Exp Clin Cancer Res.* 2010;29(1):28.
60. Kessenbrock K, Plaks V, Werb Z. Matrix metalloproteinases: regulators of the tumor microenvironment. *Cell.* 2010;141:52–67.
61. Hynes RO, Naba A. Overview of the matrisome – an inventory of extracellular matrix constituents and functions. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2012;4(1):a004903.
62. Cierna Z, Mego M, Janega P, Karaba M, Minarik G, Benca J, Sedláčková T, Cingelova S, Gronosova P, Manasova D, Pindak D, Sufliarsky J, Danihel L, Reuben JM, Mardiak J. Matrix metalloproteinase 1 and circulating tumor cells in early breast cancer. *BMC Cancer.* 2014;14:472.
63. Mohan V, Talmi-Frank D, Arkadash V, Papo N, Sagi I. Matrix metalloproteinase protein inhibitors: highlighting a new beginning for metalloproteinases in medicine. *Metalloproteinases in medicine.* 2016;3:31–47.
64. Radisky ES, Radisky DC. Matrix metalloproteinase-induced epithelial-mesenchymal transition in breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2010;15:201–212.
65. Mannello F. What does matrix metalloproteinase-1 expression in patients with breast cancer really tell us? *BMC Med.* 2011;9:95.
66. Hu F, Zhang Y, Li M, Zhao L, Chen J, Yang S, Zhang X. BMP-6 inhibits the metastasis of MDA-MB-231 breast cancer cells by regulating MMP-1 expression. *Oncol. Rep.* 2016;35:1823–1830.
67. Liu M, Hu Y, Zhang M-F, Luo K-J, Xie X-Y, Wen J, Fu JH, Yang H. MMP1 promotes tumor growth and metastasis in esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Letters.* 2016;377(1):97–104.
68. Lu X, Wang Q, Hu G, Van Poznak C, Fleisher M, Reiss M, Massagué J, Kang Y. ADAMTS1 and MMP1 proteolytically engage EGF-like ligands in an osteolytic signaling cascade for bone metastasis. *Genes Dev.* 2009;23:1882–1894
69. Casimiro S, Mohammad KS, Pires R, Tato-Costa J, Alho I, Teixeira R, Carvalho A, Ribeiro S, Lipton A, Guise TA, Costa L. RANKL/RANK/MMP-1 Molecular Triad Contributes to the Metastatic Phenotype of Breast and Prostate Cancer Cells In Vitro. *PLoS One.* 2013;8(5):e63153.
70. Ozden F, Saygin C, Uzunaslan D, Onal B, Durak H, Aki H. Expression of MMP-

- 1, MMP-9 and TIMP-2 in prostate carcinoma and their influence on prognosis and survival. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2013;39:1373–1382.
71. Bianchi ME. Damps, pamps and alarmins: all we need to know about danger. *J. Leukoc. Biol.* 2007;81:1–5.
 72. Min HJ, Choe JW, Chang MY, Kim KS, Lee SY, Mun SK. The expression and correlation of Hsp 70 and Hsp 27 in serous middle ear effusion fluids of pediatric patients—a preliminary study. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology.* 2017;101:145–149.
 73. Wu J, Liu T, Rios Z, Mei Q, Lin X, Cao S. Heat Shock Proteins and Cancer. *Trends Pharmacol. Sci.* 2017;38:226–256.
 74. Gabai VL, Budagova KR, Sherman MY. Increased expression of the major heat shock protein Hsp72 in human prostate carcinoma cells is dispensable for their viability but confers resistance to a variety of anticancer agents. *Oncogene.* 2005;24:3328.
 75. Jindal DG, Jindal V, Joshi S, Bhojia I, Chawdhr A. Heat shock proteins in pathology: A review. *Journal of Pierre Fauchard Academy (India Section).* 2016;30(3–4):84–87.
 76. Helmbrecht K, Zeise E, Rensing L. Chaperons in cell cycle regulation and mitogenic signal transduction: a review. *Cell Prolif.* 2000;92:1564.
 77. Ni L, Yang CS, Gioeli D, Frierson H, Toft DO, Paschal BM. FKBP51 Promotes Assembly of the Hsp90 Chaperone Complex and Regulates Androgen Receptor Signaling in Prostate Cancer Cells. *Mol Cell Biol.* 2010;30(5):1243–1253.
 78. Heinlein CA, Chang CS. Androgen receptor in prostate cancer. *Endocr. Rev.* 2004;25:276–308.
 79. Kurahashi T, Miyake H, Hara I, Fujisawa M. Expression of Major Heat Shock Proteins in Prostate Cancer: Correlation With Clinicopathological Outcomes in Patients Undergoing Radical Prostatectomy. *The Journal of Urology.* 2007;177(2):757–761.
 80. Narula S, Tandon S, Baligar P, Singh SK, Tandon C. Human kidney stone matrix: Latent potential to restrain COM induced cytotoxicity and inflammatory response. *Chemico-Biological Interactions.* 2017;278:114–122.
 81. Melman A. *Synthesis of Inorganic Nanoparticles Using Protein Templates. Fine Particles in Medicine and Pharmacy.* New York: Springer US, 2012, 340 p.
 82. Chen E, Xue D, Zhang W, Lin F, Pan Z. Extracellular heat shock protein 70 promotes osteogenesis of human mesenchymal stem cells through activation of the ERK signaling pathway. *FEBS Letters.* 2015;589(24, part B):4088–4096.
 83. Fong-Ngern K, Sueksakit K, Thongboonkerd V. Surface heat shock protein 90 serves as a potential receptor for calcium oxalate crystal on apical membrane of renal tubular epithelial cells. *J Biol Inorg Chem.* 2016;21(4):463–74.
 84. Li K, Xue Y, Chen A, Jiang Y, Xie H, Shi Q, Zhang S, Ni Y. Heat Shock Protein 90 Has Roles in Intracellular Calcium Homeostasis, Protein Tyrosine Phosphorylation Regulation, and Progesterone-Responsive Sperm Function in Human Sperm. *PLoS One.* 2014;9(12):e115841.
 85. Kato K, Adachi S, Matsushima-Nishiwaki R, Minamitani C, Natsume H, Katagiri Y, Hirose Y, Mizutani J, Tokuda H, Kozawa O, Otsuka T. Regulation by Heat Shock Protein 27 of Osteocalcin Synthesis in Osteoblasts. *Endocrinology.* 2011;152(5):1872–1882.
 86. Spierings D, McStay G, Saleh M, Bender C, Chipuk J, Maurer U, Green DR. Connected to death: the (unexpurgated) mitochondrial pathway of apoptosis. *Science.* 2005;310(5745):66–67.
 87. Wajant H. The Fas signaling pathway: more than a paradigm. *Science.* 2002;296(5573):1635–1636.
 88. Adams JM, Cory S. The Bcl-2 apoptotic switch in cancer development and therapy. *Oncogene.* 2007;26(9):1324–1337.

89. Hu J, Duan Z, Yu G, Wang S. Bcl-2 Inhibitors as Sensitizing Agents for Cancer Chemotherapy. *Protein Kinase Inhibitors as Sensitizing Agents for Chemotherapy*. 2019:151–168.
90. Green DR, Kroemer G. Cytoplasmic functions of the tumour suppressor p53. *Nature*. 2009;458:1127–1130.
91. Thornton C, Hagberg H. *Fetal and Neonatal Physiology (Fifth Edition)*. London: Elsevier, 2017, 1928 p.
92. Chappell WH, Lehmann BD, Terrian DM, Abrams SL, Steelman LS, McCubrey JA. p53 expression controls prostate cancer sensitivity to chemotherapy and the MDM2 inhibitor Nutlin-3. *Cell Cycle*. 2012;11(24):4579–4588.
93. Oren M, Rotter V. Mutant p53 gain-of-function in cancer. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2010;2:a001107.
94. Chang YJ, Linh NH, Shih YH, Yu HM, Li MS, Chen YR. Alzheimer's amyloid-beta sequesters caspase-3 in vitro via its C-terminal tail. *ACS Chem Neurosci*. 2016;7:1097–1106.
95. Flanagan L, Meyer M, Fay J, Curry S, Bacon O, Duessmann H, John K, Boland KC, McNamara DA, Kay EW, Bantel H, Schulze-Bergkamen H, Prehn JH. Low levels of caspase-3 predict favourable response to 5FU-based chemotherapy in advanced colorectal cancer: caspase-3 inhibition as a therapeutic approach. *Cell Death Dis*. 2016;7:e2087.
96. Rodríguez-Berriguete G, Galvis L, Fraile B, de Bethencourt FR, Martínez-Onsurbe P, Olmedilla G, Paniagua R, Royuela M. Immunoreactivity to caspase-3, caspase-7, caspase-8, and caspase-9 forms is frequently lost in human prostate tumors. *Human Pathology*. 2012;43:229–237.
97. Ashkenazi A, Salvesen G. Regulated Cell Death: Signaling and Mechanisms. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*. 2014;30:337–356.
98. Bleicken S, Landeta O, Landajueta A, Basanez G, García-Saez AJ. Proapoptotic Bax and Bak Proteins Form Stable Protein-permeable Pores of Tunable Size. *The journal of biological chemistry*. 2013;288(46):33241–33252.
99. Rostamzadeh A, Ghadimi T, Allahveisi A, Mohammadi M, Rezaei S, Rezaie MJ. The expression of Bax protein in the early stages of spinal cord injury in the sperm cells of rats. *Polish Annals of Medicine*. 2018;25(2):196–202.
100. Snigdha S, Smith ED, Prieto GA, Cotman CW. Caspase-3 activation as a bifurcation point between plasticity and cell death. *Neuroscience Bulletin*. 2012;28(1):14–24.
101. Hernández-Luna MA, Díaz de León-Ortega R, Hernández-Cueto DD, Gaxiola-Centeno R, Castro-Luna R, Martínez-Cristóbal L, Huerta-Yépez S, Luria-Pérez R. Bactofection of sequences encoding a Bax protein peptide chemosensitizes prostate cancer tumor cells. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2016;73(6):388–396.
102. Maji S, Panda S, Samal S K, Shriwas O, Rath R, Pellicchia M, Emdad L, Das SK, Fisher PB, Dash R. Bcl-2 Antiapoptotic Family Proteins and Chemoresistance in Cancer. *Advances in Cancer Research*. 2018;137:37–75.
103. Westphal D, Kluck RM, Dewson G. Building blocks of the apoptotic pore: how Bax and Bak are activated and oligomerize during apoptosis. *Cell Death & Differentiation*. 2014;21(2):196–205.
104. Yuan Z, Jiang H, Zhu X, Liu X, Li L. Ginsenoside Rg3 promotes cytotoxicity of Paclitaxel through inhibiting NF-κB signaling and regulating Bax/Bcl-2 expression on triple-negative breast cancer. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2017;89:227–232.
105. Kervancioglu E, Kosan M, Erinanc H, Gonulalan U, Oguzulgen AI, Coskun EZ, Ozkardes H. Predictive values of vascular endothelial growth factor and microvessel-density levels in initial biopsy for prostate cancer. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*. 2016;32(2):74–79.
106. Liu ZQ, Fang JM, Xiao YY, Zhao Y, Cui R, Hu F, Xu Q. Prognostic role of vascular endothelial growth factor in prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8:2289–2298.

107. Nordby Y, Andersen S, Richardsen E, Ness N, Al-Saad S, Melbø-Jørgensen C, Patel HR, Dønnem T, Busund LT, Bremnes RM. Stromal expression of VEGF-A and VEGFR-2 in prostate tissue is associated with biochemical and clinical recurrence after radical prostatectomy. *Prostate*. 2015;75:1682–1693.
108. Rivera-Pérez J, Monter-Vera MDR, Barrientos-Alvarado C, Toscano-Garibay JD, Cuesta-Mejías T, Flores-Estrada J. Evaluation of VEGF and PEDF in prostate cancer: A preliminary study in serum and biopsies. *Oncology Letters*. 2018;15:1072–1078.
109. Djordjevic S, Driscoll PC. Targeting VEGF signalling via the neuropilin co-receptor. *Drug Discov. Today*. 2013;18:447–455.
110. Shibuya. M. VEGF-VEGFR signals in health and disease. *Biomol Ther*. 2014;22:1–9.
111. Roberts E, Cossigny DAF, Quan GMY. The Role of Vascular Endothelial Growth Factor in Metastatic Prostate Cancer to the Skeleton. *Prostate Cancer*. 2013:418340.
112. Gerber H-P, Vu TH, Ryan AM, Kowalski J, Werb Z, Ferrara N. VEGF couples hypertrophic cartilage remodeling, ossification and angiogenesis during endochondral bone formation. *Nature Medicine*. 1999;5(6):623–628.
113. Cossigny D, Quan GMY. In vivo animal models of spinal metastasis. *Cancer and Metastasis Reviews*. 2012;31(1):99–108.
114. Curtin P, Youm H, Salih E. Tree-dimensional cancerbone metastasis model using ex-vivo co-cultures of live calvarial bones and cancer cells. *Biomaterials*. 2012;33(4):1065–1078.
115. Karan D, Dubey S. From Inflammation to Prostate Cancer: The Role of Inflammasomes. *Adv Urol*. 2016;2016:3140372.
116. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature*. 2002;420:860–867.
117. Thiery JP, Acloque H, Huang RY, Nieto MA. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease. *Cell*. 2009;139:871–890.
118. Zhu XD, Zhang JB, Zhuang PY, Zhu HG, Zhang W, Xiong YQ, Wu WZ, Wang L, Tang ZY, Sun HC. High expression of macrophage colony-stimulating factor in peritumoral liver tissue is associated with poor survival after curative resection of hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*. 2008;26:2707–2716.
119. Steidl C, Lee T, Shah SP, Farinha P, Han G, Nayar T, Delaney A, Jones SJ, Iqbal J, Weisenburger DD, Bast MA, Rosenwald A, Muller-Hermelink HK, Rimsza LM, Campo E, Delabie J, Braziel RM, Cook JR, Tubbs RR, Jaffe ES, Lenz G, Connors JM, Staudt LM, Chan WC, Gascoyne RD. Tumor-associated macrophages and survival in classic Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2010;362:875–885.
120. Wu Y, Deng J, Rychahou PG, Qiu S, Evers BM, Zhou BP. Stabilization of snail by NF-kappaB is required for inflammation-induced cell migration and invasion. *Cancer Cell*. 2009;15:416–428.
121. Hoesel B, Schmid JA. The complexity of NF-κB signaling in inflammation and cancer. *Molecular Cancer*. 2013;12(1):86.
122. Mishra A, Shiozawa Y, Pienta KJ, Taichman RS. Homing of cancer cells to the bone. *Cancer Microenviron*. 2011;4:221–235.
123. Scimeca M, Urbano N, Rita B, Mapelli SN, Catapano CV, Carbone GM, Ciuffa S, Tavolozza M, Schillaci O, Mauriello A, Bonanno E. Prostate Osteoblast-Like Cells: A Reliable Prognostic Marker of Bone Metastasis in Prostate Cancer Patients. *Contrast Media Mol Imaging*. 2018;2018:9840962.

(received 23.05.2019, published online 26.06.2019)

(одержано 23.05.2019, опубліковано 26.06.2019)

DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2019;7\(2\):109-115](https://doi.org/10.21272/eumj.2019;7(2):109-115)

Abstract

УДК 616.61-036.12-008:616.36-003.826:613.25

O. S. Khukhlina,
A. A. Antoniv,
Z. Ya. Kotsiubiichuk,
V. S. Gaidychuk,
O. V. Andrusyak,

*Higher Educational Establishment
of Ukraine "Bukovinian State
Medical University", 10 Teatralna
Square, Chernivtsi, 58002 Ukraine*

**DEVELOPMENT DEGREE AND THE ROLE OF
ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN THE DEVELOPMENT AND
PROGRESSION OF NON-ALCOHOL FATTY LIVER DISEASE
AND CHRONIC KIDNEY DISEASE IN PATIENTS WITH
OBESITY**

Introduction. The increase in the frequency of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) on the background of obesity and chronic kidney disease (CKD) cases in people of working age in Ukraine and in the world necessitates the research on mechanisms of mutual burden and finding new factors for the progression pathogenesis of this comorbidity.

The aim of the study. Determine the degree of development and the role of endothelial dysfunction in the development and progression of non-alcohol fatty liver disease and chronic kidney disease in patients with obesity.

Material and methods of research. 354 patients with NAFLD were examined: 84 of them had NAFLD with obesity stage I (1-st group), which contained 2 subgroups: 32 patients with NAS and 52 patients with NASH; 270 patients with NAFLD with comorbid obesity stage II and CKD stage I-III (2-nd group), including 110 patients with NAS and 160 patients with NASH, who were having inpatient treatment in 2014-2018 at the therapeutic departments 1 and 2, gastroenterology departments of Chernivtsi Regional Municipal Establishment "Hospital of Emergency Medical Aid - University Hospital", which is the clinical base of the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases. The control group consisted of 90 patients with CKD of stage I-III with normal body mass (3-rd group) and 30 practically healthy persons (PHPs).

Research results. As a result of the study related to the features of the functional endothelium for the comorbidity of chronic kidney disease (CKD): chronic pyelonephritis with obesity and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) depending on its form and the stage of CKD increased endothelium dysfunction which occurs as a result of metabolic intoxication (hyperlipidemia, postprandial hyperglycemia, increase in the degree of IP, hyperleptinemia, deficiency of adiponectin, increase of oxidative and nitrosative (hyperactivation iNOS) stress, and reduces the endothelium-dependent vasodilatation of the branchial artery, deficiency and synthesis of liberation of nitrogen monoxide (endothelium-relaxant factor) due to the shortage of endothelial NO-synthase.

Conclusions: The established endothelium dysfunction is an essential pathogenetic factor and inducer of NAFLD and CKD progression on the background of obesity. Endothelium dysfunction progresses due to the transformation of nonalcoholic steatosis into steatohepatitis, with

combining NAFLD with CKD, progressing with CKD stage, degree of insulin resistance, leptin resistance, intensity of oxidative and nitrositive stress, lipid distress syndrome.

Keywords: chronic kidney disease, non-alcoholic fatty liver disease, obesity, endothelial dysfunction.

Corresponding author: antonivalona@ukr.net

Резюме

О. С. Хухліна,
А. А. Антонів,
З. Я. Коцюбійчук,
В. С. Гайдичук,
О. В. Андрусак,

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», Театральна пл., 2, м. Чернівці, Україна, 58002

СТУПІНЬ РОЗВИТКУ ТА РОЛЬ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ВИНИКНЕННІ ТА ПРОГРЕСУВАННІ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ ТА ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК У ПАЦІЄНТІВ З ОЖИРІННЯМ

У статті наведено теоретичне узагальнення дослідження особливостей функціонального ендотелію за коморбідності хронічної хвороби нирок (ХХН): хронічного пієлонефриту з ожирінням та неалкогольної жирової хвороби печінки (НАСЖХП) залежно від її форми та від стадії ХХН, який характеризується наростаючої дисфункції ендотелію, яка виникає внаслідок впливу метаболічної інтоксикації (гіперліпідемія, постпрандіальна гіперглікемія, зростання ступеня ІР, гіперлептинемія, дефіцит адипонектину, посилення оксидативного та нітрозитивного (гіперактивація іNOS) стресу, і полягає у зниженні ендотеліозалежної вазодилатації плечової артерії, дефіциті синтезу та ліберації монооксиду нітрогену (ендотелійрелаксуючого фактора) внаслідок дефіциту ендотеліальної NO-синтази, істотного зростання пулу злуцених ендотеліоцитів, які циркулюють у крові. Встановлені розлади дисфункції ендотелію є істотними патогенетичними чинниками та індукторами прогресування НАСЖХП та ХХН на тлі ожиріння. Дисфункція ендотелію прогресує при трансформації неалкогольного стеатозу в стеатогепатит, із приєднанням до НАЖХП ХХН, прогресують із зростанням стадії ХХН, ступеня інсулінорезистентності, лептинорезистентності, інтенсивності оксидативного та нітрозитивного стресу, ліпідного дистрес-синдрому.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, неалкогольна жирова хвороба печінки, ендотеліальна дисфункція, ожиріння..

Автор, відповідальний за листування: antonivalona@ukr.net

Вступ

Актуальність дослідження проблеми послідовного перебігу хронічної хвороби нирок (ХХН) із неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП) у хворих на ожиріння істотно зросла в останній час у зв'язку із щорічним підвищенням захворюваності на кожну патологію зокрема, частоти даного виду коморбідності (15–30%), значним переліком ускладнень внаслідок їх прогресування [1-8]. Істотну роль у патогенезі НАЖХП та ХХН на тлі ожиріння відіграє ендотеліальна дисфункція (ЕД), яка виникає внаслідок порушення структурно-функціональних властивостей ендотелію, і призводить до розла-

дів місцевої регуляції тону судин унаслідок порушення ліберації ендотелійрелаксуючого фактора – NO. Крім функції універсального вазодилатора NO володіє антиагрегантними, антиадгезивними, антипроліферативними властивостями, бере участь в окиснювально-відновних процесах. Водночас, для хворих на ожиріння характерна ЕД із розвитком дефіциту NO в крові, що є передумовою розвитку мікро- та макроангіопатій, ХХН: діабетичної нефропатії, а функціональний стан ендотелію та активність іNOS, eNOS, ендотеліну-1, їх роль у патогенезі прогресування НАЖХП та ХХН на тлі ожиріння не вивчались.

Мета дослідження. Встановити ступінь розвитку та роль ендотеліальної дисфункції у виникненні та прогресуванні НАЖХП та ХХН у пацієнтів з ожирінням.

Матеріал та методи дослідження. Обстежено 384 хворих на НАЖХП: з яких 84 хворих на НАЖХП із ожирінням I ступеня (1 група), яка містила 2 підгрупи: 32 хворих на НАСП та 52 хворих на НАСГ; 270 хворих на НАЖХП із коморбідним ожирінням I ступеня та ХХН I-III стадії (2 група), у тому числі 110 хворих на НАСП та 160 хворих на НАСГ. Групу контролю склали 90 хворих на ХХН I-III стадії із нормальною масою тіла (3 група). Для визначення залежності перебігу НАЖХП від форми та стадії ХХН групи хворих були рандомізовані за віком, статтю, ступенем ожиріння, активністю НАСГ. Середній вік пацієнтів склав $(45,8 \pm 3,81)$ років. Наявність дисфункції ендотелію оцінювали за показником ендотеліозалежної вазодилатації плечової артерії (ЕЗДА), кількістю циркулюючих ендотеліоцитів (КЦЕ), вмістом у крові стабільних метаболітів NO (з реактивом Гріса), активністю індукцибельної (iNOS) та ендотеліальної NO-синтази (eNOS) у лімфоцитах, ендотеліну-1 (ET-1) методом ІФА. Функціональний стан ендотелію вивчали за вмістом у крові стабільних метаболітів монооксиду нітрогену (NO) (нітритів, нітратів) за методом L. C. Green із співавт.. Кількість десквамованих ендотеліоцитів (КЦЕ) у крові визначали за методом J. Hladovec у модифікації Н.Н.Петрищева та співавт.

При надходженні хворих у стаціонар визначали маркери пошкодження паренхіми печінки за загальноприйнятим переліком активності ферментів (аланінамінотрансфераза, аспартатамінотрансфераза, обчислення коефіцієнту де Рітіса, гама-глутамілтрансфераза, лужна фосфатаза), вмістом у крові білірубину; маркерів функціонального стану печінки (вміст у крові альбумінів, фракцій білірубину, протромбіновий час), функціонального стану нирок (вміст у крові креатиніну, цистатину, сечовини, обчислення швидкості клубочкової фільтрації), ліпідограми, іонограми, глікемічного профілю крові, обчислення індексів інсулінорезистентності. Для визначення структурних змін паренхіми печінки та нирок проводили УСГ дослідження. З метою кількісної оцінки змін ехогенності печінки використали метод еходенситометрії із обчисленням гепато-ренального індексу (ГРІ) (Webb M. et al., 2009). Для оцінки наявності та ступеня стеатозу гепатоцитів проводили біохімічний

стеато-тест, для оцінки стадії фіброзу печінки використовували Фібротест (T. Poynardt, Франція) в умовах лабораторії Sinevo.

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили відповідно до виду проведеного дослідження та типів числових даних, які були отримані. Нормальність розподілу перевіряли за допомогою тестів Лілієфорса, Шапіро-Уїлка та методом прямої візуальної оцінки гістограм розподілу власних значень. Кількісні показники, які мали нормальний розподіл, представлені у вигляді середнє (M) \pm стандартне відхилення (S). При непараметричному розподілі дані представлені у вигляді медіани (Me) як міри положення, верхнього (Q75) і нижнього квантилів (Q25) у якості міри розсіювання. Дискретні величини представлені у вигляді абсолютних та відносних частот (процент спостережень до загальної кількості обстежених). Для порівнянь даних, які мали нормальний характер розподілу, використовували параметричні тести з оцінкою t-критерію Стюдента, F-критерію Фішера. У випадку ненормального розподілу, використовували: медіанний тест, розрахунок рангового U-критерію Манна-Уїтні, для множинного порівняння – T-критерій Вілкоксона (у випадку дослідження залежних груп). Для оцінки міри залежності між перемінними використовували кореляційний аналіз за Пірсоном при параметричному розподілі та коефіцієнт рангової кореляції Спірмена у випадку розподілу показників, що вірогідно відрізнялися від нормального. Для порівняння дискретних величин у незалежних групах застосовували критерій χ^2 максимальної правдоподібності (log-likelihood) (МП χ^2), для порівняння пар дискретних величин використовувався розрахунок модифікації точного критерію Фішера (mid-p). Для прогнозування перебігу НАСГ та ХХН, визначення діагностичної значущості показників використовували ROC-аналіз з обчисленням площі, обмеженої ROC-кривою (AUC). Для проведення статистичного та графічного аналізу отриманих результатів використовували програмні пакети Statistica for Windows версії 8.0 (Stat Soft inc., США), Microsoft Excel 2007 (Microsoft, США).

Результати дослідження. Результати проведеного дослідження свідчать про те, що у хворих на НАСП із ожирінням не було встановлено вірогідних змін ЕЗДА у порівнянні з показником у ПЗО ($p > 0,05$) (табл. 1). У хворих на НАСП із ХХН було встановлено істотне зниження ЕЗДА у 1,8 рази ($p < 0,05$), що істотно

відрізнялося від показника у хворих на НАСП ($p < 0,05$). При порівнянні показника ЕЗДА у хворих на НАСГ та НАСГ із ХХН встановлено істотне зниження відповідно у 1,3 та 2,0 рази

($p < 0,05$), а у пацієнтів з ізольованою ХХН – зниження у 1,6 рази ($p < 0,05$) із наявністю вірогідної різниці із хворими групи НАСГ та ХХН ($p < 0,05$).

Таблиця 1 – Показники функціонального стану ендотелію у хворих на неалкогольний стеатоз печінки та стеатогепатит залежно від коморбідності з ХХН та за її ізольованого перебігу ($M \pm m$)

Показники, од. вимір.	ПЗО, n = 30	Групи обстежених хворих				
		НАСП, n = 32	НАСП, ХХН, n = 110	НАСГ, n = 52	НАСГ, ХХН, n = 160	ХХН, n = 90
ЕЗДА ПА, %	14,42 ± 0,67	15,82 ± 1,61	8,54 ± 0,52 */**	11,17 ± 0,73*	7,08 ± 0,63 */***/#	9,15 ± 0,51 */###
КЦЕ $\times 10^4$ /л	3,01 ± 0,12	3,21 ± 0,13	4,37 ± 0,10 */**	3,88 ± 0,15 */**	5,67 ± 0,17 */***/#	3,98 ± 0,21 */###
NO, мкмоль/л	18,32 ± 1,25	12,65 ± 1,23*	9,48 ± 1,31*	10,52 ± 1,13*	8,28 ± 0,94*	9,55 ± 0,67*
iNOS пл, нмоль/хвхл	0,52 ± 0,01	1,21 ± 0,01*	1,87 ± 0,02 */**	1,95 ± 0,01 */**	2,53 ± 0,02 */***/#	1,74 ± 0,03 */***/###
iNOS лім, пмоль/хв х мг білка	1,55 ± 0,02	5,26 ± 0,11*	7,44 ± 0,17 */**	9,73 ± 0,35 */**	14,57 ± 0,46 */***/#	6,98 ± 0,33 */###
eNOS пл, пмоль/хв х мг білка	38,47 ± 1,31	27,32 ± 0,93*	19,50 ± 1,18 */**	21,59 ± 1,05 */**	13,25 ± 0,47 */***/#	20,83 ± 0,71 */###
ЕТ-1, пмоль/л	6,18 ± 0,43	9,31 ± 0,45*	12,43 ± 0,33 */**	15,32 ± 0,47 */**	19,27 ± 0,29 */***/#	13,64 ± 0,21 */***/###

Примітки: * – різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО ($p < 0,05$);
 ** – різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСП ($p < 0,05$);
 *** – різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ ($p < 0,05$);
 # – різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСП з ХХН ($p < 0,05$);
 ## – різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ з ХХН ($p < 0,05$).

Як вказують дані, викладені в табл. 1, у пацієнтів із поєднаним перебігом НАСП із ожирінням та ХХН спостерігалось істотніше зростання КЦЕ у системному кровообігу у 1,5 рази ($p < 0,05$) проти тенденції до зростання у хворих на НАСП ($p > 0,05$). Водночас, у хворих на НАСГ КЦЕ зросла у 1,3 рази у порівнянні з показником у ПЗО ($p < 0,05$) проти збільшення у 1,9 рази ($p < 0,05$) у хворих на НАСГ із ХХН ($p < 0,05$).

Аналіз маркерів синтетичної функції ендотелію вказує на істотніше зниження вмісту NO у крові (у 1,9 рази, $p < 0,05$) у хворих на НАСП із ХХН, ніж у пацієнтів з НАСП без коморбідності (у 1,4 рази, $p < 0,05$) та за умов ізольованого перебігу ХХН (у 1,9 рази, $p < 0,05$). Водночас, у хворих на НАСГ із ХХН та ожирінням вміст NO у крові був істотно нижчий від показника у ПЗО (у 2,2 рази, $p < 0,05$), а у хворих на НАСГ – відповідно у 1,7 рази ($p < 0,05$) (табл. 1). Пояснити при-

чини дефіциту NO у хворих на дану коморбідність НАЖХП можна дослідивши активність NO-синтаз. Згідно з отриманими даними (табл. 1), активність iNOS у крові у хворих на НАСП була істотно підвищена (у 2,3 рази, $p < 0,05$) а у хворих на НАСП із ХХН перевищувала показник у ПЗО у 3,6 рази ($p < 0,05$) із наявністю міжгрупової різниці ($p < 0,05$).

У хворих на НАСГ та НАСГ із ХХН співвідношення активності iNOS склало відповідно 3,8 та 4,9 рази ($p < 0,05$), а у пацієнтів з ізольованою ХХН – зростання у 3,3 рази ($p < 0,05$) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($p < 0,05$). Встановлена індукція активності iNOS крові у хворих на НАЖХП та ХХН не призвела до корекції вмісту NO та забезпечення адекватної вазодилатації. Активація прозапальної iNOS, ймовірно, підвищує вплив факторів агресії відносно ендотелію (індукція запалення, атерогенезу, зро-

стання інтенсивності нітрозитивного стресу із перетворенням більшої частини NO на токсичний пероксинітрит, індукція колагенутворення в печінці та нирках) із прогресуванням ЕД, атеросклерозу, ПКН та ниркової дисфункції.

Ці припущення підтверджують результати дослідження показників активності iNOS лімфоцитів, яка зростала навіть істотніше від попереднього показника. Так, у хворих на НАСП було встановлено зростання активності фермента в лімфоцитах у 3,4 рази, хворих на НАСП із ХХН – у 4,8 рази, хворих на НАСГ – у 6,3 рази, у пацієнтів з НАСГ та ХХН – у 9,4 рази, за ізолюваного перебігу ХХН – у 4,5 рази ($p < 0,05$) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($p < 0,05$), що свідчить про активний запальний процес в печінці та нирках із високою активністю нітрозитивного стресу.

Аналіз результатів досліджень функціонального стану ендотелію за показником активності eNOS у лімфоцитах вказує на її вірогідний дефіцит (табл. 1). Так, у хворих на НАСП встановлено зниження активності фермента в лімфоцитах у 1,4 рази ($p < 0,05$), хворих на НАСП із ХХН – у 2,0 рази ($p < 0,05$), хворих на НАСГ – у 1,8 рази ($p < 0,05$), хворих на НАСГ із ХХН – у 2,9 рази ($p < 0,05$), у пацієнтів з ізолюваним перебігом ХХН – зниження склало 1,9 рази ($p < 0,05$) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($p < 0,05$) із хворими на НАСГ та ХХН. Зниження активності eNOS якраз і призвело до зниження генерації NO ендотелієм та порушення ендотеліозалежних дилатаційних реакцій. Водночас, у обстежених хворих вміст ET-1 перевищував показник у ПЗО відповідно у хворих на НАСП – у 1,5 рази, хворих на НАСП із ХХН – у 2,0 рази із наявністю вірогідної різниці ($p < 0,05$). У хворих на НАСГ вміст ET-1 перевищив показник у ПЗО – у 2,5 рази, у пацієнтів з НАСГ та ХХН – у 3,1 рази, а в групі хворих на ХХН та нормальною масою тіла – у 2,2 рази ($p < 0,05$). Проведені дослідження вказують на взаємозумовленість порушення функціонального стану ендотелію у хворих на НАЖХП та ожиріння з розвитком та прогресуванням ХХН. Генерація нейтрофілами під час загострення ХХН у хворих на НАСП та НАСГ значної кількості АФК та нітрогену та гіперпродукція NO лімфоцитами унаслідок активації iNOS із прогресуючим ушкодженням ендотелію (зниження активності eNOS та зростання кількості злущених ендотеліоцитів) призводить до істотної ЕД (зниження співвідношення NO до ET-1

3,0 у ПЗО проти зниження до відповідно 0,8 та 0,4, тобто у 3,8 та 7,5 рази, $p < 0,05$), що супроводжується вазоспазмами внаслідок гіперпродукції ET-1 та дефіциту NO, істотними розладами плинності крові та підсилення процесів адгезії формених елементів до судинної стінки, які переважно перебувають у спазмованому стані. Зазначені обставини, ймовірно, відіграють вирішальну патогенетичну роль у розвитку АГ у хворих на ХХН. Максимальні прояви ЕД серед груп порівняння були нами встановлені у хворих на НАСП із ХХН та НАСГ із ХХН, де була встановлені грубі розлади ендотеліозалежної вазодилатації плечової артерії: відповідно показник знижався у 1,7 та 2,0 рази ($p < 0,05$), що вказує на роль ЕД у патогенезі розладів судинного тонуусу та АГ. Таким чином, у хворих на НАЖХП із супровідним ожирінням та ХХН було встановлено стан гіперагрегації тромбоцитів, плазмової гіперкоагуляції, зокрема активації 2-ї та 3-ї фаз коагуляційного гемостазу, зниження антикоагулянтного потенціалу крові, пригнічення фібринолітичної активності плазми крові, яка виникає за рахунок гальмування ферментативного, Хагеман-залежного фібринолізу, які є найбільш вираженими за супровідної ХХН.

Аналіз показників функціонального стану ендотелію у хворих на НАЖХП із ХХН залежно від її стадії (табл. 2) показує, що у хворих на НАСП із ХХН показник ЕЗДА вірогідно знижується від I до III стадії ($p < 0,05$).

У групі хворих на НАСГ із ХХН ЕЗДА чітко залежить від стадії ХХН і вірогідно знижується від I до II та від II до III стадії ХХН ($p < 0,05$) (табл. 2). Кількість циркулюючих ендотеліоцитів у хворих на НАСП зростають при прогресуванні від I до II та від II до III стадії ХХН ($p < 0,05$), у той час, коли у хворих на НАСГ – такої залежності немає: показник зростає від I до III стадії ХХН ($p < 0,05$).

Аналіз інших показників ЕД у хворих на НАСП із ХХН таких, як активність iNOS в плазмі та лімфоцитах, ET-1 вірогідно зростають від I до II та від II до III стадії ХХН ($p < 0,05$) (табл. 2), а активність eNOS вірогідно знижується від I до II та від II до III стадії ($p < 0,05$), у той час, коли у групі хворих на НАСГ із ХХН чітко залежить від стадії ХХН і вірогідно змінюється від I до II та від II до III стадії ХХН ($p < 0,05$), окрім активності iNOS у лімфоцитах, яка зростає від I до III стадії ХХН ($p < 0,05$), а зміни між I та II стадіями невірогідні.

Таблиця 2 – Показники функціонального стану ендотелію у хворих на неалкогольний стеатоз печінки та стеатогепатит та ХХН залежно від її стадії

Показники од. вимір	ПЗО (n = 30)	Групи обстежених хворих					
		Хворі на НАСП, ХХН			Хворі на НАСГ, ХХН		
		I ст. (n = 45)	II ст. (n = 36)	III ст. (n = 29)	I ст. (n = 63)	II ст., (n = 52)	III ст. (n = 45)
ЕЗДА ПА,%	14,42 ± 0,67	9,76 ± 0,31*	8,54 ± 0,12 */**	8,17 ± 0,11 */**	7,58 ± 0,23*	7,15 ± 0,18*	6,61 ± 0,10 */**/**
КЦЕ x10 ⁴ /л	3,01 ± 0,12	4,11 ± 0,09*	4,37 ± 0,04 */**	4,58 ± 0,06 */**/**	5,47 ± 0,07*	5,68 ± 0,05*	5,81 ± 0,06 */**
NO, мкмоль/л	18,32 ± 1,25	10,35 ± 0,93*	9,46 ± 0,72*	9,14 ± 0,51*	8,89 ± 0,24*	8,29 ± 0,26*	7,78 ± 0,19 */**
iNOS пл, нмоль/хвхл	0,52 ± 0,01	1,81 ± 0,01*	1,88 ± 0,02 */**	1,94 ± 0,01 */**/**	2,47 ± 0,02*	2,54 ± 0,01 */**	2,59 ± 0,01 */**/**
iNOS лім, пмоль/хв х мг білка	1,55 ± 0,02	7,03 ± 0,05*	7,43 ± 0,07 */**	7,75 ± 0,06 */**/**	14,22 ± 0,11*	14,47 ± 0,16*	14,69 ± 0,07 */**
eNOS пл, пмоль/хв х мг білка	38,47 ± 1,31	22,32 ± 0,63*	19,52 ± 0,45 */**	17,29 ± 0,37 */**/**	15,72 ± 0,23*	13,21 ± 0,26 */**	12,55 ± 0,17 */**/**
ET-1, пмоль/л	6,18 ± 0,43	11,81 ± 0,15*	12,43 ± 0,17 */**	13,28 ± 0,13 */**/**	17,68 ± 0,21 *	19,27 ± 0,19 */**	19,99 ± 0,14 */**/**

Примітки: *– зміни вірогідні у порівнянні із показником у ПЗО (p < 0,05);

**– зміни вірогідні у порівнянні із показником у групі пацієнтів I стадії ХХН (p < 0,05);

*** – зміни вірогідні у порівнянні із показником у групі пацієнтів II стадії ХХН (p < 0,05).

Однак, за більшістю параметрів ЕД чітко прослідковується залежність між показниками у

Висновки

У пацієнтів з НАЖХП та ХХН у осіб з ожирінням встановлені наступні порушення: наростаючої дисфункції ендотелію, яка виникає внаслідок впливу метаболічної інтоксикації (гіперліпідемія, постпрандіальна гіперглікемія, зростання ступеня ІР, гіперлептинемія, дефіцит адипонектину, посилення оксидативного та нітритивного (гіперактивація іNOS) стресу), і полягає у зниженні ендотеліозалежної вазодилатації плечової артерії, дефіциті синтезу та ліберації монооксиду нітрогену (ендотелійрелаксуючого фактора) внаслідок дефіциту ендотеліальної

Перспективи подальших досліджень

Перспектива подальших досліджень в зазначеному напрямку полягає в дослідженні показ-

хворих на НАЖХП без ХХН та за коморбідної ХХН і має місце залежність від її стадії.

НО-синтази, істотного зростання пулу злущених ендотеліоцитів, які циркулюють у крові. Встановлені розлади дисфункції ендотелію є істотними патогенетичними чинниками та індукторами прогресування НАСЖХП та ХХН на тлі ожиріння.

Дисфункція ендотелію прогресує при трансформації неалкогольного стеатозу в стеатогепатит, із приєднанням до НАЖХП ХХН, прогресують із зростанням стадії ХХН, ступеня інсулінорезистентності, лептинорезистентності, інтенсивності оксидативного та нітритивного стресу, ліпідного дистрес-синдрому.

ників ендотеліальної дисфункції у динаміці лікування хворих із коморбідним перебігом НАЖХП та ХХН у пацієнтів на тлі ожиріння.

References (список літератури)

1. Athyros V, Tziomalos K, Katsiki N et al. [Cardiovascular risk across the histological spectrum and the clinical manifestations of non-alcoholic fatty liver disease; an update.]. *World J. Gastroenterol.* 2015. 21: 6820–6834
2. Chang Y, Ryu S, Sung E, et al. [Nonalcoholic fatty liver disease predicts chronic kidney disease in nonhypertensive and nondiabetic Korean men.] *Metabolism.* 2008. 57: 569–576.
3. Ix JH, Sharma K. [Mechanisms Linking Obesity, Chronic Kidney Disease, and Fatty Liver Disease: The Roles of Fetuin-A, Adiponectin, and AMPK.] *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010. Mar; 21(3): 406–412.
4. Franchini S, Savino A, Marcovecchio ML, et al. [The effect of obesity and type 1 diabetes on renal function in children and adolescents.] *Pediatr. Diabetes.* 2015, 16: 427–433.
5. KDIGO 2012[Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease.] *Kidney International Supplement* 2013;3:1–150.
6. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. [A new equation to estimate glomerular filtration rate.] *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604-12.
7. Machado MV, Gonçalves S, Carepa F, et al. [Impaired renal function in morbid obese patients with nonalcoholic fatty liver disease.] *Liver Int.* 2012. Feb; 32(2): 241-248.
8. Marcuccilli M, Choncho M. [NAFLD and Chronic Kidney Disease]. *Int. J. Mol. Sci.* 2016. Apr; 17(4): 562.
9. Musso G, Cassader M, Cohny S, et al. [Fatty Liver and Chronic Kidney Disease: Novel Mechanistic Insights and Therapeutic Opportunities.] *Diabetes Care.* 2016. Oct; 39(10): 1830-1845.
10. Papademetriou M, Athyros VG, Geladari E, et al. [The Co-Existence of NASH and Chronic Kidney Disease Boosts Cardiovascular Risk: Are there any Common Therapeutic Options?] *Current Vascular Pharmacology*, 2017;15:1-15.

(received 25.02.2019, published online 25.06.2019)

(одержано 25.02.2019, опубліковано 25.06.2019)

Abstract

УДК 618.146:618.25

A. B. Sukharev,
T. V. Kopitsa,

*Sumy State University, 2
Rimskogo-Korsakova str, Sumy,
Ukraine, 40007*

CONDITION OF THE UTERINE CERVIX DURING
UNCOMPLICATED MULTIPLE PREGNANCY

Premature birth is an actual problem of modern obstetrics. There is a lot of different reasons for preterm delivery. It includes maternal and fetal complications and forms one major obstetric syndrome. One of the anatomical components of it is the cervix. Objective of the study was to examine the state of the cervix during a normal multiple pregnancy. In addition, our task was to find a progressive decrease in the length of the cervix with increasing gestational age. Starting from 22-24 weeks, the rate of cervical shortening in pregnancy with twins is much higher than those in singleton pregnancies. However, the most pronounced difference in the length of the cervix in multiple pregnancies and single pregnancies was observed in the third trimester of pregnancy. Previous studies have indicated that at the time of birth, the length of the cervix in patients with multiple fetuses was significantly shorter than in singleton pregnancies. In most patients, the internal os was Y-shaped.

The study was carried out in the city clinical maternity hospital during 2013–2017. The data were collected from 20 pregnant women (group I) with dichorial twins, who had pregnancy without complications and ended in term delivery. In the second group we united 20 pregnant women with a singleton pregnancy without any complications. The data were collected from using clinical examination methods, generally accepted laboratory tests. Transvaginal cervicometry was performed to understand the threat of preterm delivery. We used a modern ultrasound device “Mylab Seven” with a 6.5 MHz.

The study showed that for multiple pregnancies, as well as for singleton pregnancies, patients who have given birth on time are characterized by a progressive decrease in the length of the cervix as the duration of pregnancy increases. Based on the finding, starting from 22–24 weeks of gestation, the rate of cervical shortening is significantly higher than that in singleton pregnancies. The study proved that the most pronounced difference in the length of the cervix in multiple pregnancies and single pregnancies is observed in the third trimester of pregnancy.

Keywords: multiple pregnancy, cervix, cervical canal.

Corresponding author: zalivna7308@gmail.com

Резюме

А. Б. Сухарєв,
Т. В. Копица,
Сумський державний університет,
вул. Римського-Корсакова,
2, м. Суми, Україна, 40007

СТАН ШИЙКИ МАТКИ ПРИ НЕУСКЛАДНЕНІЙ БАГАТОПЛІДНІЙ ВАГІТНОСТІ

Метою роботи було вивчення стану шийки матки при багатоплідній вагітності, що проходила нормально.

Дослідження проводилося на базі міського клінічного пологового будинку упродовж 2013–2018 років. Під наглядом перебувало 20 вагітних (І група) з дихоріальними двійнями, у яких вагітність проходила без ускладнень і закінчилася терміновими пологамі. До ІІ групи увійшли 20 вагітних із одноплідною вагітністю, у яких також вагітність проходила без ускладнень. Вивчено загальний, соматичний, акушерсько-гінекологічний анамнез, особливості перебігу вагітності, пологів, стан шийки матки шляхом вагінального дослідження. Окрім клінічних методів обстеження та загальноприйнятих лабораторних досліджень, з метою оцінки загрози передчасного переривання вагітності проводилася трансвагінальна цервікометрія. Вивчено стан шийки матки при неускладненому перебігу багатоплідної вагітності. Дослідження показало прогресивне зменшення довжини шийки матки по мірі збільшення гестаційного терміну. Починаючи з 22–24 тижнів темпи вкорочення шийки матки при вагітності двійнею значно перевищували такі при одноплідній вагітності. Так, у терміні вагітності 25–27 тижнів довжина шийки матки при багатоплідності становила $33,2 \pm 3,7$ мм проти $35,6 \pm 3,3$ мм при одноплідній вагітності ($p > 0,05$). При індивідуальному аналізі звертала на себе увагу значна варіабельність досліджуваного показника у пацієнок із багатоплідністю: від 10,9 мм до 47,6 мм. Найбільш значна різниця у довжині шийки матки при багатоплідній і одноплідній вагітності відзначалася у третьому триместрі вагітності. У терміні пологів довжина шийки матки у пацієнок із багатопліддям була значно коротшою, ніж при одноплідній вагітності. У більшості пацієнок внутрішній зів мав Y-подібну форму. Виявлені зміни шийки матки можуть бути пов'язані зі зміною гормонального фону впродовж періоду гестації, витончення міометрію із зростанням терміну вагітності. Отримані результати можуть бути застосовані в практичній діяльності лікарів ультразвукової діагностики. Перспективи подальших досліджень пов'язані з вивченням стану шийки матки при загоді переривання вагітності, оцінкою ефективності використання медикаментозних засобів і акушерського песарію.

Ключові слова: багатоплідна вагітність, шийка матки, цервікальний канал.

Автор, відповідальний за листування: zalivna7308@gmail.com

Introduction

Premature birth is one of the most important problems of modern obstetrics. The etiology of preterm birth is multifactorial and includes both maternal and fetal complications against the background of the action of functionally weakened variants of many genes thus preterm labor is considered as a major obstetric syndrome. One of the anatomical components of this syndrome is the cervix. Of-

ten, in singleton pregnancy, the only reliable prognostic marker of threatening preterm labor is untimely maturation of the cervix against the background of uterine activity [1, 2, 5]. At the same time, there are few publications on the subject of the state of the cervix uterine pregnancy with normal pregnancy and the threat of abortion during various periods of gestation [3, 7].

In obstetric practice, the state of the cervix is assessed by vaginal examination, ultrasound screening [4, 6]. In addition, transvaginal ultrasonic cervicometry, which is the “gold standard” for measuring the cervix, is widespread [8]. It allows you to more accurately visualize the area of the internal and external os, measure the length of the cervix, determine the shape and degree of expansion of the internal os and the cervical canal and help to avoid many transabdominal measurement errors.

Objective: to study the state of the cervix during a normal multiple pregnancy.

Materials and research methods

The study was conducted on the basis of the city clinical maternity hospital during 2013–2017. Under observation there were 20 pregnant women (group I) with dichorial twins, who had pregnancy without complications and ended in term delivery. Group II included 20 pregnant women with a singleton pregnancy, which also had a pregnancy without complications. The general, somatic, obstetric-gynecological history, the features of the course of pregnancy, childbirth, and the condition of the uterine cervix by vaginal examination were studied. In addition to clinical examination methods and generally accepted laboratory tests, transvaginal cervicometry was performed to assess the threat of premature termination of pregnancy. For this, a modern ultrasound device “MyLab Seven” with a

6.5 MHz transvaginal transducer was used. An ultrasound study paid attention to the number and position of the fetuses, the type of placentation in pregnant women. The length of the cervix was determined, the presence of T-, Y-, V-, U-shaped changes in the internal os was detected. The studies were conducted for the first time in terms of 11–13 weeks of pregnancy, and then, when prescribing correction, at least 1 time in 3 weeks.

Mathematical processing of indicators was carried out using the methods of variation statistics for comparing the two sets of average values using the Student’s criterion t of the variation statistics.

Research results and discussion

The average age of the examined I groups was 27.0 ± 4.3 years. 6 (30.0 %) women had their first pregnancy, and the other had a second one. Previous pregnancies ended in term childbirth. Cases of spontaneous or artificial abortion were not. Operations on the cervix in the gynecological history are absent. All women with uncomplicated pregnancy were observed in the women consultation.

The average age of the surveyed group II was 25.0 ± 3.3 years. 7 (35.0 %) women had their first pregnancy, and the other had a second one. Previous pregnancies ended in secondary term deliveries. Cases of spontaneous or artificial abortion were not. Women during pregnancy were observed on an ambulant basis.



Picture 1 – Opening of the internal os (Y-shaped) in a patient with twins, 24–25 weeks of gestation

Studies have shown that for multiple, as well as for singleton pregnancies, patients who have given birth on time are characterized by a progressive decrease in the length of the cervix as the duration of pregnancy increases.

The initial length of the cervix with multiple fetuses was slightly higher. But up to 22–24 weeks, the absolute values of the length of the cervix in multiple pregnancies and single pregnancies in patients who gave birth in time did not differ significantly ($p_{1-2} > 0.05$).

So, in the first half of pregnancy, the length of the cervix during a multiple pregnancy was 43.2 ± 3.9 mm, 42.2 ± 3.8 mm, 38.2 ± 4.0 mm versus 40.1 ± 3.8 mm, 39.1 ± 3.6 mm and 37.2 ± 3.0 mm for single-pregnancy, respectively, at gestational periods up to 15 weeks, at 16–18 weeks and at 19–21 weeks.

But already by 22–24 weeks, with multiple fetuses, lower cervical length was noted than with single-pregnancy: 37.7 ± 4.1 mm versus $38.2 \pm$

3.8 mm. Studies allow us to conclude that from this time onwards, the rate of shortening of the cervix during pregnancy with twins is much higher than during singleton pregnancy. Thus, at 25–27 weeks, the length of the cervix with multiple babies was 33.2 ± 3.7 mm against 35.6 ± 3.3 mm in single-pregnancy ($p_{1-2} > 0.05$). In an individual analysis, the pronounced variability of the studied parameter in patients with multiple fetuses: from 10.9 mm to 47.6 mm attracted attention.



Picture 2 – The deepening and widening of the internal OS of the cervix in multiple pregnancy

The most pronounced difference in the length of the cervix in multiple pregnancies and single pregnancies was observed in the 3rd trimester of pregnancy. So with multiple fetuses, at 28–30 weeks the length of the cervix was 30.2 ± 3.9 mm, at 31–33 weeks – 27.8 ± 4.1 mm, at 34–36 weeks – $21.1 \pm$

3.1 mm ($p_{1-3} > 0.05$). In singleton pregnancy, these figures were respectively: 35.4 ± 3.7 mm, 34.7 ± 3.8 mm, 34.5 ± 4.1 mm ($p_{1-3} > 0.05$). By the time of birth, the length of the cervix in patients with multiple fetuses was 20.7 ± 3.9 mm versus 31.6 ± 3.9 mm in single-pregnancy ($p_{1-2} > 0.05$).

Table 1 – The length of the cervix by ultrasound (M \pm m)

Term of the pregnancy	Till 15 weeks	16–18 weeks	19–21 weeks	22–24 weeks	25–27 weeks	28–29 weeks	31–33 weeks	34–36 weeks
1 group	$43,2 \pm 3,9$ mm	$41,2 \pm 3,8$ mm	$38,2 \pm 4,0$ mm	$37,7 \pm 4,1$ mm	$33,2 \pm 3,7$ mm	$30,2 \pm 3,9$ mm	$27,8 \pm 4,1$ mm	$21,1 \pm 3,1$ mm
2 group	$40,1 \pm 3,8$ mm	$39,1 \pm 3,6$ mm	$37,2 \pm 3,0$ mm	$38,2 \pm 3,8$ mm	$35,6 \pm 3,3$ mm	$35,4 \pm 3,7$ mm	$34,7 \pm 3,8$ mm	$34,5 \pm 4,1$ mm
	$p_{1-2} > 0,05$	$p_{1-2} > 0,05$	$p_{1-2} > 0,05$	$p_{1-2} > 0,05$	$p_{1-2} > 0,05$	$p_{1-2} > 0,05$	$p_{1-2} > 0,05$	$p_{1-2} > 0,05$

Such differences in the length of the cervix in multiple pregnancies and single pregnancies are explained by different rates of shortening. Already from the beginning of the second trimester of multiple pregnancy, the rate of cervical shortening was significantly higher than that of single-pregnancy.

As with singleton pregnancies, there were no significant differences in the length of the cervix depending on parity.

In assessing the state of the internal os, it was noted that almost half of (47.0 %) patients with multiple fetuses who gave birth in time, the opening

of the internal os of various degrees of severity was noted already at 23–27 weeks of pregnancy

From the beginning of the third trimester of multiple pregnancies, the rate of cervical shortening was significantly higher than in the comparison group. This phenomenon was observed in 80.0 % of pregnant women of group I. It should be emphasized that the strict dependence of the degree of dilatation of the internal os of the cervix on the gestational period is not revealed. In most patients, the internal os was Y-shaped.

When initially not significantly different indicators of the length of the cervix ($p_{1-2} > 0.05$) up to 15

weeks of pregnancy (43.2 ± 3.9 mm in multiple pregnancies; 40.1 ± 3.8 mm in single-pregnancy), its length significantly decreased in patients with multiple pregnancy ($p_{1-2} < 0.001$) and amounted to 21.1 ± 3.1 mm by the time of birth. At the same time, when single-pregnancy, it slightly changed ($p_{1-2} > 0.05$) and amounted to 34.5 ± 4.1 mm.

The detected decrease in the length of the cervix, changes in the internal os can be associated with changes in hormonal levels during the period of gestation, thinning of the myometrium with an increase in gestational age.

Conclusions

1. In pregnant women with uncomplicated multiple pregnancy, there is a gradual decrease in the length of the cervix as the gestation period increases.

2. Starting from 22–24 weeks of gestation, the rate of cervical shortening is significantly higher than that in singleton pregnancies.

3. The most pronounced difference in the length of the cervix in multiple pregnancies and single pregnancies is observed in the third trimester of pregnancy.

4. At the end of dichorial diamniotic pregnancy, the internal os of the cervix becomes predominantly Y-shaped.

Prospects for further research

Prospects for further research related to the study of the state of the cervix with the threat of

abortion, evaluation of the effectiveness of the use of drugs and obstetric pessary.

References

1. Carmody JB, Charlton JR. [Short-term gestation, long-term risk: prematurity and chronic kidney disease]. *Pediatrics*. 2013; 131:6:1168–1179.
2. Martin JA, Hamilton B E, Ventura S J. [Births: Final data for. 2011]. *Natl Vital Stat Rep*. 2013; 62.
3. Arabin B, Alfirevic Z. [Cervical pessaries for prevention of spontaneous preterm birth: past, present and future]. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013; 42(4):390–399.
4. Conde-Agudelo A, Romero R. [Prediction of preterm birth in twin gestations using biophysical and biochemical tests]. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2014; 211:583–595.
5. Goya M, De La Calle M, Pratcorona L et al. [Cervical pessary to prevent preterm birth in women with twin gestation and sonographic short cervix: a multicenter randomized controlled trial (PECEP-Twins)]. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2016; 214:145–52.
6. Barros-Silva J, Pedrosa AC, Matias A. [Sonographic measurement of cervical length as a predictor of preterm delivery: a systematic review]. *Journal of perinatal medicine*. 2014; 42:281–93.
7. Romanenko T.G., Melnichuk I.P. [Bagatoplidna vagitnist ta istmiko-tservikalna nedostatnist]. *Zdorove zhenschiny*. 2014; 6 (92):33–40.
8. Boychuk A, Boyko V, Behosh B. [Ultrazvukovi kryteriyi stanu shyjky matky v diagnostychnykh zagrozy peredchsnykh pologiv pry bagatoplidnij vagitnjsti]. *Aktual'ni py'tannya pediatriyi, akusherstva ta ginekologiyi*. 2015; 1:99–103.

(received 25.02.2019, published online 25.06.2019)

(одержано 25.02.2019, опубліковано 25.06.2019)

Abstract

УДК 616.831-005.1-06:616.12-005.4:575.113.2(043.5)

A. Volkogon,
A. Roshchupkin,
Ya. Chumachenko,
V. Harbuzova,
A. Ataman,

Sumy State University, 2 Rimskogo-
Korsakova st., Sumy, Ukraine,
40007

ASSOCIATION OF MALAT1 RS3200401 GENE
POLYMORPHISM WITH KIDNEY CANCER IN UKRAINIAN
POPULATION

Introduction. As it is known, only 2 % of the human genome encodes proteins, while the greater part of the genome corresponds to non-coding sequences. In the recent years among a large variety of non-coding sequences special attention of researchers was drawn to long non-coding RNA MALAT1. This sequence first was detected in 2003 in non-small cell lung cancer cells. Today the results of numerous experiments revealed that *MALAT1* is one of the major genes involved in various types of cancer, including kidney cancer.

Purpose. To study the association between *MALAT1* rs3200401 polymorphism and kidney cancer development in Ukrainian population.

Materials and methods. 101 patients with kidney cancer (renal cell carcinoma) was enrolled into the study. The final diagnosis was based on anamnesis data, clinical, biochemical and instrumental examinations according to the recommendations of European Association of Urology. All participants were treated in the hospital of Sumy Regional Oncology Center. The control group included 100 healthy individuals without personal cancer history. The study of *MALAT1* rs3200401 SNP was performed by Real-time PCR using 7500 Fast Real-time PCR System (Applied Biosystems, Foster City, USA) and Taq-Man Assays (Taq-Man®SNP Assay C_3246069_10). Statistical analyses were performed using Statistical Package for Social Science software (SPSS, version 17.0, Chicago, IL, USA) and online resource “SNIPKA”.

Results. The distribution of CC-homozygotes, CT-heterozygotes and TT-homozygotes in patients with kidney cancer was 71 (70.3%), 29 (28.7 %) and 1 (0.99 %), respectively. In the control group, distribution of genotypes was 59 (59.0 %), 32 (32.0 %) and 9 (9.0 %), respectively. The significant difference in genotypes distribution between kidney cancer patients and the control group was found ($P = 0.022$). Genotypic analysis has shown that T-minor allele carriers had less risk of kidney cancer development compared to patients with CC-genotype ($P = 0.031$, OR = 0.101, 95 % CI = 0.013–0.814).

Conclusion. There is statistically significant link between *MALAT1* rs3200401 polymorphism and kidney cancer development in Ukrainian population. Individuals with minor T-allele (TT- and CT-genotypes) have less risk of renal cell carcinoma development compared to major homozygotes (CC).

Keywords: MALAT1, long non coding RNA, single nucleotide polymorphism, renal cell carcinoma.

Corresponding author: volkogon_andrei@ukr.net

Резюме

**А. Д. Волкогон,
А. А. Рошчупкін,
Я. Д. Чумаченко,
В. Ю. Гарбузова,
О. В. Атаман,**

*Сумський державний університет,
вул. Римського-Корсакова,
2, м. Суми, Україна, 40007*

ЗВ'ЯЗОК ПОЛІМОРФІЗМУ RS3200401 ГЕНУ MALAT1 З РАКОМ НИРКИ В УКРАЇНСЬКІЙ ПОПУЛЯЦІЇ

Наведено результати вивчення поліморфізму rs3200401 гену MALAT1 у 101 хворого на рак нирки та 100 осіб контрольної групи. Виявлено статистично значиму різницю у розподілі генотипів за поліморфізмом rs3200401 гену MALAT1 у пацієнтів з раком нирки та осіб без цієї недуги. У носіїв мінорного алелю (генотипи Т/Т та С/Т) за поліморфізмом rs3200401 гену MALAT1 ризик розвитку раку нирки менший у порівнянні з домінантними гомозиготами (С/С). Мінорний алель (Т) є протективним.

Ключові слова: MALAT1, довга некодуюча РНК, одонуклеотидний поліморфізм, рак нирки.

Автор, відповідальний за листування: *volkogon_andrei@ukr.net*

Introduction

Today more and more scientific articles report about various transcripts that do not encode amino acid sequences. In humans, about 20,000 genes encoding proteins have been detected. These genes presenting no more than 2% of the whole genome. Wherein almost 90% of our genome is actively transcribed. Thus, most of transcripts are represented by non-coding RNAs that regulate the expression of more than 70% human genes [1].

The non-coding RNA molecules, depending on their length, are divided into short (less than 200 nucleotides) and long (more than 200 nucleotides). While the influence of short versions of these molecules, especially miRNAs, on cancer development by inhibiting of RNA expression has already been described, the effect of long non-coding RNAs is less clear [2].

Particular attention is paid to MALAT1 transcript (metastasis associated lung adenocarcinoma transcript), also known as NEAT2 (noncoding nuclear-enriched abundant transcript 2), which belongs to class of long non-coding RNA [3]. MALAT1 gene was firstly identified in 2003 in non-small cell lung cancer cells, which had the high level of MALAT1 expression [4]. Numerous publications shown the link between MALAT1 expression and various types of cancer development including endometrial cancer, breast cancer, cervical cancer, colorectal cancer, hepatocellular carcinoma, liver cancer, neuroblastoma, osteosarcoma, pancreatic cancer, prostate cancer, bladder cancer, stomach cancer, undifferentiated embryonic liver sarcoma and lung cancer [5]. Rare cases of chromosomal translocation involving MALAT1 have been

reported in kidney carcinoma cells [6]. Along with this, studies about association of MALAT1 gene polymorphisms with kidney cancer development are absent both in Ukrainian population and in other populations and ethnic groups of the world.

Objective. To study the association between MALAT1 rs3200401 gene polymorphism and kidney cancer development in Ukrainian population.

Materials and methods. The study was conducted using venous blood of 101 kidney cancer (renal cell carcinoma) patients. The final diagnosis was established on the basis of anamnesis, clinical, biochemical and instrumental methods data in accordance with European Association of Urologists (EAU) recommendations. The control group consisted of 100 clinically healthy donors who had no oncological diseases in history.

The research was carried out in compliance with the basic provisions of Convention on Human Rights and Biomedicine, Declaration of Helsinki of the World Medical Association (1964, with subsequent amendments, including version 2000) and the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 690 dated 23.09. 2009. All participants signed an informed consent to participate in studies with subsequent venous blood using for genetic analysis.

Determination of MALAT1 rs3200401 gene polymorphism was carried out by real time polymerase chain reaction (Real-Time PCR) method using the TaqMan®SNP Assay C_3246069_10 components. Amplification mode: primary denaturation – 20 s at 95°C, denaturation – 30 s at 95°C, annealing with elongation –

30 seconds at 60°C (only 50 cycles). The amplification and results analysis were carried out using 7500 Fast Real-Time PCR System (Applied Biosystems, Foster City, USA) and 7500 Fast Real-time PCR Software.

Statistical data processing was performed using SPSS 17.0 software package and “SNIPKA” online

resource (<https://thething.shinyapps.io/SNPcalc>). P < 0.05 was considered as significant.

Results. The distribution of rs3200401 genotypes in renal cell carcinoma patients and control group individuals corresponded to Hardy-Weinberg equilibrium (Table 1).

Table 1 – Frequency of *MALAT1* rs3200401 gene polymorphism alleles and genotypes in case and control groups

	Case	Control
Homozygotes CC, n (%)	71 (70.3)	59 (59)
Heterozygotes CT, n (%)	29 (28.7)	32 (32)
Homozygotes TT, n (%)	1 (1)	9 (9)
C-allele	0.85	0.75
T-allele	0.15	0.25
χ^2	1,12	2.15
P	> 0.05	> 0.05

Note: n is the number of patients, χ^2 and P represent the deviations of each group from Hardy-Weinberg equilibrium

Among kidney cancer patients the number of main allele homozygotes (CC) was 71 (70.3%), heterozygotes (CT) – 29 (28.7%), recessive allele homozygotes (TT) – 1 (1%). In control group the distribution of genotypes was as follows: main allele homozygotes (CC) – 59 (59%), heterozygotes (CT) – 32 (32%), minor homozygotes – 9 (9%). The alleles frequency was also calculated.

In the case group the frequency of main and minor alleles was 0.85 and 0.15, respectively. In the control group the main allele frequency was 0.75, the minor allele frequency – 0.25. Comparative analysis showed that difference in genotypes distribution and alleles frequencies between two groups is statistically significant (P = 0.022 and P = 0.016, respectively) (Figure 1).

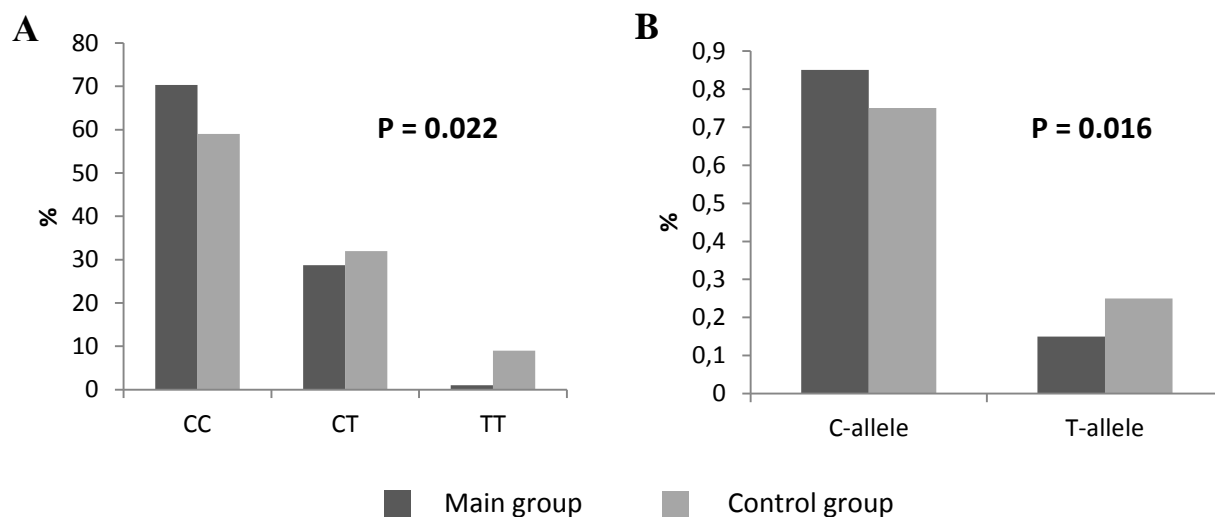


Figure 1 – Comparison of rs3200401 genotypes (A) and alleles (B) frequencies in main (dark columns) and control (light column) groups

In order to determine the risk of kidney cancer development depending on rs3200401 genotypes, the odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI) for the four main models of inheritance were

calculated (Table 2). Recessive model had the lowest Aikake index. According to this, the minor allele carriers (CT- and TT-genotypes) have the lower kidney cancer risk (P = 0.031, OR = 0.101,

95% CI = 0.013-0.814) compared to CC-homozygotes.

Discussion. MALAT1 is highly conserved long non-coding RNA, which firstly was associated with lung tumors with high metastasis propensity [4]. *MALAT1* gene is located on 11q13.1 and consists of 8,829 nucleotides (according to genecards.org). According to the base of single-nucleotide polymorphisms (dbSNP) there are 5558 single nucleotide polymorphisms within *MALAT1* gene [7].

MALAT1 gene is often associated with various tumors development. Hai-min Zhang et al.

Table 2 – Analysis of *MALAT1* rs3200401 gene polymorphism association with kidney cancer under different models of inheritance

Model	P	OR (95% CI)	AIC
Dominant	0.095	0.608 (0.339-1.090)	21.58
Recessive	0.031	0.101 (0.013-0.814)	16.61
Overdominant	0.612	0.856 (0.469-1.563)	24.14
Additive ¹	0.362	0.753 (0.409-1.386)	17.78
	0.026	0.092 (0.011-0.750)	

Note: 95% CI – 95% confidence interval; OR – odds ratio; AIC – Akaike Information Criterion.

¹The first line in additive model describes comparison of CT-genotype with CC-genotype, the second line – comparison of TT-genotype with CC-genotype

The genotyping of lung cancer patients for *MALAT1* rs3200401 polymorphism was performed by Wang et al. It was found that patients with TT- and CT-genotypes had significantly higher average life expectancy compared to homozygotes CC. Authors concluded T-allele is linked to longer life expectancy among patients with lung cancer [11]. Peng et al., studying the effects of several *MALAT1* gene polymorphisms on breast cancer development, found that rs3200401 heterozygotes (CT) had lower breast cancer risk compared to dominant homozygotes (CC) [12].

Our results revealed the statistically significant association between *MALAT1* rs3200401 gene polymorphism and kidney cancer development. It has been established that T-allele is protective, and T-allele carriers (CT and TT genotypes) have lower risk of kidney cancer development compared to homozygotes CC.

In recent years the role of long non-coding RNAs, in particular MALAT1, in cardiovascular diseases pathogenesis was actively studied. Qian Li et al. studied the association of *MALAT1* gene

revealed that MALAT1 transcript expression correlates with size, stage of tumors and metastases in lymph nodes in patients with lung cancer. No reliable association with distant metastases was detected. It was also found that among patients with high *MALAT1* gene expression 16 had tumor size less than 4 cm and 30 had tumor size greater or equal to 4 cm. Among patients with low *MALAT1* expression 49 had tumor size less than 4cm, and 11 patients had tumor size greater or equal to 4 cm [8].

polymorphisms with congenital heart diseases development in Chinese population. Scientists have established the significant association between rs619586 polymorphism and risk of congenital heart diseases development. According to dominant model of inheritance patients with AG- and GG-genotypes had significantly lower congenital heart diseases risk compared to individuals with AA-genotype. Newborns with rs619586 GG-genotype also had a lower risk of congenital heart diseases development. The protective effect of this SNP under additive model was also significant. Wherein significant association between rs11227209, rs3200401 polymorphisms and congenital heart defects development was not detected [9]. Wang et al. demonstrated that rs619586G-allele is protective against coronary arteriosclerosis. Also statistical analysis showed that coronary artery atherosclerosis patients with rs11227209G-, rs619586G- and rs3200401T-alleles have lower total cholesterol level [10].

Conclusions

1. There is the link between MALAT1 rs3200401 gene polymorphism and kidney cancer development in Ukrainian population.

Prospects for further research

Today is shown that MALAT1 gene and its polymorphisms are associated with many types

2. The carriers of MALAT1 rs3200401 gene polymorphism minor allele (genotype TT and CT) have the less risk of renal cell carcinoma development compared to homozygotes CC.

of oncological processes. Therefore, our further research will be aimed at detecting the association of rs3200401 SNP with other types of oncological nosologies.

References

1. Ewan A Gibb, Carolyn J Brown, Wan L Lam. The functional role of long non-coding RNA in human carcinomas. *Carolyn Mol Cancer*. 2011; 10: 38. doi: 10.1186/1476-4598-10-38.
2. Hirata H, et al. Long noncoding RNA MALAT1 promotes aggressive renal cell carcinoma through Ezh2 and interacts with miR-205. *Cancer Res*. 2015;75:1322–1331. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-2931.
3. John N Hutchinson, et al. A screen for nuclear transcripts identifies two linked noncoding RNAs associated with SC35 splicing domains. *BMC Genomics* 2007; doi: 10.1186/1471-2164-8-39.
4. Diederichs S, Wang W, Boing S, Metzger R, Schneider PM, Tidow N, Brandt B, Buerger H, Bulk E, et al. 2003. MALAT-1, a novel noncoding RNA, and thymosin β 4 predict metastasis and survival in early-stage non-small cell lung cancer. *Oncogene* 22: 8031–8041. doi:10.1038/sj.onc.1206928.
5. Xian-Yong Ma, Jian-Hui Wang, Jing-Lan Wang, Charles X Ma, Xiao-Chun Wang, and Feng-Song Liu. MALAT1 as an evolutionarily conserved lncRNA, plays a positive role in regulating proliferation and maintaining undifferentiated status of early-stage hematopoietic cells. *BMC Genomics*. 2015; 16(1): 676. doi: 10.1186/s12864-015-1881-x.
6. Ming Li, Ying Wang, Liang Cheng, Wanting Niu, Guoan Zhao, Jithin K. Raju, Jun Huo, Bin Wu, Bo Yin, Yongsheng Song, and Renge Bu. Long non-coding RNAs in renal cell carcinoma: A systematic review and clinical implications. *Oncotarget*. 2017 Jul 18; 8(29): 48424–48435. doi: 10.18632/oncotarget.17053.
7. Elizabeth M. Smigielski, Karl Sirotkin, Minghong Ward, and Stephen T. Sherry. dbSNP: a database of single nucleotide polymorphisms. *Nucleic Acids Res*. 2000 Jan 1; 28(1): 352–355. doi: 10.1093/nar/28.1.352.
8. Zhang HM, Yang FQ, Chen SJ, Che J, Zheng JH. Upregulation of long non-coding RNA MALAT1 correlates with tumor progression and poor prognosis in clear cell renal cell carcinoma. *Tumour Biol*. 2015 Apr;36(4):2947-55. doi: 10.1007/s13277-014-2925-6.
9. Qian Li, et al. The MALAT1 gene polymorphism and its relationship with the onset of congenital heart disease in Chinese. *Biosci Rep*. 2018 Jun 29; 38(3): BSR20171381. doi: 10.1042/BSR20171381
10. Genan Wang, Yaxiong Li, Yong Peng, Jian Tang and Hua Li. Association of polymorphisms in MALAT1 with risk of coronary atherosclerotic heart disease in a Chinese population. *Lipids in Health and Disease* (2018) 17:75. doi: 10.1186/s12944-018-0728-2
11. Wang JZ, et al. A genetic variant in long non-coding RNA MALAT1 associated with survival outcome among patients with advanced lung adenocarcinoma: a survival cohort analysis. *BMC Cancer*. 2017 Mar 3;17(1):167. doi: 10.1186/s12885-017-3151-6.
12. Peng R, Luo C, Guo Q, Cao J, Yang Q, Dong K, Wang S, Wang K, Song C. Association analyses of genetic variants in long non-coding RNA MALAT1 with breast cancer susceptibility and mRNA expression of MALAT1 in Chinese Han population. *Gene*. 2018 Feb 5;642:241-248. doi: 10.1016/j.gene.2017.11.013.

(received 26.02.2019, published online 25.06.2019)

(одержано 26.02.2019, опубліковано 25.06.2019)

Abstract

¹V. E. Kondratyuk,

²M. S. Yehorova,

¹A. A. Bogomolets National Medical University, 13 T. Shevchenko blvd., Kyiv, Ukraine, 01601;

²Institute of Endocrinology and Metabolism named after V. P. Komisarenko of the NAMS of Ukraine, 69 Vyshgorodskaya str, Kyiv, Ukraine, 04114

PECULIARITIES OF THE STRUCTURAL AND FUNCTIONAL STATE OF THE HEART IN PATIENTS AT DIFFERENT STAGES OF CEREBRAL ATHEROSCLEROSIS

Cerebrovascular diseases is one of the most important causes of morbidity and mortality in the adult population.

Objective: to conduct a comparative analysis of the morpho-functional changes of the heart, intracardiac and systemic hemodynamics in elderly patients with cerebral atherosclerosis (CA) of 1–3 degree.

Materials and methods: 229 patients with cerebral atherosclerosis of 2–3 degree took part in a comprehensive study. The patients were divided into 4 groups: Group 1 – patients with ischemic stroke (IS) in the right hemisphere (RH), Group 2 – with IS in the left hemisphere (LH), Group 3 – with cerebral atherosclerosis of 1–2 degree (no IS – comparison group) and Group 4 – a general group of patients who have IS. Design: simple, prospective, non-randomized, with the consistent inclusion of patients.

Results and discussion: The compared groups differed statistically significantly by the LA diameter index (ILA), the LV diastolic index (LVIDd), the LV systolic index (LVIDs) and the wall thickness of the left ventricle (LV). Thus, the highest ILA value was observed in patients with CA (1.1 times more than in patients with IS), the highest values of LVIDd and LVIDs – in the group of patients with left-hemispheric localization of IS (1.14 and 1.18 times more, accordingly, than in patients with CA without IS). The minimal thickness of the interventricular septum (IVS) and the posterior wall of the LV was in the group of patients with CA (1.18 and 1.17 times less, respectively, compared with the group of patients with AI, without taking into account the hemispheric localization of IS). Interhemispheric differences were observed only in the assessment of LVIDd, LVIDs, and the thickness of the IVS. So, in patients with left hemispheric localization of IF LVIDd, it was 1.09 times greater, and LVIDs was 1.16 times greater than in patients with right hemispheric IF, while the IVS was 1.15 times thicker in the IS group with the right hemisphere than with left hemispheric localization of IF. In the compared groups, we also observed statistically significant differences in the assessment of the parameters of systemic and intracardiac hemodynamics. So, in patients with CA, the index of the end-diastolic volume (iEDV) was 1.14 times higher and the index of the end-systolic volume (iESV) was 1.09 times less than in patients with IS, while in patients with left-hemispheric localization of IS the lowest ejection fraction and iEDV were observed compared with the group of patients with CA (1.02 and 1.15 times, respectively). Interhemispheric differences were recorded only in terms of the magnitude of the stroke

index (SI). Thus, patients with IS in LH SI was 1.2 times more than in patients with IS in RH. In the group of patients with CA and IS, non-dilatational eccentric and concentric hypertrophy of LV (LVH) was most common (37.4 % and 48.1 %–26.0 % and 61.6 %, respectively), but type III was 1.44 times more common in patients with CA, and type V – 1.28 times more often in patients with IS. Eccentric dilated LVH was most often observed in patients with IS – 2.2 times more often than in patients with CA, and concentric dilated LVH was more common in patients with CA – 1.8 times more often than in patients with IS. Interhemispheric differences were observed only in relation to types III and V LVH. Thus, in patients with right hemispheric localization of IF, concentric non-dilated LVH was 1.66 times more common, and in patients with left-hemispheric IF localization – 4.4 times eccentric non-dilated LVH.

Conclusions: in patients with CA of 1–3 degree, there were statistically significant differences in the morpho-functional changes in the heart, intracardiac and systemic hemodynamics and LV geometry, and some of these differences were hemispheric.

Keywords: cerebral atherosclerosis, left ventricular geometry, hemispheric differences.

Corresponding author: emariya83@gmail.com

Резюме

¹В. Є. Кондратюк,

²М. С. Єгорова,

¹Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, бульвар Т. Шевченка, 13, м. Київ, Україна, 01601;

²ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, Україна, 04114

ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ СЕРЦЯ У ПАЦІЄНТІВ НА РІЗНИХ СТАДІЯХ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗУ

Цереброваскулярні захворювання – одна з найважливіших причин захворюваності і смертності серед дорослого населення.

Мета дослідження: провести порівняльний аналіз морфо-функціональних змін серця, інтракардіальної та системної гемодинаміки у пацієнтів похилого віку з церебральним атеросклерозом (ЦА) 1–3 ступеня.

Матеріали і методи: в комплексному дослідженні взяли участь 229 пацієнтів з церебральним атеросклерозом 1–3 ступеня. Пацієнти були розділені на 4 групи: 1 – перенесли ішемічний інсульт (ІІ) в правій півкулі (ІІП), 2 – перенесли ІІ в лівій півкулі (ІЛП), 3 з церебральним атеросклерозом 1–2 ступеня (без ІІ – група порівняння) і 4 – загальна група пацієнтів, які ІІ. Дизайн: дослідження просте, проспективне, нерандомізоване, з послідовним включенням пацієнтів.

Результати та обговорення: Порівнянні між собою групи статистично значимо розрізнялися за індексом ЛП (ІЛП), індексом кінцево-діастолічного розміру (іКДР), індексом кінцево-сistolічного розміру (іКСР) і товщині стінок лівого шлуночка (ЛШ). Так, найбільше значення ІЛП спостерігалось у пацієнтів з ЦА (в 1,1 разів більше, ніж у пацієнтів з ІІ), найбільші значення іКДР і іКСР – в групі пацієнтів з лівопівкульною локалізацією ІВ (в 1,14 і в 1,18 разів більше відповідно, ніж у пацієнтів з ЦА без ІІ). Мінімальна товщина міжшлуночкової перетинки (МШП) і задньої стінки ЛШ була в групі пацієнтів з ЦА (в 1,18 і 1,17 разів менше відповідно в порівнянні з групою пацієнтів з ІІ без урахування півкульної локалізації ІВ). Міжпівкульні відмінності спостерігалися тільки при оцінці іКДР, іКСР і товщині МШП. Так, у пацієнтів з

лівопівкульною локалізацією ІВ іКДР в 1,09 разів, а іКСР в 1,16 разів були більше, ніж у пацієнтів з правопівкульною локалізацією ІВ, при цьому МШП була в 1,15 разів товстіша в групі ІІ з правопівкульною, ніж з лівопівкульною локалізацією ІВ. У порівнюваних нами групах також спостерігалися статистично значущі відмінності при оцінці параметрів системної та інтракардіальної гемодинаміки. Так, у пацієнтів з ЦА індекс кінцево-діастолічного об'єму (ІКДО) в 1,14 разів більше і індекс кінцево-систолического об'єму (ІКСО) в 1,09 разів менше, ніж у пацієнтів з ІІ, при цьому у пацієнтів з лівопівкульною локалізацією ІВ спостерігалася найменша фракція викиду і ІКДО в порівнянні з групою пацієнтів з ЦА (в 1,02 і 1,15 разів відповідно). Міжпівкульні відмінності були зареєстровані тільки у відношенні величини ударного індексу (УІ). Так, у пацієнтів з ІІ в ЛП УІ був в 1,2 рази більше, ніж у пацієнтів з ІІ в ПП. У групі пацієнтів з ЦА і ІІ найчастіше зустрічалися неділатійна ексцентрична і концентрична гіпертрофії ЛШ (ГЛШ) (37,4 % і 48,1 % – 26,0 % і 61,6 % відповідно), проте ІІІ тип в 1,44 рази частіше зустрічався у пацієнтів з ЦА, а V тип – в 1,28 разів частіше у пацієнтів з ІІ. Ексцентрична ділатійна ГЛШ найбільш часто спостерігалася у пацієнтів з ІІ – в 2,2 рази частіше, ніж у пацієнтів з ЦА, а концентрична ділатійна ГЛШ частіше зустрічалася у пацієнтів з ЦА – в 1,8 разів частіше, ніж у пацієнтів з ІІ. Міжпівкульні відмінності спостерігалися тільки у відношенні ІІІ і V типів ГЛШ. Так, у пацієнтів з правопівкульною локалізацією ІВ в 1,66 разів частіше зустрічалася концентрична неділатійна ГЛШ, а у пацієнтів з лівопівкульною локалізацією ІВ – в 4,4 рази ексцентрична неділатійна ГЛШ.

Висновки: у пацієнтів з ЦА 1–3 ступеня спостерігаються статистично значущі відмінності морфо-функціональних змін серця, інтракардіальної та системної гемодинаміки і геометрії ЛШ, причому деякі з цих відмінностей носять «півкульний» характер.

Ключові слова: церебральний атеросклероз, геометрія лівого шлуночка, міжпівкульні відмінності.

Автор, відповідальний за листування: emariya83@gmail.com

Вступ

Представление о взаимосвязи кардиальной и церебральной патологии вызывают несомненный интерес у врачей различных специальностей, динамично расширяясь. Изменение функции и структуры сердечной мышцы в ответ на острую и хроническую ишемию головного мозга уже много лет рассматривают в рамках церебро-кардиального синдрома – сложного комплекса метаболических, структурных и электрофизиологических сдвигов, возникающих в миокарде в ответ на острую или хроническую ишемию головного мозга.

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) – одна из важнейших причин заболеваемости и смертности среди взрослого населения. Наибо-

лее часто основой поражения сосудистой системы мозга, приводящей к развитию острых и хронических форм нарушений мозгового кровообращения (НМК), является генерализованный атеросклероз [11, 15].

Согласно классическим представлениям, атерогенез – комплекс сложных взаимодействий между сосудистой стенкой, форменными элементами крови с растворенными в ней биологически активными веществами и локальными нарушениями кровотока (триада Вирхова, 1856 г.) [22]. Возникая в одном сосудистом бассейне и постепенно прогрессируя, атеросклероз вовлекает и другие артериальные системы, приводя к формированию распространенного сосудистого поражения [7, 8]. Согласно современной концепции атеросклероза, клиническая ма-

нифестация большинства сердечно-сосудистых катастроф непосредственно связана с эволюцией АСБ и развитием соответствующих осложнений – разрывами, фрагментациями, кровоизлияниями в бляшку. Важную роль в механизмах атерогенеза играет также гемодинамический фактор, проявляющийся в виде повреждающего локального воздействия потока крови на стенку сосуда, на его эндотелий в местах физиологических изгибов и бифуркаций.

Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) в большинстве случаев является следствием гипертонической болезни. Но, как показывает практика, ГЛЖ часто обнаруживается и у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС), фибрилляцией предсердий, при ожирении, сахарном диабете (СД) и ЦВЗ. Кроме того, накопились новые данные о патогенезе ГЛЖ, которые требуют обобщения. Во многих исследованиях изучались встречаемость и прогностическое значение ГЛЖ [1–5]. В общей популяции ее распространенность увеличивается с возрастом и достигает по критериям сонографии 19 % у лиц 17–90 лет [1], а при артериальной гипертензии (АГ) – 20–50 % [6]. Увеличение массы левого желудочка (ЛЖ) на 50 г/м в индексе массы/высоты ЛЖ у мужчин и женщин связано с увеличением риска сердечно-сосудистых событий приблизительно на 50 % [2]. По данным панели NHANES II (1976–1992), у лиц с ГЛЖ в два раза возрастает вероятность сердечно-сосудистых событий после корректировки на АГ [3]. При исследовании 2461 больного, у которых диагноз ИБС был подтвержден ангиографически, больные с ГЛЖ имели на 56 % больше риск смерти в течение трех лет, чем больные без ГЛЖ после корректировки относительно других факторов риска [4]. Интересно, что диагностические критерии ГЛЖ по результатам сонографии или ЭКГ предсказывают смертность независимо [5]. У больных ИБС концентрическая гипертрофия связана с большим риском развития сердечной смерти, чем у лиц с нормальной геометрией. Так, в одном исследовании у больных ИБС реконструировали геометрические образцы изображения сердца, полученные при ангиографии. Установлено, что риск смерти больных с концентрической гипертрофией ГЛЖ выше, чем при эксцентрической или нормальной геометрии [7]. Ретроспективный анализ больных с гипертонической болезнью без ИБС показал подобный риск для сердечной смерти у больных с концентрической гипертрофией [8].

Одним из важнейших направлений кардионеврологии является совершенствование методов диагностики, профилактики и терапии объединенных кардиальных и церебральных заболеваний. Церебро-кардиальные нарушения, возникающие в остром периоде ишемического инсульта, многогранны. Инсульт с функционально-морфологическим поражением мозга провоцирует кардиальные нарушения (аритмии, ишемия миокарда). Особенно выражены эти нарушения при локализации инсульта в вертебробазилярном бассейне. Установлены полушарные особенности влияния инсульта на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы. Степень и характер нарушения функционального состояния сердца у больных инсультом в значительной мере определяет клиническое и прогностическое оформления течения как острого, так и реабилитационного периода.

Таким образом, несмотря на сравнительную «молодость» кардионеврологии как научного направления, определена роль патологии сердца в патогенезе инсульта, изучены некоторые центральные механизмы нервной регуляции деятельности сердца и особенности кардио-церебральных взаимосвязей в острый период инсульта. Однако до настоящего времени не представлены динамические механизмы формирования особенностей церебро-кардиальных взаимосвязей у больных при различных стадиях церебрального атеросклероза.

Цель исследования:

Провести сравнительный анализ морфофункциональных изменений сердца, интракардиальной и системной гемодинамики у пациентов пожилого возраста с церебральным атеросклерозом 1–3 степени.

Задачи:

- Сравнить особенности структурно-функционального состояния сердца, интракардиальной и системной гемодинамики у больных с 1–3 стадией дисциркуляторной энцефалопатии.
- Провести сравнительный анализ структурно-функционального состояния сердца, интракардиальной и системной гемодинамики у больных пожилого возраста, перенесших атеротромботический инсульт, с учетом полушарной локализации ишемического очага.

Материалы и методы

В комплексном клиничко-инструментальном исследовании приняли участие 229 пациентов с церебральным атеросклерозом 2–3 степени. Ди-

агноз “церебральный атеросклероз” формулировался в соответствии с классификацией атеросклероза ВОЗ от 2015 г. и подтверждался данными лабораторных и инструментальных исследований (ультразвуковая доплерография церебральных артерий, МРТ головного мозга). Пациенты были разделены на 4 группы: 1 – пе-

ренесшие ИИ в правом полушарии (ПП), 2 – перенесшие ИИ в левом полушарии (ЛП), 3 – с церебральным атеросклерозом 1–2 степени (без ИИ – группа сравнения) и 4 – общая группа пациентов, перенесших ишемический атеротромботический инсульт (ИИ) (табл.1).

Таблица 1 – Демографические показатели у больных с ЦА 1–3 степени

Переменная		ИИ (n = 89)	ИИ ПП (n = 39)	ИИ ЛП (n = 50)	ЦА (n = 131)
Возраст, годы (Me (Q1; Q3) (min; max)		63,0 (59,0; 68,0) (48,0; 75,0)	65,0 (62,0; 68,0) (51,0; 75,0)	62,0 (59,0; 67,3) (48,0; 75,0)	60,0 (56,0; 65,0) (44,0; 75,0)
САД		134 (121; 143)	132 (120; 145)	136 (128; 148)	129 (126; 135)
ДАД		78 (72; 97)	82 (77; 98)	88 (76; 101)	76 (73; 95)
ПАД		56 (49; 46)	50 (43; 47)	48 (47; 52)	53 (40; 53)
Пол (Абс., %)	ж	32; 36,0	14; 35,9	18; 36,0	101; 77,1
	м	57; 64,0	25; 64,1	32; 64,0	30; 22,9
Давность инсульта, годы (Абс., %)	0,5	9; 10,1	4; 10,3	5; 10,0	–
	1	67; 75,3	25; 64,1	42; 84,0	–
	1,5	13; 14,6	10; 25,6	3; 6,0	–
Давность ГБ, годы (Абс., %)	До 2	1; 1,1	0	1; 2,0	4; 3,1
	3–5	4; 4,5	0	4; 8,0	70; 52,4
	6–10	42; 47,2	20; 51,3	22; 44,0	42; 32,1
	11–15	22; 24,7	11; 28,2	11; 22,0	13; 9,9
	16–20	20; 22,5	8; 20,5	12; 24,0	2; 1,5

* – существует статистически значимая разница по сравнению с ЦА ($p \leq 0,05$)

Дизайн – исследование простое, проспективное, нерандомизированное, с последовательным включением пациентов. Проводилось на базе отдела сосудистой патологии головного мозга ГУ «Институт геронтологии имени Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины» г. Киев.

В исследование не включали пациентов со всеми формами фибрилляции предсердий, с некорректируемым артериальным давлением (АД) > 160/90 мм рт.ст., другими нарушениями ритма, требующими проведения антиаритмической терапии, снижением фракции выброса (ФВ) < 40 % по данным двухмерной ЭхоКГ, клинически выраженной сердечной недостаточностью, значительно выраженными нарушениями функции почек и печени, с наркотической или алкогольной зависимостью, перенесенными острыми воспалительными заболеваниями в течение предшествующего месяца, а также, перенесшими реваскуляризацию, с нестабильной стенокардией или

инфарктом миокарда и ревматическими пороками сердца.

Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено этическим комитетом ГУ «Институт геронтологии имени Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины» от 11 января 2016 г.

Все пациенты проходили общепринятое клиническое, лабораторное (анализ крови и мочи общий, определение липидного профиля, уровня креатинина, мочевины, глюкозы, аспаратамино-трансферазы, аланинаминотрансферазы, билирубина) и инструментальное обследование (трансторакальная эхокардиография, ЭКГ, ультразвуковая доплерография сосудов головы и шеи, МРТ головного мозга) и принимали стандартную антигипертензивную терапию (иАПФ, антагонисты кальция).

Эхокардиографические исследования проведены на аппарате «Aplio 300» («Toshiba», Япо-

ния) с использованием фазированного датчика PST-30BT 3МГц, в соответствии с рекомендациями европейского кардиологического общества. Определялись: конечно-систолический размер (КСР), конечно-диастолический размер (КДР), конечно-систолический и конечно-диастолический объёмы сердца (КСО, КДО), размер ЛП, правого желудочка (ПЖ), толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ). Рассчитывались индексы ЛП (иЛП) КСО и КДО (иКСО, иКДО), а также КСР и КДР (иКСР, иКДР), фракция вы-

броса ЛЖ (ФВ), ударный объём (УО), масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ) и индекс ММЛЖ (иММЛЖ). Для оценки геометрии ЛЖ рассчитывали индекс относительной толщины стенок ЛЖ (иОТСЛЖ) с последующим выделением нормальной геометрии, концентрического ремоделирования, концентрической и эксцентрической гипертрофии [8] и определением типов геометрии ЛЖ согласно «Prevalence and determinants of left ventricular geometric abnormalities in hypertensive patients» Hellenic Journal of Cardiology, 2017 (табл.2).

Таблица 2 – Типы геометрии ЛЖ

Тип геометрии ЛЖ	Определение	Значение иММЛЖ (г/м ²)	Значение иОТСЛЖ	Дилатация ЛЖ Значение КДО/Стела (мл/м ²)
I	Нормальная геометрия ЛЖ	Ж ≤ 95 М ≤ 115	< 0,42	< 75
II	Концентрическое ремоделирование ЛЖ	Ж ≤ 95 М ≤ 115	> 0,42	< 75
III	Эксцентрическая недилатационная ГЛЖ	Ж ≥ 95 М ≥ 115	< 0,42	< 75
IV	Эксцентрическая дилатационная ГЛЖ	Ж ≥ 95 М ≥ 115	< 0,42	> 75
V	Концентрическая недилатационная ГЛЖ	Ж ≥ 95 М ≥ 115	> 0,42	< 75
VI	Концентрическая дилатационная ГЛЖ	Ж ≥ 95 М ≥ 115	> 0,42	> 75

Диастолическая функция ЛЖ оценивалась по максимальной скорости раннего (Е) и позднего (А) наполнения ЛЖ и их соотношения (Е/А), времени замедления скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ (DT) и времени изоволюметрического расслабления миокарда ЛЖ (IVRT). Рассчитывалось отношение пика Е к пику Е', скорости движения фиброзного кольца митрального клапана (латеральной или медиальной его частей) – Е/Е'. Увеличение Е/Е' > 8 усл. ед. отражает повышение давления наполнения ЛЖ, значения > 15 усл. ед. рассматривается как маркер диастолической дисфункции [9]. Нами использована следующая классификация типов диастолической дисфункции ЛЖ: Е/А ≤ 0,8 Е/Е' ≤ 8, DT > 200 мс – I ст.; Е/А – 0,8–1,5 Е/Е' – 9–12, DT – 160–200 мс – II ст.; Е/А > 2, Е/Е' > 12, DT < 160 мс – III ст. [10].

Статистический анализ проводился с помощью непараметрических методов так как распределение значений показателей в группе не подчиняется закону Гаусса (проверка методом

Колмогорова–Смирнова). Для сравнения двух независимых групп использовался критерий критерий Манна–Уитни – U). Результаты представлены в виде медианы и 25 %, 75 % квартилей – Me (Q1; Q3).

Результаты и обсуждение

Анализируемые группы были сопоставимы по возрасту и уровням САД, ДАД, ПАД.

Сравниваемые между собой группы статистически значимо различались по иЛП и толщине стенок ЛЖ (табл. 3). Так, наибольшее значение иЛП наблюдалось у пациентов с ЦА (в 1,1 раз больше, чем у пациентов с ИИ). Минимальная толщина МЖП и ЗСЛЖ была в группе пациентов с ЦА (в 1,18 и 1,17 раз меньше соответственно по сравнению с группой пациентов с ИИ без учета полушарной локализации ИО).

Межполушарные отличия наблюдались только при оценке толщины МЖП. Так, МЖПд была в 1,15 раз толще в группе ИИ с правополушарной, чем с левополушарной локализацией ИО.

Таблица 3 – Структурно-функциональное состояние сердца у больных с ЦА 1–3 степени (Ме (Q1; Q3))

Переменная	ИИ ПП (n = 39)	ИИ ЛП (n = 50)	ЦА (n = 131)	ИИ (n = 89)	Группы	U	p
Ао диаметр, мм	33,00 (36,25; 38,00)	33,00 (34,00; 35,00)	31,50 (33,00; 34,00)	33,00 (3,50; 36,00)	1–3	1963	0,077
					2–3	2836	0,380
					1–2	871	0,392
					3–4	4442	0,151
Диаметр ЛП, см	3,90 (3,60; 4,25)	3,90 (3,48; 4,30)	4,03 (4,10; 4,32)	3,90 (3,50; 4,20)	1–3	725	0,001
					2–3	952	0,001
					1–2	821	0,951
					3–4	14454	0,001
Индекс диаметра ЛП, см/м ²	1,91 (1,67; 2,19)	2,05 (1,83; 2,19)	2,12 (2,38; 2,28)	1,96 (1,79; 2,19)	1–3	500	0,001
					2–3	791	0,001
					1–2	735	0,245
					3–4	1134	0,001
ЛП/Ао	1,10 (1,04; 1,19)	1,16 (1,06; 1,25)	1,27 (1,20; 1,33)	1,11 (1,05; 1,21)	1–3	870	0,001
					2–3	1788	0,001
					1–2	604	0,084
					3–4	2389	0,001
ФУ, %	33,00 (30,00; 37,25)	33,00 (31,00; 34,00)	33,10 (29,00; 35,00)	33,00 (31,00; 35,00)	1–3	1896	0,117
					2–3	3060	0,567
					1–2	719	0,360
					3–4	4805	0,386
МЖПд, см	1,26 (1,10; 1,32)	1,1 (0,90; 1,30)	1,02 (1,10; 1,20)	1,20 (1,00; 1,30)	1–3	1137	0,001
					2–3	1217	0,001
					1–2	522	0,006
					3–4	2178	0,001
ЗСЛЖд, см	1,10 (1,00; 1,20)	1,10 (0,90; 1,21)	0,94 (1,10; 1,17)	1,10 (0,98; 1,20)	1–3	1001	0,001
					2–3	1200	0,001
					1–2	722	0,372
					3–4	2048	0,001
иКДО, мл/м ²	55,55 (45,54; 67,81)	52,99 (38,16; 63,92)	60,89 (51,92; 68,98)	53,38 (43,08; 64,18)	1–3	2005	0,255
					2–3	2356	0,005
					1–2	681	0,206
					3–4	4053	0,009
иКСО, мл/м ²	26,74 (18,67; 36,03)	25,07 (20,49; 45,28)	23,05 (19,09; 26,15)	25,14 (19,60; 35,71)	1–3	1803	0,054
					2–3	2233	0,001
					1–2	721	0,374
					3–4	3877	0,002
ММЛЖ	198,50 (167,00; 255,25)	173,00 (155,00; 226,25)	191,00 (146,00; 234,00)	194,50 (163,00; 254,25)	1–3	2101,50	0,448
					2–3	3253,00	0,706
					1–2	747,00	0,348
					3–4	5193,00	0,795
иММЛЖ	104,00 (83,75; 111,00)	79,34 (56,22; 117,50)	89,12 (78,56; 114,66)	90,12 (76,56; 113,66)	1–3	1832,00	0,114
					2–3	2727,50	0,045
					1–2	589,50	0,028
					3–4	5156,00	0,845
ИОТСМ	0,48 (0,43; 0,56)	0,43 (0,38; 0,49)	0,43 (0,37; 0,49)	0,43 (0,38; 0,49)	1–3	1546,50	0,003
					2–3	2728,00	0,890
					1–2	432,50	0,005
					3–4	4179,00	0,136
Е/А	0,78 (0,68; 1,05)	0,81 (0,67; 1,19)	0,86 (0,74; 1,14)	0,81 (0,68; 1,09)	1–3	1806,00	0,090
					2–3	2503,00	0,151
					1–2	797,50	0,943
					3–4	4309,00	0,049
DT	171,00 (150,00; 196,00)	150,00 (117,00; 179,00)	150,00 (150,00; 150,00)	154,00 (150,00; 179,00)	1–3	1250,00	0,001
					2–3	2949,00	0,699
					1–2	498,50	0,001
					3–4	4411,00	0,012
Е/Е'	8,00 (7,00; 8,00)	7,00 (6,00; 8,00)	7,00 (6,00; 9,00)	8,00 (6,00; 8,00)	1–3	2281,50	0,580
					2–3	2842,00	0,427
					1–2	745,50	0,245
					3–4	5407,50	0,829

В сравниваемых нами группах также наблюдались статистически значимые отличия при оценке параметров системной и интракардиальной гемодинамики (табл. 3, 4). Так, у пациентов с ЦА иКДО в 1,14 раз больше и иКСО в 1,09 раз меньше, чем у пациентов с ИИ, при этом у пациентов с левополушарной локализацией ИО

наблюдалась наименьшая ФВ и иКДО по сравнению с группой пациентов с ЦА (в 1,02 и 1,15 раз соответственно). Межполушарные отличия были зарегистрированы только в отношении величины УИ. Так, у пациентов с ИИ в ЛП УИ был в 1,2 раза больше, чем у пациентов с ИИ в ПП.

Таблица 4 – Параметры интракардиальной и системной гемодинамики у больных с ЦА 1–3 степени, (Ме (Q1;Q3))

Переменная	ИИ ПП (n = 39)	ИИ ЛП (n = 50)	ГБ (n = 131)	ИИ (n = 89)	Группы	U	p
УО, мл	69,50 (54,00; 88,00)	67,00 (59,00; 86,00)	72,00 (58,20; 82,20)	67,00 (59,00; 86,00)	1–3	2261	0,895
					2–3	3234	0,985
					1–2	815	0,996
					3–4	5109	0,879
УИ, мл/м ²	31,60 (19,63; 36,90)	38,00 (36,00; 43,50)	37,30 (31,80; 43,60)	36,65 (31,58; 42,00)	1–3	1422	0,001
					2–3	2733	0,108
					1–2	386	0,001
					3–4	4810	0,480
ФВ, %	62,50 (58,00; 67,25)	61,00 (58,00; 63,00)	62,00 (60,00; 64,00)	62,00 (58,00; 64,00)	1–3	2232	0,806
					2–3	2361	0,005
					1–2	815	0,996
					3–4	4586	0,166
МОК, л/мин	5004,00 (3888,00; 6336,00)	4824,00 (4248,00; 6192,00)	5184,00 (4190,00; 5918,40)	4824,00 (4248,00; 61192,00)	1–3	2261	0,895
					2–3	3234	0,985
					1–2	815	0,996
					3–4	5109	0,879
ОПСС, кПа•с•л ⁻¹	0,026 (0,021; 0,033)	0,027 (0,021; 0,031)	0,025 (0,022; 0,031)	10,027 (10,021; 0,031)	1–3	2261	0,895
					2–3	3234	0,985
					1–2	815	0,996
					3–4	5109	0,879
СИ, л/мин•м ²	2511,37 (2256,92; 2994,65)	2572,99 (2249,13; 2962,68)	2687,75 (2288,08; 3141,43)	2561,96 (2264,79; 2988,68)	1–3	2042	0,321
					2–3	3088	0,630
					1–2	744	0,498
					3–4	5102	0,872

Согласно данным «Prevalence and determinants of left ventricular geometric abnormalities in hypertensive patients», пациенты с АГ имеют 6 типов ГЛЖ в зависимости от значений иММЛЖ, иОТСЛЖ и дилатации ЛЖ (табл. 4).

В соответствии с вышеприведенной классификацией, в анализируемых нами группах были получены следующие результаты: в группе пациентов с ЦА и ИИ чаще всего встречались недилатационная эксцентрическая и концентрическая ГЛЖ (37,4 % и 48,1 % – 26,0 % и 61,6 % соответственно), однако III тип в 1,44 раза чаще встречался у пациентов с

ЦА, а V тип – в 1,28 раз чаще у пациентов с ИИ. Эксцентрическая дилатационная ГЛЖ наиболее часто наблюдалась у пациентов с ИИ – в 2,2 раза чаще, чем у пациентов с ЦА, а концентрическая дилатационная ГЛЖ чаще встречалась у пациентов с ЦА – в 1,8 раз чаще, чем у пациентов с ИИ (табл. 5).

Межполушарные отличия наблюдались только в отношении III и V типов ГЛЖ. Так, у пациентов с правополушарной локализацией ИО в 1,66 раз чаще встречалась концентрическая недилатационная ГЛЖ, а у пациентов с левополушарной локализацией ИО – в 4,4 раза эксцентрическая недилатационная ГЛЖ.

Таблица 5 – Распределение типов геометрии ЛЖ (абс. (%) у больных с ЦА 1–3 степени, в т.ч. с учетом полушарной локализации ИО)

Тип геометрии ЛЖ	ИИ ПП	ИИ ЛП	ЦА	ИИ
I			1 (0,8)	
II			1 (0,8)	
III	3 (9,1)*	16 (40,0) #	49 (37,4)	19 (26,0)*
IV	2 (6,1)*	3 (4,50)	4 (3,1)	5 (6,8)*
V	26 (78,8)*	19 (47,5) #	63 (48,1)	45 (61,6)*
VI	2 (6,1)*	2 (5,0)*	13 (9,9)	4 (5,5)*

* – существует статистически значимая разница по сравнению с ЦА ($p \leq 0,05$);

– существует статистически значимая разница у ИИ ПП по сравнению с ИИ ЛП ($p \leq 0,05$)

Висновки

1. У пациентов с церебральным атеросклерозом 1–2 степени наблюдаются статистически значимые отличия морфо-функциональных изменений сердца, интракардиальной и системной гемодинамики по сравнению с пациентами, перенесшими атеротромботический инсульт в правом и левом полушарии, причем наиболее статистически значимые отличия наблюдались в распределении типов геометрии левого желудочка.

2. У пациентов с церебральным атеросклерозом 1–2 степени толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка была статистически достоверно меньше, а кон-

центрический недилатационный тип ремоделирования левого желудочка встречался достоверно чаще по сравнению с пациентами, перенесшими атеротромботический инсульт.

3. Для пациентов, перенесших атеротромботический инсульт, характерны межполушарные особенности геометрии левого желудочка. Так, эксцентрический недилатационный тип гипертрофии левого желудочка встречался статистически значимо чаще у пациентов с локализацией ишемического очага в левом полушарии, а концентрический недилатационный тип гипертрофии – у пациентов с правополушарной локализацией ишемического очага.

References (список літератури)

1. Badimon L, Vilahur G. Thrombosis formation on atherosclerotic lesions and plaque rupture. *Journal of Internal Medicine*. 2014;276(6):618–632.
2. Bangalore S, Gong Y, Cooper-DeHoff R.M. et al. 2014 Eighth Joint National Committee Panel recommendations for blood pressure targets revisited: Results from the INVEST study. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2014, 64:784–793.
3. Den Hartog AG, Achterberg S, Moll F.L, Kappelle L.J, Visseren F.L.J, van der Graaf Y, Algra A, SMART Study Group. Asymptomatic carotid artery stenosis and the risk of ischemic stroke according to subtype in patients with clinically manifest arterial disease. *Stroke*. 2013;44:1002–1007.
4. Fokin VF. [Sovremennyye napravleniya izucheniya funktsionalnoy mezhpolusharnoy asimmetrii]. *Funktsionalnaya mezhpolusharnaya asimmetriya i plastichnost mozga. Materialy Vseros. konf. s mezhd. Uchastiem*. Moscow, 2012, pp. 185–190.
5. Gradman AH. Optimal blood pressure targets in older adults. How low is low enough? *J. Am. Coll. Cardiol*. 2014; 64:794–796.
6. Jauch EC, Saver JL, Adams HP. et al. Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2013; 44(3):870–947.
7. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR. et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients with Stroke and Transient Ischemic Attack. A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014; 45: 2160–2236.
8. Li H, Förstermann U. Uncoupling of endothelial NO synthase in atherosclerosis and

- vascular disease. *Current Opinion in Pharmacology*. 2013;13(2):161–167.
9. Piradov MA, Domashenko MA, Maksimova MY. Reperfusion therapies for ischemic stroke. In: Piradov MA, Illarioshkin SN, Tanashyan MM, editors. *Nevrologiya XXI veka: diagnosticheskie, lechebnye i issledovatel'skie tekhnologii: Rukovodstvo dlya vrachei* [Neurology of the XXI century: diagnostic, medical and research technology: a Guide for physicians]. Vol. 2. Moscow: ATMO; 2015, 400 p.
 10. Powers WJ, Derdeyn CP, Jauch EC et al. American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*; 2015; 46(10):3020–35.
 11. Prevalence and determinants of left ventricular geometric abnormalities in hypertensive patients: A study based on the updated classification system of left ventricular geometry Hellenic. *J Cardiol*. 2017;58(2):124–132.
 12. Riecker A, Grschel K, Ackermann H. et al. The role of the unaffected hemisphere in motor recovery after stroke. *Hum Brain Mapp*. 2010; 31:1017–1029.
 13. Suslina ZA, Fonyakin AV, editors. *Kardioneurologiya. Spravochnoe rukovodstvo s obzorom klinicheskikh issledovaniy* [Cardioneurology. Reference manual with the review of clinical research]. Moscow: IMA-PRESS; 2011. 264 p.
 14. Suslina ZA, Gulevskaya TS, Maksimova MY, Morgunov VA. Narusheniya mozgovogo krovoobrashcheniya. Diagnostika, lechenie, profilaktika [Violations of cerebral circulation. Diagnosis, treatment, prevention]. Moscow: MEDpress-inform; 2016. 536 p.
 15. Tanashyan MM, Lagoda OV, Gulevskaya TS, Maksyutkina LN, Raskurazhev AA. Progressiruyuschiy tserebralnyy ateroskleroz: klinicheskie, biohimicheskie i morfologicheskie aspekty. *Annalyi klinicheskoy i eksperimentalnoy nevrologii*. 2013;7(4):4–9.
 16. Tanashyan MM, Raskurazhev AA, Shabalina AA, Lagoda OV, Gnedovskaya EV. Biomarkeryi tserebralnogo ateroskleroza: vozmozhnosti ranney diagnostiki i prognozirovaniya individualnogo riska. *Annalyi klinicheskoy i eksperimentalnoy nevrologii*. 2015;9(3):20–25.

(received 05.03.2019, published online 25.06.2019)

(одержано 05.03.2019, опубліковано 25.06.2019)

Abstract

УДК 616.24-002-078:579.8.083.1

N. I. Kovalenko,
T. M. Zamazii,

¹I. V. Novikova,

¹G. P. Taranenko,

Kharkiv National Medical University, 4 Nauky Ave, Kharkiv 61022, Ukraine;

¹Communal non-profit enterprise of the Kharkiv Regional Council "Regional Clinical Hospital", 13 Nezalezhnosti Ave, Kharkiv 61022, Ukraine

ECOLOGICAL ANALYSIS OF OPPORTUNISTIC MICROFLORA IN PNEUMONIA

Actuality: Purulent-inflammatory diseases of the respiratory tract are more often induced (under the influence of different triggers) by endogenous microflora. One of the factors that determine the appropriateness of the choice of antibiotics and, therefore, the beneficial outcome of the disease is the microbial spectrum of causative agents of infection. At the present time, there is increasing information on changes in the composition of human microbiota at various diseases and its role in the pathogenesis of various disorders, including respiratory diseases.

Objective: Studying the species composition of the microflora in non-hospital pneumonia and the determination of the participation of different species in the structure of microbiocenosis.

Materials and methods: Bacteriological research of various clinical materials from 336 patients with pneumonia is conducted. Microbiological examination included an isolation of pathogens, identification by morphological, cultural and biochemical properties.

An ecological analysis of the microflora of clinical material was carried out by studying its structure and functional characteristics using indicators such as the index of constancy, the Berger-Parker domination index.

Results and discussion: During the study of micro-ecological indicators of microflora of patients with pneumonia, the distribution of endogenous microorganisms of nasopharynx in the biocenosis of lungs was revealed, which was confirmed by the indices of constancy and the dominance of Berger-Parker. In the etiological spectrum of infectious factors, fungi of the genus *Candida* and streptococci of *viridans* group, which had a high colonization level, were prevailed. Microorganisms were isolated in both a monocultural and associative form, which contained two to five species. Combinations of bacteria and fungi of the genus *Candida* were the most common, which were registered at 80.7 % (152/187). The associations included not only autochthonous bacteria but also non-specific habitats such as *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *P. vulgaris*, *P. mirabilis*, *C. xerosis* and *A. baumannii*.

Conclusion: The obtained data have shown that the lungs of patients with pneumonia are actively colonized by the representatives of the microflora of the nasopharynx with certain qualitative and quantitative changes of microbiocenosis. This is manifested in the emergence of transient and random opportunistic microorganisms against the background of reduced domination of the autochthonous

microflora of the nasopharynx. Fungi of the genus *Candida* and streptococci of the viridans group were predominant among the other isolated opportunistic microorganisms and characterized by high colonization levels.

Keywords: opportunistic bacteria, pneumonia.

Corresponding author: karamell6995@ukr.net

Резюме

Н. І. Коваленко,

Т. М. Замазій,

¹⁾І. В. Новікова,

¹⁾Г. П. Тараненко,

Харківський національний медичний університет, пр. Науки, 4, Харків, Україна, 61022;

¹⁾Комунальне некомерційне підприємство Харківської обласної ради «Обласна клінічна лікарня», пр. Незалежності, 13, Харків, Україна, 61022

ЕКОЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ УМОВНО-ПАТОГЕННІЙ МІКРОФЛОРИ ПРИ ПНЕВМОНІЯХ

У ході дослідження мікроекологічних показників мікрофлори хворих на пневмонію виявлено поширення ендogenous мікроорганізмів носоглотки у біоценозі легенів, що підтверджувалося індексом постійності та домінування Бергера-Паркера. В етіологічному спектрі інфекційних чинників переважали гриби роду *Candida* та стрептококи групи viridans, які мали високий колонізаційний рівень. Мікроорганізми висівалися як у монокультурній, так і асоціативній формі, яка налічувала від двох до п'яти видів. Найпоширенішими були комбінації бактерій і грибів роду *Candida*, які реєструвалися у 80,7 % (151/187). До складу асоціацій входили не лише автохтонні бактерії, а й нехарактерні для біотопу, такі як *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *P. vulgaris*, *P. mirabilis*, *C. xerosis* та *A. baumannii*.

Ключові слова: умовно-патогенні мікроорганізми, пневмонія.

Автор, відповідальний за листування: karamell6995@ukr.net

Вступ

Гнійно-запальні захворювання дихальних шляхів продовжують залишатися однією з актуальних проблем сучасної медицини. Пульмонологи частіше мають справу з ендogenous, а не екзогенними інфекціями, тобто з патологією, індукованою (під впливом різних пускових факторів) ендogenous мікрофлорою, що підтверджується роботами декількох останніх років [1, 2].

Одним із факторів, що визначає доцільність вибору антибіотиків і, отже, сприятливий результат захворювання є мікробний спектр збудника інфекції. На даний час з'являється все більше інформації про зміну складу мікробіоти людини при різних захворюваннях і її ролі в патогенезі різних розладів, у тому числі хвороб органів дихання [1, 2, 3].

Мета дослідження: вивчення видового складу мікрофлори при не госпітальних пневмоніях та визначення частки участі різних видів у структурі мікробіоценозу.

Матеріали і методи досліджень

Дослідження виконано на базі Комунального некомерційного підприємства Харківської обла-

сної ради «Обласна клінічна лікарня». У роботі використані результати бактеріологічних досліджень різного клінічного матеріалу від 336 хворих на пневмонію. У якості клінічного матеріалу були промивні води бронхів і мокротиння.

Мікробіологічне дослідження полягало у виділенні збудників та ідентифікації за морфологічними, культуральними і біохімічними властивостями культур відповідно до Наказу МОЗ СРСР № 535 від 22.04.1985р. [4].

Екологічний аналіз мікробного пейзажу клінічного матеріалу здійснювали шляхом вивчення його структури та функціональних характеристик з використанням показників: індексу постійності [5], індексу домінування Бергера-Паркера [6].

Індекс постійності розраховували за формулою: $C\% = p \cdot 100/P$, де $C\%$ – індекс постійності, p – кількість зразків, у яких виявлений вид, що досліджується, P – загальна кількість проаналізованих зразків. Залежно від отриманих значень усі види поділили на домінантні або постійні ($C > 50\%$), рідкісні або додаткові ($25\% < C < 50\%$) і випадкові ($C < 25\%$).

Визначення колонізаційного рівня або кількісний облік щільності популяції мікроорганізмів проводили шляхом підрахунку життєздатних колонієутворюючих одиниць бактерій в 1 мл клінічного зразка і виражали десятичним логарифмом (lg КУО/мл).

Індекс домінування Бергера-Паркера, який означає відносну значимість найбільш поширеного виду, розраховували за формулою: $d = N_{\max}/N$, де d – індекс домінування, N_{\max} – кількість особин найбільш поширеного виду, N – кількість особин виду, що досліджується.

Результати досліджень та їх обговорення

Всього було виділено 617 штамів мікроорганізмів, які було віднесені до 11 родів і 17 видів (табл. 1). Популяційний склад мікробного пейзажу дослідженого клінічного матеріалу був представлений факультативно-анаеробними і аеробними бактеріями та грибами. За індексом постійності лише гриби роду *Candida* були від-

несені до рідкісних або додаткових, а всі інші види – до випадкових.

При аналізі частоти висівання мікроорганізмів із усіх досліджених матеріалів виявлено значну перевагу грибів роду *Candida* (37,4 %) і грампозитивних бактерій, а саме *Streptococcus* групи *viridans* (22,5 %) і *S. aureus* (6,3 %) (табл. 1). Серед грамнегативних бактерій значно домінували *K. pneumoniae* (13,6 %) та *P. aeruginosa* (6,2 %). Інші умовно-патогенні бактерії були представлені в межах 0,3-2,6 % (табл. 1). Хоча серед виділених мікроорганізмів були відсутні домінуючі види, частина їх представляла нормальну мікрофлору носоглотки, проте досліджений мікробіоценоз характеризувався появою широкого спектру транзитних видів. Бактерії родів *Escherichia*, *Enterococcus*, *Enterobacter*, *Acinetobacter*, *Proteus* виділялися в поодиноких випадках, але їх рівень колонізаційної щільності сягав від 5,0 до 9,0 lg КУО/г (табл. 2).

Таблиця 1 – Видовий склад мікрофлори, виділеної із клінічного матеріалу при пневмоніях

Мікроорганізм	Частота висівання мікроорганізмів (абсолютне значення/%)					
	Загальна	У моно- культурі	В асоціаціях			
			Дво- компонентних	Три- компонентних	Чотири- компонентних	П'яти- компонентних
<i>Streptococcus</i> групи <i>viridans</i>	139/22,5	39/28,1	68/48,9	25/18,0	6/4,4	1/0,7
<i>K. pneumoniae</i>	84/13,6	12/14,3	26/30,9	36/42,9	8/9,5	2/2,4
<i>S. aureus</i>	39/6,3	2/5,1	20/51,3	12/30,8	3/7,7	2/5,1
<i>P. aeruginosa</i>	38/6,2	11/28,9	10/26,3	14/36,8	3/7,9	-
<i>S. anhaemolyticus</i>	16/2,6	3/18,8	10/62,5	3/18,7	-	-
<i>E. faecium</i>	15/2,4	1/6,7	4/26,6	8/53,3	1/6,7	1/6,7
<i>E. faecalis</i>	12/1,9	-	8/66,7	3/25	1/8,3	-
<i>S. epidermidis</i>	10/1,6	4/40	3/30	3/30	-	-
<i>P. mirabilis</i>	7/1,1	-	-	4/57,1	2/28,6	1/14,3
<i>E. coli</i>	6/1	-	1/16,7	4/66,6	1/16,7	-
<i>S. pyogenes</i>	4/0,6	2/50	2/50	-	-	-
<i>A. baumannii</i>	4/0,6	2/50	2/50	-	-	-
<i>S. pneumoniae</i>	3/0,5	1/33,3	2/66,7	-	-	-
<i>P. vulgaris</i>	3/0,5	-	-	1/33,3	1/33,3	1/33,3
<i>E. cloacae</i>	2/0,3	-	1/5-	-	-	1/50
<i>E. aerogenes</i>	2/0,3	1/50	-	1/50	-	-
<i>C. xerosis</i>	2/0,3	1/50	1/50	-	-	-
<i>Candida spp.</i>	231/37,4	70/30,3	106/45,9	44/19,0	9/3,9	2/0,9

Таблиця 2 – Екологічна характеристика мікрофлори, виділеної із клінічного матеріалу при пневмоніях

Мікроорганізм	Індекс постійності, %	Індекс домінування Бергера-Паркера	Колонізаційний рівень, Іг КУО/г (M±m)
<i>Streptococcus</i> групи <i>viridans</i>	22,5	1,7	5,2 ± 0,5
<i>K. pneumoniae</i>	13,6	2,8	5,0 ± 0,5
<i>S. aureus</i>	6,3	5,9	3,8 ± 0,3
<i>P. aeruginosa</i>	6,2	6,1	5,2 ± 0,4
<i>S. anhaemolyticus</i>	2,6	14,4	5,0 ± 0,5
<i>E. faecium</i>	2,4	15,4	5,9 ± 0,6
<i>E. faecalis</i>	1,9	19,3	5,0 ± 0,4
<i>S. epidermidis</i>	1,6	23,1	6,7 ± 0,5
<i>P. mirabilis</i>	1,1	33,0	6,0 ± 0,5
<i>E. coli</i>	1	38,5	5,3 ± 0,5
<i>S. pyogenes</i>	0,6	57,8	6,7 ± 0,6
<i>A. baumannii</i>	0,6	57,8	4,0 ± 0,4
<i>S. pneumoniae</i>	0,5	77,0	8,0 ± 0,6
<i>P. vulgaris</i>	0,5	77,0	5,8 ± 0,5
<i>E. cloacae</i>	0,3	115,5	6,0 ± 0,4
<i>E. aerogenes</i>	0,3	115,5	9,0 ± 0,6
<i>C. xerosis</i>	0,3	115,5	8,0 ± 0,6
<i>Candida spp.</i>	37,4	1,0	3,7 ± 0,4

Аналіз мікроекологічних показників мікрофлори продемонстрував, що за індексами постійності і домінування, представники нормальної мікрофлори носоглотки стрептококи групи *viridans* переважали у дослідженому мікробіоценозі (індекс Бергера-Паркера становив 1,7, колонізаційний рівень – 5,2 Іг КУО/г) (табл. 2). Дещо поступався їм за значеннями *S. aureus* (індекс Бергера-Паркера становив 5,9, колонізаційний рівень – 3,8 Іг КУО/г).

Бактеріологічне дослідження складу мікрофлори показало, що мікрофлора була представлена великою кількістю асоціацій мікроорганізмів, які висівалися у 187 хворих (56,7 %) (табл. 3). Усі виділені мікроорганізми частіше за все висівалися в асоціаціях, ніж у монокультури. Монокультура була виділена з клінічного матеріалу 149 хворих (43,3 %). Найчастіше виявлялися гриби роду *Candida* (у 70 хворих або 30,3 %), *P. aeruginosa* (у 11 хворих або 28,9 %), стрептококи групи *viridans* (у 39 хворих або 28,1 %) (табл. 1). Ступінь колонізації для них становив 3,7 Іг КУО/г для грибів роду *Candida* та 5,2 Іг КУО/г для бактерій (табл. 2). У 136 хворих

(40,5 %) це були двокомпонентні асоціації, до яких належала більшість виділених бактерій (264 штами або 40,5 %). У 158 хворих (12,2 %) висівалися трикомпонентні асоціації, у 36 хворих (2,4 %) – чотирикомпонентні, а у 10 хворих (0,6 %) було виділено 5 видів мікроорганізмів. Найпоширенішими були комбінації бактерій і грибів роду *Candida*, які реєструвалися у 151 випадках (80,7 %) (табл. 4). Наступними за частотою виділення були поєднання грамположитивних і грамнегативних бактерій (21 хворий або 11,3 %). До складу таких асоціацій належали частіше за все *K. pneumoniae* (17 хворих або 81 %), стрептококи групи *viridans* (6 хворих або 28,6 %) та *E. faecalis* і *E. faecium* (по 5 хворих або 24,0 %). Ступінь обсіменіння становив від 5,0 до 5,9 Іг КУО/г. Асоціації грамположитивних бактерій реєструвалися у 9 хворих (4,8 %), а грамнегативних – у 6 хворих (3,2 %). У складі асоціацій грамположитивних бактерій переважали *S. aureus* та стрептококи групи *viridans*, а *K. pneumoniae* виділялася у складі всіх асоціацій грамнегативних бактерій.

Таблиця 3 – Асоціації мікроорганізмів, що виявлені у клінічному матеріалі при пневмоніях

	Моно-культура	Асоціації			
		Двокомпонентні	Трикомпонентні	Чотирикомпонентні	П'ятикомпонентні
Кількість пацієнтів = 336	149	136	41	8	2
Відносна кількість асоціацій, %	24,2	42,8	25,6	5,8	1,6
Кількість виділених штамів = 617	149	264	158	36	10

Серед двокомпонентних асоціацій переважали комбінації грибів роду *Candida* зі стрептококами групи *viridans* (62 хвори х або 33,2%), *S. aureus* і *K. pneumoniae* (по 11 хворих або 6,0%), *S. anhaemolyticus* (8 хворих або 4,3%) та *P. aeruginosa* (6 хворих або 3,2%). Усі інші варіанти сумісного виділення мікроорганізмів становили менше 2%. Незважаючи на переважання стрептококів у дослідженому матеріалі, вони не були домінуючими, за індексом постійності, що призводило до більш інтенсивного заселення грамнегативними і грампозитивними бактеріями, не характерними для біотопу носог-

лотки. Такими були *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *P. vulgaris*, *P. mirabilis*, *C. xerosis* та *A. baumannii*, колонізаційний рівень яких становив від 5,0 до 9,0 lg КУО/г. Крім того, транзиторні види *S. pyogenes*, *S. aureus*, *S. epidermidis* і *S. pneumoniae* також характеризувалися високим рівнем колонізаційної щільності популяції (від 5,0 до 8,0 lg КУО/г). Поширення транзиторних та випадкових мікроорганізмів у дослідженому біотопі свідчить про формування дисбіозу слизової оболонки на фоні ослаблення місцевого імунітету.

Таблиця 4 – Склад асоціацій мікроорганізмів, виявлених у клінічному матеріалі при пневмоніях

Мікроорганізм	Частота виділення асоціацій	
	Абсолютна кількість	Відносна кількість, %
Бактерії + гриби роду <i>Candida</i>	151	80,7
Грампозитивні бактерії + грамнегативні бактерії	21	11,3
Грампозитивні бактерії	9	4,8
Грампозитивні бактерії	6	3,2

Таким чином, проведені дослідження показали, що у хворих на пневмонію відбувається активна колонізація легень представниками мікрофлори носоглотки з певними якісними і кількісними змінами мікробіоценозу. Це проявля-

ється у збільшенні показників колонізаційної щільності, а також у появі транзиторних та випадкових умовно-патогенних мікроорганізмів на фоні зниження домінування автохтонної мікрофлори носоглотки.

Висновки

1. При дослідженні клінічного матеріалу 336 хворих на пневмонію було виявлено, що етіологічний спектр інфекційних чинників при пневмоніях представлений умовно-патогенною мікрофлорою з переважанням грибів роду *Candida* та стрептококів групи *viridans*, які характеризувалися високим колонізаційним рівнем. Наступними за поширеністю були *K. pneumoniae*, *S. aureus* та *P. aeruginosa*. Колонізаційний рівень мікроорганізмів становив 3,7 lg КУО/г для гри-

бів роду *Candida* і 5,0-9,0 lg КУО/г для бактерій.

2. Мікроорганізми висівалися як у монокультурній (43,3% хворих), так і асоціативній формі (56,7% хворих), яка налічувала від двох до п'яти видів бактерій і грибів роду *Candida*. До складу асоціацій входили не лише автохтонні бактерії носоглотки (*S. aureus*, стрептококи групи *viridans*, *S. pyogenes*, *S. anhaemolyticus*), а й нехарактерні для біотопу, такі як *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *P. vulgaris*, *P. mirabilis*, *C.*

xerosis та *A. baumannii*, колонізаційний рівень яких становив від 5,0 до 9,0 Іг КУО/г.

3. Висівання мікроорганізмів із клінічного матеріалу 56,7 % хворих в асоціативній формі із рівнем колонізаційної щільності від 5,0 до 9,0 Іг КУО/г свідчить про зниження колонізаційної резистентності і розвиток умовно-патогенної

мікрофлори, яка чинить вплив на патогенез захворювання.

4. Виявлені особливості мікробіоценозу у хворих на пневмонію вказують на необхідність застосування схем лікування, які містять засоби широкого спектру протимікробної дії, а також сприяють відновленню нормальної мікрофлори.

References (список літератури)

1. Dzhoraeva SK, Goncharenko VV, Wegoleva EV. [Composition and functions microbiocenosis of different macroorganism biotope and clinical significance of their disturbances]. *Dermatologija ta venerologija*. 2015;2(68):5-19.
2. Rekalova EM. [Opportunistic microflora in nonspecific lungs diseases]. *Ukrains'kij pul'monologichnij zhurnal*. 2003;3:65-69.
3. Shostakovich-Koretskaya LR. [The Problem of antimicrobial resistance in the treatment of acute respiratory infections in children]. *Zhurnal «Zdorov'e rebenka»*. 2011;3(30). Retrieved from: <http://www.mifua.com/archive/article/21925>.
4. On the Unification of microbiological (bacteriological) research methods used in clinical diagnostic laboratories of medical institutions: Ministry of Public Health of USSR Mandate dated 22.04.1985 № 535. 123p.
5. Sytnik SI. [Ecological approach to the assessment of cutaneous microflora]. *Antibiotics and chemotherapy*. 1989;34(6):466-472.
6. Lebedeva NV, Krivoluckij DA, Puzachenko JuG. *Geografija i monitoring bioraznoobrazija [Geography and monitoring of biodiversity]*. Moskva: Izdatel'stvo Nauchnogo i uchebno-metodicheskogo centra Publ., 2002. 432 p.

(received 20.03.2019, published online 25.06.2019)

(одержано 20.03.2019, опубліковано 25.06.2019)

Abstract

УДК 616.36+616.12-008.331.1+616-056.52

O. I. Kocherzhat,
*Ivano-Frankivsk National Medical
University, 2 Halytska st., Ivano-
Frankivsk, 76000 Ukraine*

**EVALUATION OF MARKERS OF TARGET ORGANS
PRECLINICAL DAMAGE IN PATIENTS WITH NON-
ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE COMBINED WITH
METABOLIC SYNDROME DEPENDING ON THE OBESITY
STAGE**

Purpose. To assess the indicators of early predictors of NAFLD in patients with MS by assessing the functional state of the liver and systemic inflammation, depending on the degree of obesity.

Material and methods. The study included 90 patients with NAFLD, divided in to 3 groups: group 1 – 30 patients with NADH without MS, group 2 – patients with NADH combined with MS: with BMI 25 – 29.9 kg/m² (n = 30) – group 2a, with BMI > 30 kg/m² (n = 30) – group 2b. The control group consisted of 20 apparently healthy individuals. All patients were evaluated for the activity of ALT, AST, LDH, SDH, CHE, total bilirubin level; levels of leptin, adiponectin, TNF- α .

Results. Significant increase in the level of SDH in patients of both groups was found. In patients of group 2a LDH level exceeded the value in healthy persons by 2.5 times ($p < 0.05$) and was 1.3 times higher than in patients of group 1 ($p < 0.05$); in patients of group 2b was exceeded the control index in 3.7 times ($p < 0.05$), in 1,6 times as compared to the patients of group 1 ($p < 0.05$) and 1,3 times in comparison with patients of group 2a ($p < 0.05$). The activity of CHE in patients of group 1 significantly was not different from the index of control ($p > 0.05$), in patients of group 2b significant decrease of CHE activity was found ($p < 0.05$). The presence of hyperleptinemia, hypoadiponectinemia, and systemic inflammatory response according to the level of TNF - α was characteristic for patients with NAFLD and MS.

Conclusions. Hyperleptinemia, hypoadiponectinemia, the presence of a systemic inflammatory response to the level of TNF- α , and a violation of the synthetic and detoxification functions of the liver, which are more pronounced in patients with NAFLD and MS with concomitant obesity of I–III degrees, can be considered not only as markers of preclinical lesions of target organs, but and as an indicators of the severity of the combined flow of NAFLD and MS.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome, obesity.

Corresponding author: oksana.kocherzhat@gmail.com

Резюме**О. І. Кочержат,***Івано-Франківський національний медичний університет, вул. Галицька 2, м. Івано-Франківськ, Україна, 76000***ОЦІНКА МАРКЕРІВ ДОКЛІНІЧНОГО УРАЖЕННЯ ОРГАНІВ-МІШЕНЕЙ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ І МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ ЗАЛЕЖНО ВІД СТУПЕНЯ ОЖИРІННЯ**

Мета дослідження. Виявити ранні предиктори НАЖХП у хворих на МС шляхом оцінки функціонального стану печінки та системного запалення залежно від ступеня ожиріння.

Матеріал і методи дослідження. Обстежено 90 хворих на НАЖХП, розділених на 3 групи: I група – 30 хворих з НАЖХП без МС, II група – хворі з НАЖХП на тлі МС: з ІМТ 25 – 29,9 кг/м² (n = 30) – ПА група; з ІМТ > 30 кг/м² (n = 30) – ПБ група. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб. Пацієнтам визначали показники активності АлАТ, АсАТ, ЛДГ, СДГ, ХЕ, рівень загального білірубину; рівень лептину, адипонектину, ФНП-а.

Результати досліджень. Встановлено достовірне наростання рівня СДГ у хворих обох груп. У хворих ПА групи рівень ЛДГ перевищував величину в здорових осіб в 2,5 рази (p < 0,05) та був в 1,3 рази вищим порівняно з хворими I групи (p < 0,05); у хворих ПБ групи в 3,7 рази перевищив показник в контролі (p < 0,05), в 1,6 раз порівняно з пацієнтами I групи (p < 0,05) та в 1,3 рази порівняно з хворими ПА групи (p < 0,05). Активність ХЕ у хворих I групи достовірно не відрізнялась від показника в контролі (p > 0,05), у хворих II Б групи відмітили достовірне зниження активності цього показника (p < 0,05). Для хворих із НАЖХП та МС характерним є наявність гіперлептинемії, гіпоадипонектинемії, системної запальної реакції за рівнем ФНП-а.

Висновки. Гіперлептинемію, гіпоадипонектинемію, наявність системної запальної реакції за рівнем ФНП-а та порушення синтетичної й дезінтоксикаційної функцій печінки, які більш виражені у хворих з НАЖХП та МС при супутньому ожирінні I – III ступенів, можна вважати не тільки маркерами доклінічного ураження органів-мішеней, але й показниками тяжкості поєданого перебігу НАЖХП і МС.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, метаболічний синдром, ожиріння.

Автор, відповідальний за листування: oksana.kocherzhat@gmail.com

Вступ

На початку XXI ст. особливої уваги у медицині набула проблема діагностики та лікування неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП), яка посідає п'яте місце за поширеністю серед населення – 4,8 % [1, 2, 3]. НАЖХП тісно пов'язана з ожирінням, і на сьогоднішній день визнається як маніфестація ураження печінки при метаболічному синдромі (МС) [4, 5, 6]. Розповсюдженість МС збільшується з кожним роком, в даний час експерти ВООЗ оцінюють ситуацію як нову пандемію XXI століття, що охоплює індустріально-розвинені країни [1, 7]. За своєю поширеністю МС в 2 рази перевищує

поширеність цукрового діабету і до 2035 року прогнозується його збільшення на 50 % [8, 1, 9]. За даними дослідження NHANES III (Third National Health and Nutritional Examination Survey) поширеність жирової дистрофії печінки становить до 16 % випадків у пацієнтів із нормальною масою тіла та до 76 % – у хворих із ожирінням [10, 11].

Кількість хворих на НАЖХП, так і ожиріння постійно збільшується, що пов'язують не тільки з хронічним стресом, серцево-судинними передумовами, а й з поширеністю висококалорійної швидкої їжі, що сприяє накопиченню надлишкової ваги [11, 10, 3]. Частота розвитку НАЖХП

зростає від 19 % за індексу маси тіла (ІМТ) 25 – 29,9 кг/м², до 35 % при ІМТ 35 кг/м².

Пацієнти з НАЖХП крім надлишкової маси тіла, дисліпидемії, гіперхолестеринемії, зазвичай мають захворювання серцево-судинної системи. У таких пацієнтів високий ризик розвитку поширеного фіброзу та цирозу печінки [12, 11]. Фіброз, цироз зустрічається у 10–43 % пацієнтів з НАЖХП, а печінкова недостатність у 2–3 % [11, 13].

На сучасному етапі НАЖХП вважають «печінковим» проявом МС [14]. Більше ніж у 90 % пацієнтів з НАЖХП є один компонент МС або більше, а у 30 % наявні всі компоненти МС [15]. Поєднання МС і НАЖХП чинить взаємно потенціювальну дію на перебіг НАЖХП і збільшення ступеня стеатозу печінки.

Поєднання МС і НАЖХП чинить взаємно потенціювальну дію як на перебіг НАЖХП і збільшення ступеня стеатозу печінки, так і на прогресування захворювання та пошкодження органів-мішеней [10, 16]. Епідеміологічні дослідження свідчать, що у більшості пацієнтів простий стеатоз має доброякісний перебіг. Своєчасна діагностика НАЖХП важлива, оскільки у 25 % випадках серед цих хворих спостерігається прогресування до цирозу печінки, печінкової недостатності або гепатоцелюлярної карциноми [3]. Численні дослідження свідчать про можливість виявлення відмінностей між простим стеатозом і НАЖХП без проведення таких інвазивних тестів, як біопсія печінки [17].

Важлива роль механізмів прозапального цитокіну, такого як фактор некрозу пухлин- α (ФНП- α), адипокінів – лептину та адипонектину у сприянні розвитку НАЖХП [1]. Можна висловити припущення, що прогресування захворювання багато в чому залежить від комплексної взаємодії цих факторів. Можливо, їх комбінація послужить для створення нової панелі біомаркерів для виявлення гістологічної активності НАЖХП [12].

Мета дослідження. Виявити ранні предиктори НАЖХП у хворих на МС шляхом оцінки функціонального стану печінки та системного запалення залежно від ступеня ожиріння.

Матеріали і методи дослідження. Обстежено 90 хворих із НАЖХП (52 чоловіки, 38 жінок), віком ($63,28 \pm 7,15$) років. У I групу ввійшло 30 хворих із НАЖХП без МС. У II групу – 60 хворих із НАЖХП з МС: 30 хворих з надмірною масою тіла (ІМТ = 25,0–29,9 кг/м²) (ІА група); 30 хворих з ожирінням I – III ступеня (ІМТ >

30,0 кг/м²) (ІБ група). Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб.

Діагноз НАЖХП встановлювали відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я України №826 від 06.11.2014 року «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: неалкогольний стеатогепатит» [8], Адаптованої клінічної настанови «Неалкогольна жирова хвороба печінки» [7], Рекомендацій Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL), Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD), Європейської асоціації з вивчення ожиріння (EASO) [11].

Діагноз МС встановлювали за критеріями The National Cholesterol Education Program (NCEP) [9], на основі наявності будь-яких трьох або більше із наступних критеріїв: 1) наявність АО за величиною ОТ > 102 см у чоловіків, > 88 см у жінок; 2) рівень тригліцеридів (ТГ) в сироватці крові $\geq 1,7$ ммоль/л; 3) рівень АТ $\geq 130/85$ мм рт.ст.; 4) рівень ліпопротеїдів високої щільності < 1,04 ммоль/л у чоловіків, < 1,29 ммоль/л у жінок; 5) рівень глюкози в сироватці крові $\geq 6,1$ ммоль/л.

Критеріями виключення із дослідження були наявність позитивних сироваткових маркерів вірусних гепатитів, зловживання етанолом, тяжкі хронічні захворювання легень, нирок, цукровий діабет, інфаркт міокарда менш ніж за 6 місяців до початку дослідження, серцева недостатність ІБ – III стадій, ФК III-IV (NYHA), захворювання системи крові, системні захворювання сполучної тканини.

Усім хворим проведено загально-клінічне фізикальне обстеження (скарги, анамнез хвороби та життя, аналіз об'єктивного статусу), визначення антропометричних показників (зріст, маса тіла, обвід талії (ОТ), ІМТ).

Функціональний стан печінки оцінювали за активністю ферментів цитолізу (аланін- (АЛАТ), аспарагін-аміотрансферази (АсАТ)), рівнем загального білірубину, лактатдегідрогенази (ЛДГ), сорбітолдегідрогенази (СДГ), холінестерази (ХЕ) ензиматичним колориметричним методом (набори Ольвекс) згідно стандартних лабораторних методик.

Рівні лептину, адипонектину і ФНП- α визначали імуноферментним методом на аналізаторі PR2100 (Sanofi diagnostic Pasteur, France) з використанням наборів фірми Human Sex-depend test, тести «Elisa», Німеччина.

Отримані результати обробляли статистично за допомогою програмного забезпечення – таб-

лично процесора «Microsoft Excel» та пакета прикладних програм «Statistica 10.0 (StatSoft, США). Розраховували основні статистичні параметри: середню арифметичну (М) та її середню похибку ($\pm m$), коефіцієнт достовірності (р). Проводили парний факторний кореляційний аналіз з обрахунком коефіцієнта кореляції Пірсона – г.

Результати й обговорення. Встановлено чіткі клінічні, лабораторні та інструментальні характеристики МС у хворих на НАЖХП, залежно від ІМТ. Для хворих з НАЖХП і МС були властиві найвищі показники ІМТ, ОТ та функціонального стану печінки.

Встановлено, що як в І, так і в ІІ групі хворих показник загального білірубину в крові сут-

тєво не відрізнявся від показника в контролі ($p > 0,05$) (табл. 1). Показники активності печінкових ферментів АлАТ і АсАТ у хворих І групи коливалися в межах контролю ($p > 0,05$). Аналізуючи показник АлАТ у хворих ІІ групи виявлено, що в ІА групі цей показник був вищим в 1,7 разів порівняно з контролем ($p < 0,05$) та в 1,6 разів порівняно з хворими І групи ($p < 0,05$), відповідно. У пацієнтів ІБ групи рівень АлАТ виявився достовірно підвищеним до $(0,92 \pm 0,02)$ ммоль/л ($p < 0,05$), що було вищим в 3 рази порівняно з контролем ($p < 0,05$), в 2,8 разів порівняно з хворими І групи ($p < 0,05$) та в 1,8 разів порівняно з хворими ІА групи ($p < 0,05$) відповідно, що свідчить про наявність синдрому цитолізу у хворих з ожирінням І–ІІІ ступеня.

Таблиця 1 – Показники функціонального стану печінки в хворих з неалкогольною жировою хворобою печінки на тлі метаболічного синдрому залежно від індексу маси тіла

Показники	Здорові (n = 20)	Хворі з НАЖХП без МС, І група (n = 30)	Хворі з НАЖХП із МС, ІІ група (n = 60)	
			ІА (n = 30)	ІБ (n = 30)
Загальний біліру- бін, ммоль/л	$9,50 \pm 1,02$	$10,20 \pm 1,03$	$11,12 \pm 1,02$	$12,32 \pm 1,11$
АлАТ, ммоль/л	$0,30 \pm 0,06$	$0,32 \pm 0,15$	$0,51 \pm 0,03$ * §	$0,92 \pm 0,02$ * § "
АсАТ, ммоль/л	$0,35 \pm 0,08$	$0,34 \pm 0,15$	$0,36 \pm 0,27$	$0,37 \pm 0,29$
СДГ, Од/мл	$0,22 \pm 0,03$	$0,44 \pm 0,07$ *	$0,49 \pm 0,08$ * §	$0,62 \pm 0,02$ * § "
ЛДГ, мккат/л	$1,35 \pm 0,07$	$3,21 \pm 0,23$ *	$3,98 \pm 1,02$ * §	$4,99 \pm 0,14$ * § "
ХЕ, мккат/л	$85,62 \pm 5,68$	$82,40 \pm 2,02$	$71,33 \pm 3,11$ * §	$64,50 \pm 3,47$ * § "

Примітки: * – достовірність різниці порівняно зі здоровими ($p < 0,05$);

§ – достовірність різниці порівняно з хворими І групи ($p < 0,05$);

" – достовірність різниці порівняно з хворими ІА підгрупи ($p < 0,05$).

Встановлено достовірне наростання рівня СДГ у хворих обох груп. Зокрема, величина СДГ у хворих І групи була вищою порівняно з показником в контролі в 2 рази ($p < 0,05$); у хворих ІА групи – в 2,8 разів ($p < 0,05$) відповідно. У пацієнтів ІБ групи рівень СДГ виявився достовірно підвищеним в 2,8 разів порівняно з контролем ($p < 0,05$), в 1,4 рази порівняно з хворими І групи ($p < 0,05$) та в 1,3 рази порівняно з хворими ІА групи ($p < 0,05$), що дає можливість розцінювати величину СДГ як ранній і чутливий маркер цитолізу гепатоцитів у пацієнтів із МС за наявності у них ожиріння І – ІІІ ступенів.

Рівень ЛДГ у хворих І групи в 2,4 рази перевищив показник в контролі ($p < 0,05$). У хворих ІА групи цей показник перевищував величину в здорових осіб в 2,5 рази ($p < 0,05$) та був в 1,3

рази вищим порівняно з хворими І групи ($p < 0,05$), відповідно. У хворих ІБ групи в 3,7 рази перевищив показник в контролі ($p < 0,05$), в 1,6 раз порівняно з пацієнтами І групи ($p < 0,05$) та в 1,3 рази порівняно з хворими ІА групи ($p < 0,05$) відповідно.

Активність ХЕ у хворих І групи достовірно не відрізнялась від показника в контролі ($p > 0,05$), що свідчить про збережену синтетичну функцію печінки у хворих з НАЖХП без МС. В той же час у хворих ІІ групи, зокрема, ІБ групи відмітили достовірне зниження активності показника ХЕ ($p < 0,05$), що вказує на порушення синтетичної функції печінки у хворих на НАЖХП на тлі МС з ІМТ $> 30,0$ кг/м².

Аналогічну закономірність виявили при аналізі рівнів адипоцитокінів та ФНП- α (табл. 2).

Для всіх обстежених хворих на НАЖХП є характерним достовірне підвищення показників лептину та ФНП- α . Зокрема, рівень лептину у хворих ПА групи в 5 разів перевищив показник контролю ($p < 0,05$), в 1,3 рази порівняно з пацієн-

тами І групи ($p < 0,05$) відповідно. У хворих ПБ групи рівень лептину в 5,6 разів перевищив показник контролю ($p < 0,05$), в 1,5 рази – рівень лептину у хворих І групи ($p < 0,05$) та в 1,2 рази – у хворих ПА групи ($p < 0,05$) відповідно.

Таблиця 2 – Рівні адипоцитокінів у хворих із неалкогольною жировою хворобою печінки і метаболічним синдромом залежно від величини індексу маси тіла

Показник	Здорові (n = 20)	Хворі з НАЖХП без МС, І група, (n = 30)	Хворі з НАЖХП на тлі МС II група, (n = 60)	
			ПА (n = 30)	ПБ (n = 30)
Лептин, нг/мл	21,08 ± 7,48	78,55 ± 2,14 *	104,43 ± 3,22 * §	119,21 ± 3,12 * § "
ФНП- α , пг/мл	21,73 ± 0,45	24,55 ± 0,21 *	27,77 ± 0,31 * §	31,44 ± 0,23 * § "
Адипонектин, мкг/мл	1,22 ± 0,22	0,93 ± 0,03 *	0,74 ± 0,04 * §	0,56 ± 0,03 * § "

Примітки: * – достовірність різниці порівняно зі здоровими ($p < 0,05$);

§ – достовірність різниці порівняно з хворими І групи ($p < 0,05$);

" – достовірність різниці порівняно з хворими ПА підгрупи ($p < 0,05$).

Рівень ФНП- α був достовірно підвищеним у всіх хворих. Зокрема, у пацієнтів І групи даний показник на 13,0 % перевищив рівень в контролі ($p < 0,05$). У хворих ПА групи ФНП- α на 23,0 % був вищим за показник у здорових осіб ($p < 0,05$) і на 13,0 % вищим порівняно з хворими І групи ($p < 0,05$) відповідно. У пацієнтів ПБ групи показник ФНП- α на 45,0 % перевищив рівень контролю ($p < 0,05$), на 28,0 % вищим від показника І групи ($p < 0,05$) та на 13,0 % вище рівня у хворих ПА групи ($p < 0,05$).

Встановлено наявність гіпоадипонектинемії у всіх обстежених хворих, що було найбільш виражено у пацієнтів II групи. Зокрема, у хворих І групи рівень адипонектину виявився в 1,3 рази нижчим за його показник у здорових осіб ($p < 0,05$); у пацієнтів ПА групи цей показник

був нижчим в 1,6 рази порівняно з контролем ($p < 0,05$) та в 1,3 рази – порівняно з І групою ($p < 0,05$). У свою чергу, у хворих ПБ групи рівень адипонектину був нижчим в 2,2 рази порівняно зі здоровими ($p < 0,05$), в 1,7 разів нижчим за показник адипонектину у хворих І групи ($p < 0,05$) і в 1,3 рази порівняно з хворими ПА групи ($p < 0,05$) відповідно.

Виявлено прямі кореляційні зв'язки між рівнями СДГ і лептину ($r = 0,7724$; $p = 0,0001$), адипонектину ($r = 0,0498$; $p = 0,0001$) та ФНП- α ($r = 0,6654$; $p = 0,0001$); ЛДГ і лептину ($r = 0,6665$; $p = 0,0001$), адипонектину ($r = 0,0786$; $p = 0,0001$) та ФНП- α ($r = 0,4452$; $p = 0,0001$); ХЕ і лептину ($r = 0,7675$; $p = 0,0001$), адипонектину ($r = 0,0684$; $p = 0,0001$) та ФНП- α ($r = 0,5471$; $p = 0,0001$) відповідно.

Висновки

Для хворих із НАЖХП та МС характерним є наявність гіперлептинемії, гіпоадипонектинемії, системної запальної реакції за рівнем ФНП- α та порушення синтетичної й дезінтоксикаційної функцій печінки, які більш виражені при супут-

ньому ожирінні I-III ступенів, що дозволяє вважати їх не тільки маркерами доклінічного ураження органів-мішеней, але й показниками тяжкості поєданого перебігу НАЖХП і МС.

Перспективи подальших досліджень

Аналіз показників функціонального стану печінки у хворих на НАЖХП в поєднанні з

МС під впливом комплексного лікування залежно від ІМТ.

References (список літератури)

1. Tkach SM. [Non-alcoholic fatty liver disease: incidence, natural history, new approaches to diagnostic and treatment]. *Klinichna endokrynolohiia ta endokryнна khirurgiia*. 2016;1(1):60-71.
2. Kharchenko NV, Lishchyshyna OM, Anokhina HA. *Adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh «Nealkoholna zhyrova khvoroba pechinky»* [Adapted clinical guidance, based on the evidence "Non-alcoholic fatty liver disease"]. Retrieved from: http://www.moz.gov.ua/docfiles/dod_akn_dn_20140616_2.pdf
3. Chen LZ, Xin Xin YN, Geng N. PNPLA3 I148M variant in nonalcoholic fatty liver disease: demographic and ethnic characteristics and the role of the variant in nonalcoholic fatty liver. *World J Gastroenterol*. 2015;21(3):794–802.
4. Kriuchko TO. [Metabolic syndrome as a basic for nonalcoholic fatty liver disease development in obese children]. *Zdorove rebenka*. 2014;4(4):21-25.
5. Khobzei MK, Kharchenko NV, Lishchyshyna OM. [Unified clinical protocol "Non-alcoholic steatohepatitis"; Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 826 dated 06.11.2014]. Retrieved from: http://moz.gov.ua/docfiles/dn_20141106_0826_dod_ukp_nsg.pdf
6. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285(19):2486-2497.
7. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology* 2016;64(6):1388-1402
8. Ambrosova TM. [Adipocines in metabolic syndrome: theory of pathogenesis]. *Aktualni problemy suchasnoi medytsyny*. 2013;13(4):215-220.
9. Iahmur VB. [Non-alcoholic fatty liver disease: modern view on pathogenesis, diagnostic and treatment]. *Hastroenterolohiia*. 2013;3(3):138-147.
10. Hurjui DM. [Non-alcoholic fatty liver disease is associated with cardiovascular risk factors of metabolic syndrome]. *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Lasi*. 2012;116(3):692-699.
11. Younossi ZM, Otgonsuren M, Henry L. [Association of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) with hepatocellular carcinoma (HCC) in the United States from 2004 to 2009]. *Hepatology*. 2015; 62(6):1723-1730.
12. Zviahyntseva TD, Hlushchenko SV. [Nonalcoholic Fatty Liver Disease : Early Detection Markers of Fibrosis] *Visnyk problem biolohii i medytsyny*. 2013;1(4):132-136.
13. Zoller H. [Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma]. *Metabol Clin Experim*. – 2016;65(8):1151-1160.
14. Trybrat TA, Shut SV, Sakevich VD. [Metabolic Syndrome in the Practice of Family Doctor]. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*. 2015;2(4):36-38.
15. Kovalova OM. [Activity of adipocytokines depending on the presence of insulin resistance in patients with arterial hypertension with obesity]. *Medytsyna sohodni i zavtra*. 2009;1(1):62-67.
16. Dulai PS, Sirlin CB, Loomba M. [MRI and MRE for non-invasive quantitative assessment of hepatic steatosis and fibrosis in NAFLD and NASH]. *Clinical trials to clinical practice. J Hepatol*. 2016;65(5):1006-1016.
17. Smolka V, Ehrmann JJ, Tkachyk O. [Relation of risk factors between metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents]. *Cas. Lek. Cesk*. 2014;153(2):91-97.

(received 02.04.2019, published online 25.06.2019)

(одержано 02.04.2019, опубліковано 25.06.2019)

Abstract

УДК 796.01:61. 612.176

V. V. Bezugla,
L. M. Gunina,
Yu. D. Vinnichuk,
V. V. Klapchuk,

"Ukrainian Medical Center of Sports Medicine of the Ministry of Health of Ukraine", 6 Tarasivska str., Kyiv, Ukraine;

National Anti-Doping Center of Ukraine, 8 Aircraft designer Igor Sikorsky str, Kiev, Ukraine;

Research Institute of the National University of Physical Education and Sports of Ukraine, 1 Fizkultury str., Kiev, Ukraine;

Zaporizhzhia National Technical University, 39 Turgenieva str., Zaporizhzhia, Ukraine

INFLUENCE OF CARDONAT ON INDICATORS OF BIOCHEMICAL AND HORMONAL HOMEOSTASIS IN SPORTSMANS WITH CARDIOMYOPATHY AFTER PHYSICAL OVERLOAD

Introduction. Modern sport of the highest achievements is inextricably linked with the constant physical activity of high intensity, which ultimately leads to the formation of overvoltage phenomena of various body systems.

The purpose. To substantiate the expediency of appointment of athletes with clinical and instrumental signs of the cardiomyopathy, caused by chronic physical overload (CMPCPO) of the metabolic preparation Cardonat on the basis of evaluation of its influence on the indices of biochemical and hormonal homeostasis.

Materials and methods. The study involved 48 athletes, representatives of cyclic sports, with a diagnosis CMPCPO who were randomized to 2 equivalent ($n = 24$) groups: the main group and the controls. The volume and intensity of training loads was reduced in athletes of both groups by 75%. The control group participants received only basic therapy (the combination of the drug panangin (potassium and magnesium aspartate) and the drug Triovit, at therapeutic doses of vitamin-mineral orientation and placebo (capsule with starch). Athletes of the main group in addition to basic therapy used Cardonat for one capsule three times a day for 4 weeks. A comprehensive laboratory study of athletes before and after the course of treatment included a study of the indicators of biochemical and hormonal homeostasis, as well as prooxidant-antioxidant balance.

Results. The addition of Cardonat to the complex therapy of athletes from the CMPCPO during the month is accompanied by a positive effect on the structural characteristics of the erythrocyte membranes of the athletes, which is reflected in the improvement of the state of prooxidant-antioxidant equilibrium: in the representatives of the main group, the administration of the drug caused a statistically significant decrease, compared with the data in the control group, malodialdehyde (MDA), increase in the concentration of reduced glutathione (GSH) in erythrocyte membranes and decrease of prooxidant-antioxidant coefficient (C_{pa}), indicating the predominance of antioxidant processes over lipoperoxidation processes. It is also shown that taking a Cardonat with athletes with manifestations CMPCPO is not accompanied by negative changes in standard laboratory biochemical parameters that reflect the functional state of various organs and systems of the body's organs. The decrease in the activity of aspartate aminotransferase (AST) and the tendency towards a more pronounced decrease in alanine

aminotransferase (ALT), α -amylase and urea content in comparison with the values of the corresponding indices in the control group, confirms the positive effect of the drug on the functional state of the liver and pancreas. Indicators of hormonal homeostasis are indicative of improving the ratio of anabolic and catabolic processes in the body of athletes and reducing the level of stress due to the use of the drug. Thus, after taking Cardonat in the main group, testosterone levels increased by 31.6 % ($p < 0.05$) compared to baseline data, and cortisol decreased by 63.8 % ($p < 0.05$); the average index of anabolism in the main group after treatment increased by 58.9 % ($p < 0.05$), which indicates a significant increase in the rate of anabolic processes.

Conclusions. The additional use of cardonat in therapy is safe, expedient, pathogenetically justified, in particular for the treatment of homeostatic shifts in the body of athletes with clinical and electrocardiographic manifestations of CMPCPO.

Keywords: athletes, Cardonat, biochemical and hormonal homeostasis, prooxidant-antioxidant balance, cardiomyopathy, chronic overstrain.

Corresponding author: victoriabezugla@gmail.com

Резюме

**В. В. Безугла,
Л. М. Гуніна,
Ю. Д. Вінничук,
В. В. Клапчук,**

ДУ «Український медичний центр спортивної медицини МОЗ України», вул. Тарасівська, 6, м. Київ, Україна;

Національний Антидопінговий центр України, вул. Авіаконструктора Ігоря Сікорського, 8, м. Київ, Україна;

НДІ Національного університету фізичного виховання та спорту України, вул. Фізкультури, 1, м. Київ, Україна;

Запорізький національний технічний університет, факультет управління фізичною культурою і спортом, вул. Тургенєва, 39, м. Запоріжжя, Україна

ВПЛИВ ПРЕПАРАТУ КАРДОНАТ НА ПОКАЗНИКИ БІОХІМІЧНОГО ТА ГОРМОНАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗУ СПОРТСМЕНІВ З КАРДІОМІОПАТІЄЮ ХРОНІЧНОГО ФІЗИЧНОГО ПЕРЕНАПРУЖЕННЯ

Сучасний спорт вищих досягнень невід’ємно пов’язаний з постійними фізичними навантаженнями високої інтенсивності, що зрештою призводить до формування явищ дезадаптації і як наслідок – до порушень функціонування різних систем організму спортсменів.

Мета дослідження. Обґрунтувати доцільність призначення спортсменам з клініко-інструментальними ознаками кардіоміопатії хронічного фізичного перенапруження (КМПХФП) метаболічного препарату кардонат на основі оцінки його впливу на показники біохімічного й гормонального гомеостазу.

Матеріали та методи. В дослідженні брали участь 48 атлетів – представників циклічних видів спорту – з встановленим діагнозом КМПХФП, які були рандомізовані у 2 рівнозначні ($n = 24$ в кожній) групи – основну і контрольну. У спортсменів обох груп з моменту постановки діагнозу об’єм та інтенсивність тренувальних навантажень було знижено на 75 %. Учасники групи контролю приймали тільки засоби базисної терапії (панангін, тріовіт у терапевтичних дозах) й плацебо (капсулу з крохмалем). Спортсменам основної групи додатково до базисної терапії призначали препарат кардонат по одній капсулі тричі на добу протягом 4 тижнів. Комплексне лабораторне дослідження спортсменів до початку та по закінченні курсу лікування включало вивчення показників біохімічного та гормонального гомеостазу, а також прооксидантно-антиоксидантної рівноваги.

Результати дослідження. Додавання кардонату до комплексної терапії спортсменів з КМПХФП протягом місяця, супроводжується

позитивним впливом на структурні характеристики мембран еритроцитів атлетів, що відображається в поліпшенні стану прооксидантно-антиоксидантної рівноваги. Показано також, що прийом кардонату атлетами з проявами КМПХФП не супроводжується негативними змінами стандартних лабораторних біохімічних параметрів, що відображують функціональний стан різних органів і систем органів організму. Показники гормонального гомеостазу підтверджують факт покращення співвідношення анаболічних й катаболічних процесів в організмі спортсменів й зниження рівня стресу, внаслідок застосування препарату кардонат.

Висновки. Додаткове призначення кардонату до комплексної терапії є безпечним, доцільним, патогенетично обґрунтованим, зокрема для лікування гомеостатичних зрушень в організмі спортсменів з клініко-електрокардіографічними проявами КМПХФП.

Ключові слова: спортсмени, кардонат, біохімічний та гормональний гомеостаз, прооксидантно-антиоксидантна рівновага, кардіоміопатія, хронічне перенапруження.

Автор, відповідальний за листування: victoriabezugla@gmail.com

Вступ

Сучасна система спортивного тренування викликає глибокі функціональні зміни діяльності всього організму спортсмена. Головною причиною цього є той факт, що для досягнення високих спортивних результатів атлети протягом багатьох років займають виконують тренувальну роботу, яка здебільшого дуже значна за об'ємом та інтенсивністю [1], що може привести до порушення функціонування багатьох органів та систем, зокрема і серцево-судинної (ССС) [2]. На сьогодні беззаперечним є факт впливу м'язового навантаження на стан внутрішнього середовища організму. При контролі реакцій організму на фізичне навантаження особливий інтерес викликають дослідження показників біохімічного і гормонального гомеостазу, оскільки вони характеризують функціональний стан серцево-судинної, видільної, гепатобіліарної, імунної, ендокринної та інших систем життєзабезпечення організму, що дозволяють діагностувати приховану фазу втоми, виникнення стану перетренованості, а в крайньому випадку – глибину деструктивних процесів [3]. Результати детального лабораторного дослідження параметрів біохімічного гомеостазу дозволяють оцінити функціональний стан печінки, кровотворної, видільної, серцево-судинної та інших систем життєзабезпечення організму; швидкості, напрямку та інтенсивності обмінних процесів; служать основою для створення схем фармакологічної підтримки спортивної діяльності [4,5]. Не

менш важливе значення має і накопичення активних агентів (вільні радикали, прооксиданти, активні форми кисню), які, внаслідок надмірних фізичних навантажень, приєднуючись до фосфоліпідів клітинних мембран, змінюють їхню хімічну будову, що зумовлює руйнування структурної цілісності мембрани клітини, порушення її проникності і вихід в кров цитоплазматичних ферментів, що більшістю дослідників розглядається як ознака перенапруження основних органів та систем організму, що лімітують фізичну працездатність спортсменів [6]. Відомо, що напружена м'язова діяльність під час тренувальних і змагальних навантажень майже завжди супроводжується гіпоксичними станами, основним серед яких є гіпоксія навантаження, яка відображається на функціонуванні системи тканинного дихання й енергетичного забезпечення клітин [7,8,9]. При такій гіпоксії швидкість утворення вільнорадикальних продуктів, збільшується та перевищує потужність антиоксидантної системи, тому виникає патофізіологічний стан, що має назву окисний стрес. Згідно думки більшості авторів, для спортсменів з клініко-інструментальними ознаками кардіоміопатії хронічного фізичного перенапруження (КМПХФП) характерна більш виражена активація системи перекисного окиснення ліпідів з підвищенням концентрації кінцевих продуктів окиснення і менш значна активація системи антиоксидантного захисту порівняно зі здоровими атлетами. Ці встановлені факти є підтверджен-

ням наявності хронічного окисного стресу в патогенезі КМПХФП [10,11].

Велике значення для підтримки працездатності організму спортсменів має баланс стрес-індукованих катаболічних й анаболічних факторів. Зміни вмісту основного стресового гормону кортизолу й анаболічного – тестостерону дозволяють виявити приховані біохімічні порушення, що лежать в основі ряду патологічних процесів, в тому числі, й порушенні адаптації ССС до фізичних навантажень [12,13]. Показано, що зменшення концентрації тестостерону й індексу анаболізму свідчить про зниження анаболічного потенціалу спортсменів з КМПХФП, а підвищений рівень гормону кори наднирників – кортизолу, доводить, що наднирники спортсменів з таким діагнозом відрізняються меншим функціональним резервом, високим рівнем стресреактивності та працюють з перенапруженням, що призводить до порушення енергетичного, пластичного й ензимного забезпечення ССС [14]. Ці обставини дозволяють стверджувати, що надмірні фізичні навантаження – не стільки самостійна причина, скільки пусковий фактор, що сприяє розвитку ендогенних екстракардіальних порушень, які на фоні інтенсифікації обміну речовин сприяють активізації патологічних процесів в міокарді. На тлі цих порушень створюються метаболічні умови для розвитку кардіоміопатії, що й обґрунтовує доцільність застосування препаратів, дія яких направлена на стабілізацію метаболізму клітин. У зв'язку з цим фармакологічна корекція порушень метаболізму при патологічних станах ССС, обумовлених, інтенсивними та тривалими фізичними навантаженнями, є однією з актуальних проблем спортивної медицини. Тому останнім часом в практиці фармакології спорту зростає інтерес до метаболічних засобів, основою терапевтичної дії яких, є модуляція обмінних процесів, нормалізація функціонального стану клітинних мембран, підвищення енергетичного статусу клітин і посилення адаптаційних реакцій, що в цілому сприяє відновленню енергетики і нормалізації процесів життєдіяльності клітин організму. Одним з перспективних в даному аспекті фармакологічних засобів, на нашу думку, є вітчизняний метаболічний препарат кардонат на основі L-карнітину ("метаболічний поліпротектор", що вміщує кобамамід, кокарбоксілазу, піридоксаль-5-фосфат, L-карнітину хлорид, L-лізину гідрохлорид), дія якого водночас обумовлена властивостями окремих його компонентів, а також їх синергіч-

ними ефектами [15]. Нашими попередніми дослідженнями було показано ефективність використання препарату кардонат в комплексному лікуванні КМПХФП у спортсменів - представників циклічних видів спорту [16]. Не менш важливим аспектом, що також доводив би обґрунтованість та безпечність призначення препарату, є вивчення його дії не лише на показники діяльності ССС, але й на ті параметри, що відображають роботу печінки, нирок, підшлункової залози, а також на окремі маркери ліпідного, білкового, вуглеводного метаболізму, рівень мінерального насичення організму, кількісну секрецію гормонів. Оскільки в літературі існує невелика кількість даних щодо застосування зазначеного препарату в спортсменів, і присвячені вони здебільшого питанням покращання фізичної працездатності, перевтоми та астенії [17], дослідження впливу кардонату в складі комплексної терапії при лікуванні КМПХФП на параметри лабораторної діагностики, зокрема, показники антиоксидантного захисту спортсменів, є актуальними.

Тому **метою роботи** було обґрунтування доцільності призначення спортсменам з КМПХФП метаболічного препарату кардонат на основі оцінки його впливу на показники біохімічного й гормонального гомеостазу.

Матеріали та методи

Дослідження виконано на базі Державної установи "Український медичний центр спортивної медицини МОЗ України" та в лабораторії стимуляції працездатності та адаптаційних реакцій у спорті вищих досягнень НДІ Національного університету фізичного виховання і спорту України.

Серед членів національних та молодіжних збірних команд України ($n = 100$, чоловіки віком $24,5 \pm 1,2$ роки), представників циклічних видів спорту (веслування на байдарках і каное, легкоатлетика, лижні перегони), які знаходились на спеціально-підготовчому етапі підготовчого періоду, було відібрано 48 чоловік з клініко-лабораторними та інструментальними ознаками КМПХФП. Зазначені спортсмени були рандомізовані у 2 рівнозначні ($n = 24$) групи – основну і контрольну, репрезентативні за направленістю тренувального процесу, рівнем спортивної майстерності, спортивним стажем, антропометричними параметрами, за частотою і вираженістю клінічних проявів з боку ССС. У спортсменів обох груп після встановлення діагнозу на 75 % були знижені об'єм та інтенсивність тренуваль-

них навантажень. Основу базисної терапії при виявленій КМПХФП склали комбінований препарат панангін (калію й магнію аспарагінат) й препарат трівіт, що у терапевтичних дозах має вітамінно-мінеральну спрямованість. Спортсменам основної групи додатково до базисної терапії був призначений метаболічний препарат кардонат (СП «Сперко Україна», Україна) по одній капсулі тричі на добу протягом 4 тижнів. Учасники групи контролю не отримували вказаного фармакологічного препарату, а приймали тільки засоби базисної терапії й плацебо (капсули зі крохмалем). Таким чином, дизайн дослідження можна охарактеризувати як рандомізоване подвійне-сліпе плацебо-контрольоване. Протокол комплексного лабораторного дослідження спортсменів включав вивчення показників біохімічного та гормонального гомеостазу, а також прооксидантно-антиоксидантної рівноваги, тривалість дослідження склала 4 тижня.

Вивчення зазначених показників гомеостазу спортсменів проводилось до початку та по закінченні лікування. Збір крові для дослідження здійснювали вранці, натщесерце, в стані спокою без попереднього фізичного навантаження у кількості 5 мл з периферичної (ліктьової) вени. Спортсмени на момент обстежень не мали проявів гострих захворювань та травм. З усіма учасниками підписували «Інформовану згоду», якою підтверджувалась добровільна участь в обстеженні після ознайомлення з особливостями його проведення.

Для біохімічних досліджень використовували сироватку крові, в якій за допомогою напівавтоматичного біохімічного аналізатора «HUMALYZER 3000» (Human Ltd., Німеччина) з використанням аутентичних стандартних діагностичних і контрольних матеріалів визначали показники активності регуляторів метаболізму (активність креатинкінази-МВ, або КФК-МВ), α -амілази, лужної фосфатази), показники білкового обміну (загальний білок, сечовина, креатинін), показники функціонального стану печінки (загальний білірубін, активність аспартатамінотрансферази (АсАТ), аланінамінотрансферази (АлАТ), γ -глутамілтрансферази (ГГТ)), показники вуглеводного обміну (глюкоза), основні контрольовані електроліти крові (натрій, калій, магній) та опосередкований показник енергетичного обміну (фосфор неорганічний).

Визначення вмісту тестостерону та кортизолу в зразках сироватки крові виконано імуноферментним методом з використанням діагности-

чних наборів «Вектор Бест» (Росія) та за допомогою фотометра для багатофункціонального аналізу «Sunrise» («Тесан», Австрія). Розраховували також індекс анаболізму (ІА), що характеризує співвідношення інтенсивності анаболічних і катаболічних процесів, а також ступінь адаптації організму до фізичних навантажень, за наступною формулою:

$$IA = \frac{\text{вмістТестостерону}}{\text{вмістКортизолу}} \times 100\%$$

Біохімічні дослідження прооксидантно-антиоксидантної рівноваги (ПАР) у клітинних мембранах спортсменів здійснювали з використанням суспензії «тіней» еритроцитів, оскільки вони є достатньо адекватною моделлю загального пулу клітинних мембран організму [18]. Для порівняння дослідження ПАР проведено у подібних за віком практично здорових осіб, які активно не займаються спортом ($n = 10$). Оцінку ПАР проводили за змінами активності перекисного окислення ліпідів та ступеня антиоксидантного захисту. Визначення активності ПОЛ у мембрані еритроцитів відбувалося шляхом спектрофотометричного дослідження вмісту одного з тіобарбитурат-активних продуктів – малонового діальдегіду із спектрофотометричним визначенням різниці поглинання при довжинах хвиль 532 і 580 нм [19]. Антиоксидантну активність досліджували за змінами вмісту одного з найпотужніших природних антиоксидантів неферментативної ланки – відновленого глутатіону (GSH) після інкубації еритроцитарної суспензії з реактивом Елмана при вимірюванні оптичної густини утвореного продукту реакції (тіонітрофенільні аніони) при довжині хвилі 412 нм [20]. Спектрофотометрію проводили на фотометрі "Vecton PU-65" ("Vecton Dickenson", США) за допомоги провідного наукового співробітника НЦРМ АМН України канд. мед. наук Носач О.В. Розраховували також прооксидантно-антиоксидантний коефіцієнт (K_{na}) за формулою [21]:

$$K_{na} = \frac{\text{вмістМДА}}{\text{вмістGSH}}$$

де: K_{na} – прооксидантно-антиоксидантний коефіцієнт, ум. од.;

МДА – концентрація малонового діальдегіду, $\text{нмоль} \cdot 10^{-6}$ ер.;

GSH – концентрація відновленого глутатіону, 10^{12} ммоль-ер.⁻¹.

Для порівняння усі досліджені показники було визначено також у 10 практично здорових осіб відповідного віку та статі, що спортом не займалися.

Під час обробки даних вираховували: середнє арифметичне значення (\bar{X}), середнє квадратичне відхилення (S), коефіцієнт варіації (V), помилку репрезентативності (m). Для оцінки достовірності розбіжностей використовували критерій Стюдента (t), коли розподіл вибірки відповідав нормальному закону, що перевіряли за χ^2 -критерієм Пірсона; коли ж за критерієм Шапіро-Уїлка вибірка не відповідала нормальному закону, використовували непараметричний критерій оцінки достовірності розбіжностей Вілкоксона. Рівень

надійності задавали $P = 95\%$ (імовірність помилки 5%, тобто рівень значимості $p = 0,05$) [22].

Результати дослідження й обговорення. При аналізі показників ПАР, оцінюючи структурно-функціональний стан еритроцитарних мембран у спортсменів з КМПХФП наприкінці дослідження, було встановлено, що у представників основної групи прийом препарату кардонат викликав статистично вірогідне, порівняно з даними у групі контролю, зменшення вмісту МДА як одного з проміжних продуктів активності ліпоперекиснення, та сприяв зростанню ступеня антиоксидантного захисту, яке відображається збільшенням концентрації GSH в мембранах еритроцитів (табл. 1), а це, в свою чергу, приводить до нормалізації прооксидантно-антиоксидантного балансу.

Таблиця 1 – Вплив кардонату на функціональні показники окисного гомеостазу в мембранах еритроцитів у спортсменів з КМПХФП у динаміці дослідження

Показники	Групи спортсменів і отримані значення ($\bar{X} \pm S$)				Здорові нетреновані особи (n = 10)
	основна група (n = 24)		контрольна група (n = 24)		
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	
МДА, нмоль·10 ⁶ ер.	4,9 ± 0,19	3,1 ± 0,27* [#]	4,9 ± 0,19	4,0 ± 0,33*	3,5±0,12
GSH, 10 ¹² ммоль·ер. ⁻¹	1,4 ± 0,07	2,0 ± 0,14* [#]	1,4 ± 0,08	1,6 ± 0,13	1,8±0,14
K _{па} , ум.од.	3,4 ± 0,19	1,6 ± 0,24* [#]	3,4 ± 0,20	2,6 ± 0,35	1,9±0,11

Примітки: * – статистично достовірно порівняно з даними до лікування ($p < 0,05$); [#] – статистично достовірно порівняно з даними контрольної групи ($p < 0,05$); використано параметричний критерій Стюдента

Так, якщо у спортсменів контрольної групи величина K_{па}, що характеризує ПАР в мембранах еритроцитів, наприкінці дослідження перевищувала 2,0–2,5 ум. од. і складала 2,58 ± 0,35 ум. од., що свідчило про активацію процесів ПОЛ і розвиток втоми через пошкодження ліпідного шару біологічних мембран [23], то у представників основної групи, які приймали кардонат, цей показник зменшився до 1,63 ± 0,24 ум.од. ($p < 0,05$), що вказує на суттєве покращання антиоксидантних процесів під впливом препарату.

Порівняння значень всіх стандартних біохімічних параметрів гомеостазу у спортсменів з КМПХФП в основній та контрольній групах перед проведенням лікування у переважній більшості випадків не продемонструвало середніх міжгрупових відмінностей, що свідчить про рівноцінність обох сформованих груп спортсменів (табл. 2). Після зазначеного курсу терапії як в контрольній, так і в основній групах атлетів не спостерігали достовірно значущих змін практично усіх показників біохімічного гомеостазу.

Винятком у спортсменів основної групи стало зниження вмісту сечовини, яка є одним кінцевих продуктів обміну білка і характеризує функцію печінки, нирок та використовується як критерій швидкості відновних реакцій [3]. Так, на початку проведення дослідження цей показник становив 7,54 ± 0,43 ммоль·л⁻¹, а наприкінці дослідження – 5,92 ± 0,66 ммоль·л⁻¹ ($p < 0,05$), що вказує на відновний характер дії препарату при застосуванні у спортсменів з КМПХФП. В представників контрольній групі, які отримували лише засоби базисної терапії, також було відмічено зниження вмісту сечовини в крові, хоча воно не було таким вираженим як в основній групі.

Дослідження вмісту/активності ферментів є надзвичайно чутливим і тонким показником стану спортсмена, а гіперферментемія – симптомом кумуляції процесів недовідновлення. Високий рівень активності печінкових, серцевих, м'язових ферментів опосередковано свідчить про зниження антиоксидантного статусу спортсмена [24]. Аналіз визначення в крові активності α -амілази,

аланін- та аспартат-амінотрансфераз, показав, що в основній групі спостерігалось незначне, проте достовірне зниження активності АсАТ й тенденція до більш виразного зниження АлАТ й α -амілази порівняно зі значеннями відповідних показників в групі контролю, що говорить про позитивний вплив препарату на функціональний стан клітин печінки та підшлункової залози. Відомо також, що для забезпечення м'язової діяльності необхідна енергія, а гліюконеогенез заснований на інтенсивному використанні гліюкогенних амінокислот і вимагає активації та повноцінного функціонування трансаміназних (АсАТ, АлАТ) шляхів протеїнового обміну. Нормалізація активності зазначених ферментів у представників основної групи може свідчити й про загальне покращення обміну речовин, оскільки АлАТ відображає інтенсивність гліюкозоаланінового шунта, який забезпечує інтеграцію вуглеводного і протеїнового обмінів, регулює початкові метаболічні шляхи через пірвіноградну кислоту і аланін, а АсАТ – ключовий ензим інтеграції циклу трикарбонових кислот, що регулює вуглеводний, ліпідний та протеїновий обміни, є маркером ефективності транспорту протонів в мітохондрії та їх функціонального стану [25].

Що ж стосується більш суттєво вираженої у спортсменів основної групи тенденції до підвищення рівня гліюкози, яка відображає активність вуглеводного обміну та стан загального енергетичного балансу в організмі, то, на нашу думку, це свідчить про покращення синтезу гліюкогену в печінці, але вираженість цього зрушення занадто мала, щоб говорити про позитивну дію зумовлену препаратом кардонат.

При динамічній оцінці традиційного лабораторного маркера пошкодження міокарда, а саме, ізоформи загальної креатинкінази – КФК-МВ, яка в досить високих концентраціях міститься в серцевому м'язі (15–38 % від загальної КФК), лише в незначних кількостях (3–4 %) – в м'язах скелетної мускулатури і не ідентифікується в інших органах та тканинах, за винятком мозкової [23], встановлено, що у спортсменів обох груп після прийому препаратів не було виявлено суттєвих змін у значенні даного показника. Вірогідно, це обумовлено тим, що спортсмени із підвищеним рівнем кардіоспецифічного ферменту в дослідженні не приймали участь: як до лікування, так і після нього активність зазначеного ферменту в сироватці крові була в межах референтних значень (табл. 2).

Виходячи з того, що ендокринна система реагує на стрес, втому і фізичне навантаження, були вивчені такі показники як вміст кортизолу, що є одним з самих потужних гліюкортикоїдних гормонів людини і відіграє важливу роль в адаптації до стресів [26] та рівень у сироватці крові анаболічного гормону тестостерону. У спортсменів з КМПХФП, порівняно з показниками гормонального статусу здорових осіб, гормональними маркерами перенапруження є високий рівень кортизолу та, навпаки, низький вмісту тестостерону [14].

Аналіз даних до початку проведення терапії стосовно показників гормонів в основній та контрольній групах спортсменів з КМПХФП, свідчить, що результати не відрізнялись між собою і вказували на рівноцінність обох груп (табл. 3). При аналізі зазначених параметрів у спортсменів з КМПХФП наприкінці дослідження, було встановлено, що у представників основної групи прийом препарату кардонат викликав статистично вірогідні, порівняно з даними до лікування, зміни гормонального балансу в організмі.

До початку терапії значення ІА в обох групах було нижче 3,0 %, що є негативним фактором і розглядається як ознака перетренованості [6]. Після прийому препарату кардонат в основній групі рівень тестостерону зріс на 31,6 % ($p < 0,05$) порівняно з вихідними даними, а кортизолу, навпаки, знизився на 63,8 % ($p < 0,05$), тоді як у контрольній групі динаміка змін вищезазначених гормонів була наступною 17,5 %, та 32,8 % ($p > 0,05$) відповідно. Середнє значення ІА в основній групі після лікування зросло на 58,9 % ($p < 0,05$), що свідчить про значне збільшення швидкості анаболічних процесів, а у контрольній в той самий час спостерігалась лише незначна тенденція (порівняно з даними до лікування) до збільшення ІА, а саме приріст на 38,9 % ($p > 0,05$), про що засвідчують дані табл. 3.

Таким чином, отримані дані дають змогу резюмувати, що позитивний ефект при застосуванні метаболічного поліпротектору кардонат у представників циклічних видів спорту з проявами КМПХФП значною мірою базується на гальмуванні процесів ПОЛ та зростанні антиоксидантного захисту в клітинних мембранах, тобто на нормалізації ПАР, що призводить до покращання структурно-функціонального стану клітинної поверхні та сприяє кращому протіканню біохімічних процесів, які базуються на мембранних реакціях.

Таблиця 2 – Вплив кардонату на стандартні біохімічні показники спортсменів з КМПХФП у динаміці дослідження

Показники	Групи спортсменів і отримані значення ($\bar{X} \pm S$)				Референтні значення
	основна група (n = 24)		контрольна група (n = 24)		
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	
Загальний білок (г·л ⁻¹)	70,7 ± 2,8	71,6 ± 1,6	69,9 ± 2,6	70,4 ± 1,8	60,0-85,0
Білірубін заг. (мкмоль·л ⁻¹)	13,6 ± 2,1	12,8 ± 3,2	14,0 ± 3,4	13,93 ± 2,8	8,0-20,5
Сечовина (ммоль·л ⁻¹)	7,5 ± 0,41	5,9 ± 0,66*	7,5 ± 0,77	6,9 ± 0,61	2,0-8,3
Креатинін (мкмоль·л ⁻¹)	107,7 ± 5,2	97,1 ± 6,1	108,8 ± 9,0	99,1 ± 4,9	53-110 (чоловіки)
Глюкоза (ммоль·л ⁻¹)	4,5 ± 0,4	5,0 ± 0,3	4,7 ± 0,4	5,0 ± 0,3	4,2-6,4
Калій (ммоль·л ⁻¹)	4,4 ± 0,3	4,4 ± 0,2	4,7 ± 0,4	4,4 ± 0,4	3,6-5,5
Натрій (ммоль·л ⁻¹)	140,8 ± 3,48	141,6 ± 1,61	139,7 ± 2,06	141,4 ± 2,3	136,0-145,0
Магній (ммоль·л ⁻¹)	0,8 ± 0,1	1,0 ± 0,1	0,8 ± 0,1	1,0 ± 0,1	0,75-1,00
Фосфор неорганічний (ммоль·л ⁻¹)	1,4 ± 0,2	1,4 ± 0,1	1,5 ± 0,2	1,5 ± 0,1	1,0-2,0
Аланінамінотрансфераза, АлАТ (U·l ⁻¹)	30,0 ± 3,7	21,0 ± 3,7	28,2 ± 4,6	25,0 ± 4,0	до 42,0
Аспаратамінотрансфераза, АсАТ (U·l ⁻¹)	35,6 ± 3,0	25,0 ± 3,7*	34,5 ± 3,51	28,4 ± 7,1	до 37,0
α-амілаза (U·l ⁻¹)	189,8 ± 30,6	139,7 ± 30,48	191,4 ± 36,5	152,5 ± 35,9	до 220,0
Лужна фосфатаза (U·l ⁻¹)	208,1 ± 24,4	199,0 ± 17,2	201,6 ± 43,1	200,5 ± 34,5	64-306 (чоловіки)
γ-глутамілтрансфераза (U·l ⁻¹)	17,8 ± 3,70	16,96 ± 2,29	17,6 ± 3,99	16,0 ± 2,81	11,0-39,0
Креатинфосфокіназа-МВ, КФК-МВ (U·l ⁻¹)	4,5 ± 2,63	4,10 ± 2,29	4,8 ± 3,00	4,3 ± 2,71	0-12,0

Примітки: * – статистично достовірно порівняно з даними до лікування ($p < 0,05$); # – статистично достовірно порівняно з даними контрольної групи ($p < 0,05$); використано непараметричний критерій Віл-коксона

Поряд з цим вищезазначені дані свідчать про відсутність негативних змін стандартних лабораторних біохімічних параметрів, що відображують функціональний стан різних органів і систем органів організму і вказують на безпечність застосування препарату кардонат у спортсменів з КМПХФП. Зниження активності АсАТ й тенденція до більш виразного зниження АлАТ, α-амілази й вмісту сечовини, порівняно зі значеннями відповідних показників в групі контролю, підтверджує позитивний вплив препарату на функціональний стан клітин печінки та підшлункової залози, ймовірно, внаслідок покращання структурно-функціонального стану цілісності мембран

гепатоцитів та секреторних клітин підшлункової залози, а також позитивно впливає на відновні процеси в організмі спортсменів. Вірогідно, це пов'язано не тільки з тим, що до складу препарату входить така біологічно-активна речовина, як L-карнітин, яка здатна покращувати енергетичний метаболізм клітин внаслідок регулювання співвідношення ацил-КоА/вільний КоА в мітохондріях, а й за рахунок інших складових препарату (L-лізину, коензимів вітамінів групи В, тощо), які беруть безпосередню участь у ферментативних реакціях вуглеводного, ліпідного й білкового обміну, тим самим поліпшуючи процеси відновлення в організмі [15].

Таблиця 3 – Вплив кардонату на вміст анаболічного гормону тестостерону та стресового гормону кортизолу у спортсменів з КМПФП у динаміці дослідження

Показники	Групи спортсменів і отримані значення ($\bar{X} \pm S$)				Референтні Значення
	основна група (n = 24)		контрольна група (n = 24)		
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	
Тестостерон, нмоль·л ⁻¹	18,4 ± 2,20	26,9 ± 3,10*	19,5 ± 2,04	23,7 ± 2,46	4,5-35,4 (чоловіки)
Кортизол, нмоль·л ⁻¹	862,6 (610; 1090)	526,5 (410; 680)	867,6 (690; 1090)	653,2 (504; 821)	109-690 (ранок)
Індекс анаболізму, %	2,2 ± 0,33	5,3 ± 1,17*	2,3 ± 0,38	3,7 ± 0,85	> 3,0

Примітка: * – статистично достовірно порівняно з даними до лікування ($p < 0,05$); використано непараметричний критерій Вілкоксона

Отримані нами результати показників гормонального гомеостазу підтверджують факт покращення співвідношення анаболічних й катаболічних процесів в організмі спортсменів й зниження рівня стресу, внаслідок застосування препарату кардонат, що може бути опосередковано пов'язано з наявністю стреспротективних властивостей у препаратів з метаболічним типом дії [27]. З даних літератури відомо, що L-карнітин, який є основною діючою речовиною кардонату, має анаболічний (незаборонений) вплив [15, 27, 28]. Поряд з цим, позитивний ефект препарату кардонат на гормональний баланс в організмі спортсменів обумовлений, вірогідно, й сполученою дією комплексу коферментів вітамінів В₁, В₆, В₁₂. Так, наприклад, піридоксаль-5-фосфат (метаболічно активна форма вітаміну В₆) входить до складу ферментних

систем, що здійснюють біосинтез і перетворення амінокислот і через декарбоксілювання бере участь в утворенні фізіологічно активних амінів (адреналіну, гістаміну, серотоніну, допаміну, тираміну), через трансамінування – в анаболічних процесах обміну речовин, а також у різних процесах розщеплення та синтезу амінокислот [15, 28]. До того ж, в узгодженні з даними сучасної літератури антиоксиданті вітамінні засоби здатні істотним чином модифікувати окисний стрес у спортсменів [29].

Таким чином, виходячи з викладених даних, можна зробити висновок про безпечність та обґрунтованість застосування кардонату як типового представника метаболічних препаратів, зокрема, для лікування гомеостатичних зрушень в організмі спортсменів з клініко-електрокардіографічними проявами КМПХФП.

нормалізації прооксидантно-антиоксидантного балансу у спортсменів з КМПХФП.

3. Комплексне лікування КМПХФП із застосуванням кардонату сприяє зниженню стресових впливів в ході інтенсивних фізичних навантажень і одночасно поліпшує анаболічні процеси в організмі.

4. Отримані результати дозволяють рекомендувати застосування метаболічного препарату кардонат у складі комплексної схеми лікування КМПХФП у спортсменів.

Висновки

1. Застосування кардонату не супроводжується негативним впливом на показники біохімічного гомеостазу організму спортсменів з проявами КМПХФП, що підтверджує високий профіль його безпечності.

2. Прийом кардонату має позитивний ефект на показники структурно-функціонального стану мембран еритроцитів в умовах підвищеного окисного стресу, спричиненого інтенсивними фізичними навантаженнями, а також сприяє

References (список літератури)

1. Platonov V. [Overtraining in sport]. *Science in Olympic Sport*. 2015;1:19–34.
2. Carfagno DG, Hendrix JC 3rd. Overtraining syndrome in the athlete: current clinical practice. *Curr Sports Med Rep*. 2014;13(1):45–51.
3. Nikulin BA, Rodionova II. *Biohimicheskiy kontrol v sporte* [Biochemical control in

- sports]. Moskwa: Sovetsky sport publ., 2011. 228 p.
4. Makarova GA, Loktev SA. [Methodological principles of analysis and assessment of physiological, clinical and laboratory parameters in athletes]. *LFK i massazh*. 2016;2:4–12.
 5. Afanaseva IA. *Pokazateli gomeostaza sportsmenov pri fizicheskikh nagruzkah raznoy intensivnosti* [Homeostasis indices of athletes under physical loads of similar intensities]. SPb: Izd-vo «Olimp–SPb.», 2011. 100 p.
 6. Taymazov VA, Afanaseva NA. [Overtraining syndrome in athletes: endogenic intoxication and factors of innate immunity]. *Uchenyie zapiski un-ta im. P. F. Lesgafta*. 2011;12(82): 24–30.
 7. Filippov MM, Davidenko DN. *Fiziologicheskie mekhanizmy razvitiya i kompensacii sostoyaniya gipoksii v processe adaptacii k myshechnoj deyatel'nosti* [Physiological mechanisms of development and compensation of hypoxia in the process of adaptation to muscular activity]. St. Petersburg. Kiev: BPA, 2010. 260 p.
 8. Gunina LM, Vinnychuk YuD. [Tissue hypoxia and associated changes in homeostasis under vibratory loads in athletes: the impact on physical performance]. *Physiol journal*. 2014;60(4):61–69.
 9. Girard O, Brocherie F, Millet GP. Effects of Altitude/Hypoxia on Single- and Multiple-Sprint Performance: A Comprehensive Review. *Sports Med*. 2017;47(10):1931–1949.
 10. Rozhkova EA, Seyfulla RD, Volkov SK. [Oxidative stress is a universal pathogenetic mechanism of development of physical overexertion in athlete's body: a review of scientific literature]. *Sports medicine*. 2010;1-2:29–36.
 11. Vasilenko VS, Lopatin ZV. [Oxidative stress and endothelial dysfunction in athletes as a risk factor for cardiomyopathy overstrain]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2019;1. Retrieved from: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28488>
 12. Gryaznyih AV. [Testosterone/cortisol index as an endocrine marker of visceral system recovery after muscle activity]. *Vestnik YuUrGU*. 2015;20(237):207–211.
 13. Maunder E, Kilding AE, Plews DJ. Substrate Metabolism During Ironman Triathlon: Different Horses on the Same Courses. *Sports Med*. 2018;48(10):2219–2226.
 14. Gavrilova EA. *Sportivnoe serdtse. Stressornaya kardiomiopatiya* [Athletic heart. Stressor cardiomyopathy]. Moskwa: Sovetsky sport publ., 2007. 198 p.
 15. Poortmans JR, Carpentier A, Pereira-Lancha LO, Lancha A Jr. Protein turnover, amino acid requirements and recommendations for athletes and active populations. *Braz J Med Biol Res*. 2012;45(10):875–890.
 16. Klapchuk VV, Bezugla VV., Vinnichuk YuD. [Assessment of cardonat efficiency in cardiomyopathy treatment after physical overload in athletes]. *J Clin Exp Med Res*, 2018;6(4):396–408.
 17. Sokolova NI, Vladimirova NM, Temkina OE, Vasilenko YN. [Metabolic therapy impact on athletes' functional state]. *Novosti meditsiny i farmatsiyi*. 2005;9(169):6–7.
 18. Kryilov VN, Deryugina AV. [Typical changes in the electrophoretic mobility of erythrocytes under stress effects]. *Byull. eksper. biol. i meditsinyi*. 2005;4:364–366.
 19. Bankova VV, Prischepova NF, Avratinskiy OI. [The method of assessing the pathological changes of the plasma membrane in children with various diseases] *Patol. fiziol. i eksper. terapiya*. 1987;3:78–81.
 20. Shvets NI, Davyidov VV. [Age characteristics of changes in the glutathione system in the heart of rats during immobilization stress]. *Ukr biokhimichniy zhurnal*. 2008;6(80):74–78.
 21. Hunina LM, Oliinyk SA, Ivanov SV. [Changes in blood parameters and prooxidant-antioxidant balance in erythrocyte membranes with intense physical activity]. *Medychna khimiia*. 2007;9(1):91–99.
 22. Lang TA, Sesik M. *Kak opisyyat' statistiku v medicine: rukovodstvo dlya avtorov, redaktorov i recenzentov* [How to describe statistics in medicine: a guide for authors,

- editors and reviewers]. Moskva: Prakticheskaya medicina, 2011. 480 p.
23. Gunina LM, Vinnichuk YuD., Nosach YeV. *Biohimicheskie markeryi utomleniya pri fizicheskoy nagruzke: metod .rek.* [Biochemical markers of fatigue under physical exertion: methodol. recommend.]. Kyiv: NUPESU; 2013. 35 p.
 24. Gavrilova YeA. *Stressornyiy immunodefitsit u sportsmenov* [Stress immunodeficiency in athletes]. M.: Sovetskiy sport; 2009. 192 p.
 25. Hughes JD, Denton K, S Lloyd R, Oliver JL, De Ste Croix M. The Impact of Soccer Match Play on the Muscle Damage Response in Youth Female Athletes. *Int J Sports Med.* 2018;39(5): 343–348.
 26. Jin CH, Paik IY, Kwak YS, Jee YS, Kim JY. Exhaustive submaximal endurance and resistance exercises induce temporary immunosuppression via physical and oxidative stress. *Exerc Rehabil.* 2015;11(4):198-203.
 27. Chekman IS, Gorchakova NA, Francuzova SB, Nagornaya EA. *Metabolitnye i metabolitotropnye preparaty v sisteme kardio- i organoprotekcii* [Metabolic and metabotropic drugs in the system of cardio and organoprotection]. Kyiv: Polihraf plius, 2009. 155 p.
 28. Zagayko AL, Briukhanova TO, Shynkariov AA, Melnyk NV. [Metabolic effects of carnitine, role in development of pathologies and prospects of clinical application (review)]. *Ukrainian biopharmaceutical journal.* 2016;6(47):17–22.
 29. de Oliveira DCX, Rosa FT, Simões-Ambrósio L, Jordao AA, Deminice R. Antioxidant vitamin supplementation prevents oxidative stress but does not enhance performance in young football athletes. *Nutrition.* 2019;63-64:29–35.

(received 10.04.2019, published online 25.06.2019)

(одержано 10.04.2019, опубліковано 25.06.2019)

Abstract

УДК 616.831-005.1-06:616.12-005.4:575.113.2(043.5)

A. V. Rusanov,
Ya. D. Chumachenko,
Sumy State University, 2
Rimskogo-Korsakova st., Sumy,
Ukraine, 40007

THE ROLE OF VEGFA GENE POLYMORPHISM IN DIABETIC
FOOT SYNDROME DEVELOPMENT

Introduction. The dysfunction of vascular endothelial growth factor A (VEGFA) is one of the leading factor of macro- and microangiopathy development in diabetic foot syndrome (DFS) patients. Recently, a number of experimental studies in various populations have been carried out to test the association between *VEGFA* gene polymorphisms and development of chronic hyperglycemia vascular complications. At the same time, there are no such studies in Ukrainian population.

Purpose. To check the possible association between C936T *VEGFA* gene polymorphism and DFS development in Ukrainian patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM).

Materials and methods. Venous blood of 154 patients with T2DM complicated by DFS and 124 individuals without diabetes and glucose intolerance was used. The polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism method (PCR-RFLP) was used for *VEGFA* C936T (rs3025039) polymorphism genotyping. Mathematical analysis of obtained data was performed using Statistical Package for Social Science software (SPSS, version 17.0, Chicago, IL, USA).

Results. It was found that ratio of C/C-homozygotes, C/T-heterozygotes and T/T-homozygotes (C936T *VEGFA* gene polymorphism) in patients with DFS was 47.4%, 41.6% and 11.0%; in the control group – 50.0%, 43.5%, 6.5%, respectively. Comparison of these genotypes frequencies between DFS patients and control subjects using χ^2 -Pearson criterion showed no significant difference ($P = 0.413$). The results of regression analysis under the dominant, recessive, superdominant and additive inheritance models also revealed no association between *VEGFA* C936T genotypes and DFS development ($P > 0.05$).

Conclusion. There is no link between *VEGFA* C936T polymorphism and risk of DFS development in Ukrainian patients with T2DM.

Keywords: diabetic foot syndrome, gene polymorphism, VEGFA

Corresponding author: yaroslavus.dm@gmail.com

Резюме**О. В. Русанов,****Я. Д. Чумаченко,***Сумський державний університет, вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, Україна, 40007***РОЛЬ ГЕНЕТИЧНОГО ПОЛІМОРФІЗМУ VEGFA У РОЗВИТКУ СИНДРОМУ ДІАБЕТИЧНОЇ СТОПИ**

Порушення функціонування судинного ендотеліального фактору росту А (VEGFA) є однією із причин розвитку мікро- та макроангіопатій під час синдрому діабетичної стопи (СДС) у пацієнтів із цукровим діабетом. Останнім часом у різних популяціях світу виконана низка експериментальних робіт щодо вивчення зв'язку генетичного поліморфізму *VEGFA* із розвитком судинних ускладнень хронічної гіперглікемії. При цьому в українській популяції такі роботи відсутні. Метою даної роботи стало вивчення можливого зв'язку С936Т-поліморфізму гена *VEGFA* із розвитком СДС в українських пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу (ЦД2).

У роботі була використана венозна кров 154 хворих з ЦД2, ускладненого СДС, і 124 осіб без цукрового діабету і порушень толерантності до глюкози. Для визначення поліморфізму С936Т (rs3025039) гена *VEGFA* була проведена полімеразна ланцюгова реакція з подальшим аналізом довжини рестрикційних фрагментів (PCR-RFLP). Статистичний аналіз був виконаний із використанням програми SPSS-17.

У результаті було встановлено, що у хворих з СДС співвідношення гомозигот СС, гетерозигот СТ і гомозигот ТТ за С936Т-сайтом гена *VEGFA* склало 47,4%, 41,6% і 11,0%, а в контрольній групі – відповідно 50,0%, 43,5%, 6,5%. Порівняння частот зазначених генотипів між пацієнтами з СДС і представниками групи контролю показало відсутність значущої різниці ($P = 0,413$). Результати регресійного аналізу також не встановили зв'язку генотипів за С936Т-локусом гена *VEGFA* із розвитком СДС ($P > 0,05$). Отже, в українських пацієнтів із ЦД2 відсутній зв'язок між С936Т-поліморфізмом гена *VEGFA* і ризиком розвитку СДС.

Ключові слова: синдром діабетичної стопи, генетичний поліморфізм, VEGFA.

Автор, відповідальний за листування: yaroslavus.dm@gmail.com

Introduction

Diabetes mellitus complicated by diabetic foot syndrome (DFS) is of significant relevance in highly developed countries of the world, as evidenced by the high level of fatal consequences, lower limb amputations and the place that DFS occupies among complex medical and social problems, requiring significant intellectual, organizational and economic resources [1, 2].

DFS was first separated as an independent disease by the WHO research group on diabetes mellitus in Geneva in 1987. This syndrome complicates the course of diabetes mellitus in 4–25% of patients. In such case, the risk of lower limb gangrene in patients is 20 times higher than in the general population. Almost every minute an amputation caused by DFS is performed somewhere in the world. The percentage of postoperative complica-

tions in such patients reaches 37, and postoperative mortality is 9–26% [3].

Identification of genetic factors of type 2 diabetes mellitus (DM2) is the most important part of research in the study of this pathology, since the identification of candidate genes for diabetes development allows to shed much light on the pathogenesis of the disease, the mechanisms of its complications, the principles of diagnosis, personalized treatment and prevention [4].

Endothelial dysfunction is known to play an important role in the pathogenesis of DFS. It is believed that one of the factors of occurrence of macro- and microvascular complications in DFS could be represented by a dysfunction of vascular endothelial growth factor A (VEGFA), which is a powerful mitogen of endothelial cells of blood vessels and protein, which ensures the migration of endo-

thelial cells, their invasion into the collagen gel and the formation of new blood vessels. In addition, VEGFA is necessary not only for the formation of normal vessels, but also for their maturation and survival [5]. The experiment shows that a long-term VEGFA concentration decrease or blockade leads to deterioration in the survival of endothelial cells, a decrease in the tissues of terminal arterioles and capillaries, and blood pressure increase [6].

The *VEGFA* gene is located on the short arm of chromosome 6 (6p21.3) and consists of 8 exons separated by 7 introns [7]. Today, according to ncbi website

(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=VEGFA>), there are 4590 polymorphic sites in the *VEGFA* gene. One of the most clinically significant is the polymorphic locus C936T, which is located in the 3'-nontranslated area (3'UTR) of the gene. In different populations of the world it is shown that this polymorphic site is associated with the development of DM2 and its complications [8 – 10]. However, there is no data on the relationship of this single-nucleotide polymorphism with the development of DFS.

Objective. Study of potential link of C936T-polymorphism of the *VEGFA* gene with the development of DFS in Ukrainian patients with DM2.

Materials and methods. The blood of 154 patients with DM2 complicated by diabetic foot syndrome, who were hospitalized to MI "Sumy City Clinical Hospital No. 5" in the departments of vascular surgery and Department of Surgery No. 3 during 2011-2013, was used in the work. DFS was diagnosed on the basis of the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 1118 dated 21.12.2012 "On Approval and Implementation of Medical and Technological Documents on Standardization of Medical Care in Type 2 Diabetes Mellitus". Assessment of the condition of limbs included the detection of ulcers or amputations of the foot in history, symptoms of peripheral artery disease; detection of skin color changes in the lower extremities; detection of deformities of the foot and review of shoes, identifying visible signs of neuropathy, the initial stages of ischemia, nail deformation or damage. Neurological status was assessed in accordance with the standards of diabetic neuropathy assessment. Assessment of arterial blood flow included palpatory determination of its level and assessment of the symmetry of pulsation on the vessels of the lower extremities. Insufficiency of arterial blood flow in the lower limbs was assessed according to Fontaine-Leriche-Pokrovsky classifi-

cation. Duplex ultrasound scanning of lower extremity arteries, rheovasography and angiographic examination were used as instrumental methods. Also, a bacteriological study of ulcerative exudate was conducted to determine the microflora and its sensitivity to antibacterial drugs. Laboratory studies included clinical analysis of blood and urine, determination of blood glucose, glycemic profile, glycosylated hemoglobin.

The control group consisted of 124 people without diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. The absence of other multifactorial diseases was confirmed by collecting anamnestic data, electrocardiogram, blood pressure measurements, and biochemical studies. The study was conducted in compliance with the main provisions of the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine, the Helsinki Declaration of the World Medical Association on ethical principles of scientific medical research with human participation (1964, with subsequent amendments, including version as of 2000) and Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 690 dated 23.09. 2009. Prior to venous blood sampling for genetic analysis all patients signed an informed consent. Blood sampling for genotyping was performed under sterile conditions into 2.7 ml monovettes (Sarstedt, Germany) containing potassium EDTA as anticoagulant. Samples were frozen and stored at -20 °C.

DNA for genotyping was isolated from blood leukocytes using GeneJET Whole Blood Genomic DNA Purification Mini Kit (Thermo Fisher Scientific, USA) according to the manufacturer's protocol. In order to determine C936T polymorphism (rs3025039) of the *VEGFA* gene a polymerase chain reaction with subsequent analysis of the restriction fragment length (PCR-RFLP) was performed. The *VEGFA* gene site containing polymorphic locus was amplified with a pair of specific primers: upstream (sense) – 5'-AAGGAAGAGGAGACTCTGCGCAGAGC-3' and downstream (antisense) – 5'-TAAATGTATGTATGTGGGTGGGTGTGTC-TACAGG-3'. Primers were synthesized by Metabion (Germany). For PCR, 50-100 ng of DNA was taken and added to a mixture, containing 5 µl of a 5-fold PCR buffer, 1.5 mmol/l of magnesium sulfate, 200 µmol/l of a mixture of four nucleotide triphosphates, 15 pmol/l of each primer and 1 unit of Taq-polymerase (ThermoFisher Scientific, USA), the volume was adjusted to 25 µl with deionized water. PCR was carried out in a thermal cycler GeneAmpPCR System 2700 (ThermoFisher

Scientific, USA). The amplification consisted of 33 cycles: denaturation – 94°C (50 s), hybridization – 59°C (60 s) and elongation – 72°C (60 s). For restriction analysis, 6 µl of the amplification product (208 pb) was incubated at 37°C for 18 h with the addition of 5 units of Hin1III restrictase (NlaIII) (ThermoFisher Scientific, USA). If +936th position of 3'-untranslated region of the *VEGFA* gene contained cytosine, endonuclease did not find restriction site and the original fragment 208 bp remained unchanged. In case of cytosine to thymine replacement, Hin1III restrictase split the amplificate into two fragments – 122 bp and 86 bp. Restriction fragments were separated by electrophoresis on 2.0% agarose gel containing ethidium bromide. After electrophoresis, DNA visualization was carried out using transilluminator "Biocom".

Statistical analysis was performed using SPSS-17 program. Continuous data are presented as the mean value ± SD (standard deviation), nominal data are presented as quantitative and percentage values. Testing of continuous data on the normality of distribution was carried out using the Kolmogorov-Smirnov test. Comparison of the distribution of genotypes in the experimental and control groups and verification of the correspondence of this distribution to the Hardy-Weinberg equilibrium was performed using Pearson's χ^2 -criterion. In order to establish the risk of DFS development, the odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI) for

dominant, recessive, superdominant and additive inheritance models were calculated. Such DM2 risk factors, like age, gender, BMI, smoking, obesity and arterial hypertension (AH) were used as a covariate during multivariable logistic regression analysis. All tests were two-sided, value of $P < 0.05$ was considered statistically significant.

Study results. Clinical characteristics of 154 patients with DFS and 124 persons of the control group are presented in Table 1. No significant difference was found between the comparison groups in the indicators of mean diastolic blood pressure ($P = 0.109$), as well as in the ratio of smokers ($P = 0.173$), persons with BMI $> 25 \text{ kg/m}^2$ ($P = 0.060$) and with AH ($P = 0.1121$). In this case, BMI ($P = 0.007$) and blood glucose concentration ($P < 0.001$) in patients were significantly higher compared to the control group ($P < 0.001$), and systolic blood pressure ($P < 0.001$), on contrary, was higher in patients without DFS. Also, the comparison groups differed in the ratio of persons of different sexes ($P = 0.038$) and the presence of persons with obesity ($P = 0.027$). In addition, it should be noted that the average age of the control group representatives (76.6 ± 10.2 years) was significantly higher than in patients with DFS ($P < 0.001$). The latter circumstance increased the reliability of control, because the probability of the development of DM2 and its complications in these people in the future decreased.

Table 1 – Characteristics of the patients with DFS and the controls

Parameter	DFS (n = 154)	Control group (n = 124)	P
Age, years	64.7 ± 8.2	76.6 ± 10.2	< 0.001
Sex, female/male	13/16	45/79	0.038
BMI, kg/m ²	29.3 ± 4.9	27.7 ± 4.9	0.007
Systolic pressure, mm Hg	9.99 ± 6.96	152.8 ± 23.2	< 0.001
Diastolic pressure, mm Hg	88.5 ± 9.6	86.4 ± 12.3	0.109
Fasting glucose, mmol/L	10.2 ± 3.5	5.29 ± 0.7	< 0.001
BMI > 25 kg/m ² , n (%)	122 (79.2)	86 (69.4)	0.060
Obesity, n (%)	59 (38.3)	32 (25.8)	0.027
Smokers, n (%)	50 (32.5)	31 (25.0)	0.173
Arterial hypertension, n (%)	108 (70.1)	76 (61.3)	0.121

Notes: n – number of patients, DFS – diabetic foot syndrome, BMI – body mass index. Categorical variables were compared by means of χ^2 -test, continuous variables were compared by means of t-test

Table 2 presents the frequencies of the main (C) and minor (T) alleles and shows the distribution of genotypes in C936T-polymorphic site 3'UTR of the *VEGFA* gene in patients with DFS and representatives of the control group. It is shown that the frequencies of these genotypes in the control and experimental groups did not deviate from the Hardy-

Weinberg equilibrium ($P > 0.05$). Comparison of frequencies of three possible variants of genotypes, formed by polymorphic locus C936T of the *VEGFA* gene between patients with DFS and representatives of the control group showed no significant difference ($P = 0.413$).

Table 2 – Frequency of alleles and genotypes of C936T polymorphism in the *VEGFA* gene in the groups compared

	DFS (n = 154)	Control group (n = 124)
Homozygotes CC, n (%)	73 (47.4)	62 (50.0)
Heterozygotes CT, n (%)	64 (41.6)	54 (43.5)
Homozygotes TT, n (%)	17 (11.0)	8 (6.5)
C-allele	0.68	0.72
T-allele	0.32	0.28
χ^2	0.27	0.69
P	> 0.05	> 0.05

Notes: n – number of patients; DFS – diabetic foot syndrome; χ^2 and P reflect deviations from Hardy-Weinberg law in each group

The results of the regression analysis of the relationship of genotypes based on C936T-polymorphism of the *VEGFA* gene with the development of DFS in the framework of dominant, recessive, superdominant and additive inheritance models are shown in Table 3. The use of binary logistic regression did not reveal a reliable association of the studied locus with the

development of DFS in any of the models ($P > 0.05$). After that, the multivariable logistic regression was used. However, even after correction for age, sex, BMI, obesity, hypertension and smoking habits, a significant association of different genotypes by polymorphic locus 3'UTR of the *VEGFA* gene with the development of DFS could not be established ($P > 0.05$).

Table 3 – Analysis of association between the C936T-polymorphism in the *VEGFA* gene and DFS in different inheritance models

Модель	P_{obs}	OR_{obs} (95% CI)	P_{adj}	OR_{adj} (95% CI)
Dominant	0.667	1.110 (0.691-1.781)	0.743	1.085 (0.667-1.765)
Recessive	0.189	1.799 (0.749-4.320)	0.218	1.761 (0.716-4.333)
Super-dominant	0.739	0.922 (0.571-1.487)	0.701	0.908 (0.556-1.484)
Additive*	0.979	1.007 (0.613-1.653)	0.962	0.988 (0.594-1.643)
	0.201	1.805 (0.729-4.466)	0.239	1.751 (0.690-4.447)

Note: 95% CI – 95% confidence interval; P_{obs} – observed P-value (not adjusted for covariates); OR_{obs} – observed odds ratio; P_{adj} – observed P-value adjusted for age, sex, smoking status, BMI, obesity and AH status; OR_{adj} – odds ratio adjusted for covariates.

*The first line in the additive model reflects the comparison of the CT-genotype with the CC-genotype, the second line reflects the comparison of the TT-genotype with the CC-genotype.

Discussion of the results. Single nucleotide polymorphism of rs3025039 is a replacement of cytosine for thymine at the +936th position of 3'-non-translated portion of the *VEGFA* gene. Such single point replacement may prevent binding of the transcription factor AP-4 (transcription factor activating enhancer binding protein 4), which in turn can affect the qualitative and quantitative characteristics of the future mRNA [11]. According to this, the relation of 936T-locus of the *VEGFA* gene with a decrease in its expression and plasma protein concentration has been demonstrated [11, 12].

In recent years, a number of works, dedicated to studying the effect of rs3025039-polymorphism of the *VEGFA* gene on the development of DM2 and its complications, were carried out. Thus, Sellami et al. demonstrated connection of this locus with the development and duration of DM2 among the Tunisian population [9]. A group of Russian authors, Klimontov et al., established a connection of C936T-site with VEGFA concentration in blood plasma and development of coronary heart disease in patients with DM2 [8]. And the results of the meta-analysis, conducted by Han et al., demonstrated a strong connection of C936T-polymorphism of the *VEGFA* gene with the risk of diabetic retinopathy among the Chinese population [10].

Our study was the first one to conduct the analysis of the relationship of C936T-polymorphic site of the *VEGFA* gene with the risk of DFS among

the Ukrainian patients with DM2. Comparison of genotype frequencies at the specified locus between the patients of the experimental and control groups, as well as regression analysis with and without the correction for various risk factors of diabetes did not allow to establish link of C936T polymorphic site of the *VEGFA* gene with the development of DFS in the Ukrainian population.

However, the works of several teams have already proved the connection of other polymorphic loci of the *VEGFA* gene with the development of DFS. Xiaolei et al. demonstrated the protective role of rs699947-locus of the *VEGFA* gene regarding the DFS development in Chinese patients [13]. Li et al. found a similar protective effect regarding the DFS development, as well as a link with the protein content in blood plasma for the polymorphic site G-634C of the *VEGFA* gene [14]. Among the population of Iran, the link with the risk of DFS development for C-2578A polymorphism of the *VEGFA* gene promoter was established [15].

It should be noted that a significant limitation of our study is the relatively small number of patients, included in the comparison groups. Thus, a possible association between the C936T-site and the risk of DFS could not be detected because of a small statistical force. Another limitation is the investigation of relationship between polymorphic locus and phenotype without assessing their effect on *VEGFA* mRNA content and its protein concentration in blood plasma.

correction for age, gender, smoking habit, body mass index, obesity, and hypertension, none of the genotypes were associated with the risk of DFS in patients with DM2.

Conclusions

Thus, the results of the study showed absence of relationship between C936T polymorphism of the *VEGFA* gene and the development of DFS among Ukrainian population. Both before and after

Acknowledgement

The paper is a part of a research project with state budget financing «Molecular-genetic and morphological peculiarities of regeneration of

tissues of the lower extremity under conditions of chronic hyperglycemia» (state registration number 0117U003926).

References (список літератури)

1. Volmer-Thole M, Lobmann R. Neuropathy and Diabetic Foot Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2016 Jun; 17(6):917.
2. Yehuda H. Updated Clinical Recommendations on diagnostics and treatment of diabetes mellitus American Association of Clinical Endocrinology (AACE) and American College of Endocrinology (ACE), 2015. Diabetes. Adiposity. *Metabolic syndrome.* 2015. Feb. 12;4(6):17-21.
3. Amin N, Doupis J. Diabetic foot disease: From the evaluation of the “foot at risk” to the novel diabetic ulcer treatment modalities. *World J Diabetes.* 2016 Apr 10;7(7):153-164.

4. Permutt M, Wasson J, Cox N. Genetic epidemiology of diabetes. *J Clin Invest*. 2005 Jun 1; 115(6):1431-1439.
5. Zachary I, Mathur A, Yla-Herttuala S, Martin J. Vascular protection: A novel nonangiogenic cardiovascular role for vascular endothelial growth factor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000 Jun;20(6):1512-1520.
6. Kamba T, McDonald DM. Mechanisms of adverse effects of anti-VEGF therapy for cancer. *Br J Cancer*. 2007 Jun 18;96(12):1788-1795.
7. Qu Y, Dai H, Zhou F, Zhang X. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and risk of neovascular age-related macular degeneration in a Chinese cohort. *Ophthalmic Res*. 2011;45(3):142-148.
8. Klimontov VV, Tyan NV, Orlov NB, Shevchenko AV. Association of Serum Levels and Gene Polymorphism of Vascular Endothelium Growth Factor With Ischemic Heart Disease in Type 2 Diabetic Patients. *Kardiologija*. 2017 May;57(5):17-22.
9. Sellami N, Lamine LB, Turki A, Sarray S. Association of VEGFA variants with altered VEGF secretion and type 2 diabetes: A case-control study. *Cytokine*. 2018 Jun;106:29-34.
10. Han L, Zhang L, Xing W, Zhuo R. The associations between VEGF gene polymorphisms and diabetic retinopathy susceptibility: a meta-analysis of 11 case-control studies. *J Diabetes Res*. 2014;2014:805801.
11. Renner W1, Kotschan S, Hoffmann C, Obermayer-Pietsch B. A common 936 C/T mutation in the gene for vascular endothelial growth factor is associated with vascular endothelial growth factor plasma levels. *J Vasc Res*. 2000 Nov-Dec;37(6):443-448.
12. Krippel P, Langsenlehner U, Renner W, Yazdani-Biuki B. A common 936 C/T gene polymorphism of vascular endothelial growth factor is associated with decreased breast cancer risk. *Int J Cancer*. 2003 Sep 10;106(4):468-471.
13. Li X, Lu Y, Wei P. Association between VEGF genetic variants and diabetic foot ulcer in Chinese Han population: A case-control study. *Medicine (Baltimore)*. 2018 May;97(20):e10672.
14. Li X. The association between MCP-1, VEGF polymorphisms and their serum levels in patients with diabetic foot ulcer. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Jun; 97(24):e10959.
15. Amoli MM, Hasani-Ranjbar S, Roohipour N, Sayahpour FA. VEGF gene polymorphism association with diabetic foot ulcer. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011 Aug;93(2):215-219.

(received 23.04.2019, published online 25.06.2019)

(одержано 23.04.2019, опубліковано 25.06.2019)

Abstract

УДК 616.832-006-018-031.6(477.52)

O. O. Potapov¹,
O. P. Kmyta^{1,2},
O. O. Tsyndrenko^{1,2},
N. O. Dmytrenko²,
I. G. Dudka¹,
A. A. Prokopchuk¹,

¹Medical Institute of Sumy State University, Sanatorna str. 31, Sumy, 40000 Ukraine;

²Communal Institution of Sumy Regional Council "Sumy Regional Clinical Hospital"

FEATURES OF LOCALIZATION OF BRAIN TUMORS WITH DIFFERENT HISTOLOGICAL STRUCTURE

Brain tumors is a heterogeneous group of various intracranial tumors, benign or malignant, primary and secondary, which develop due to the launch of the process of abnormal uncontrolled division of cells.

In the structure of the total cancer incidence, brain tumors account for 0.7-1.5 % cases. The distribution of primary brain tumors in the population ranges 4 to 14 (more often 5-7) per 100 thousand population. Whereby, in Ukraine the incidence of brain tumors in men is 10.2 per 100 thousand population, and among women 7.6 per 100 thousand population. The mortality rate ranks 3rd among all causes of death. Most often, the detection of this pathology is observed at the age of 20 to 50 years.

A sample analysis of 37 medical records of patients with brain tumors of different localization, who were having inpatient treatment in neurological departments of the Municipal Institution of the Sumy Regional Council "Sumy Regional Clinical Hospital" and the Municipal Non-profit Enterprise "Clinical Hospital No. 4" of the Sumy City Council in 2015-2017, was carried out.

Among the patients there were 14 (37.8 %) women and 23 (62.2 %) men. The mean age was 45.5 ± 3.8 years.

Instrumental examination was carried out over time using magnetic resonance imaging (1.5 T) and computer tomography with intravenous contrast enhancement over time (before and after surgery). The condition of the brain tissues was evaluated before and after surgical intervention, the localization and the presence/absence of secondary swelling of the brain tissue was determined.

The pathohistological study was conducted in the conditions of the certified laboratory of the Regional Municipal Institution of Sumy Regional Clinical Oncological Dispensary.

Processing of statistical data was carried out using the licensed version of IBM SPSS Statistics 17 program.

Purpose and objectives of the study: to analyze topographic, histological and clinical peculiarities of brain tumors.

Our study established that space occupying lesions of the brain significantly more often were localized in the temporal lobes (16 patients – 43.2 %), most often was diagnosed astrocytoma, localized in the frontal areas (7 patients – 18.9 %).

During the analysis of the results of neurological examination of patients it was found that focal syndrome was significantly predominant in 20 (54.1 %) patients, among whom astrocytoma was verified in 18 (48.6 %) of the examined.

We have not found the dependence of the development of leading focal or hypertensive syndromes on the localization of brain tumors ($p > 0.5$).

Secondary edema of peripheral brain tissues was diagnosed in 21 (56.8 %) patients. Astrocytoma – 11 (52.4% of the total number of patients with edema), was significantly more aggressive in terms of development of the studied complication.

Keywords: brain tumors, topographic and histological features, secondary cerebral edema, clinical syndrome.

Corresponding author: *Tsyndrenko@ukr.net*

Резюме

О. О. Потапов¹,
О. П. Кмыта^{1,2},
О. О. Циндренко^{1,2},
Н. О. Дмитренко²,
І. Г. Дудка¹,
А. А. Прокопчук¹,

¹Медичний інститут Сумського державного університету, вул. Санаторна 31, Суми, Україна, 40007;

²Коммунальное учреждение Сумского областного совета "Сумская областная клиническая больница"

ОСОБЛИВОСТІ ЛОКАЛІЗАЦІЇ ПУХЛИН ГОЛОВНОГО МОЗКУ РІЗНОЇ ГІСТОЛОГІЧНІ СТРУКТУРИ

Пухлини головного мозку – це гетерогенна група різних внутрішньочерепних новоутворень, доброякісних та злоякісних, первинних і вторинних, які виникають унаслідок запуску процесу аномального неконтрольованого поділу клітин. У структурі загальної онкологічної захворюваності пухлини головного мозку складають 0,7–1,5 %. Поширення первинних пухлин головного мозку в популяції складає від 4 до 14 (частіше 5–7) на 100 тис. населення.

Мета і завдання: проаналізувати топографо-гістологічні та клінічні особливості пухлин головного мозку.

Було проведено вибіркового аналізу 37 медичних карт хворих із пухлинами головного мозку різної локалізації, які знаходились на стаціонарному лікуванні у неврологічних відділеннях Комунального закладу Сумської обласної ради "Сумська обласна клінічна лікарня" та Комунального некомерційного підприємства "Клінічна лікарня № 4" Сумської міської ради у 2015–2017 роках. Середній вік склав $45,5 \pm 3,8$ років. Оцінювали стан тканин головного мозку до і після хірургічного втручання, визначали локалізацію, наявність або відсутність вторинного набряку тканин головного мозку, проводили аналіз патогістологічного висновку. Обробка статистичних даних проводилася за допомогою ліцензійної версії програми IBM SPSS Statistics 17.

Нашим дослідженням встановлено, що об'ємні новоутворення головного мозку вірогідно частіше локалізувались в скроневих частках (16 хворих – 43,2 %), найчастіше діагностувалася астроцитомою, розташована у лобних ділянках (7 пацієнтів – 18,9 %), переважав вогнищевий синдром – 20 (54,1 %) хворих, серед яких у 18-ти (48,6%) обстежених було верифіковано астроцитому.

У 21-го (56,8 %) пацієнта діагностовано вторинний набряк перифокальних тканин головного мозку. Більш агресивною щодо розвитку досліджуваного ускладнення вірогідно виявилася астроцитомою – 11 (52,4 % від загальної кількості хворих із набряком).

Ключові слова: новоутворення головного мозку, топографо-гістологічні особливості, вторинний набряк тканин головного мозку, клінічний синдром.

Автор, відповідальний за листування: *Tsyndrenko@ukr.net*

Introduction

Brain tumors is a heterogeneous group of various intracranial tumors, benign or malignant, which develop due to the launch of the process of abnormal uncontrolled division of cells, which used to be normal components of the brain tissue itself (primary tumors), lymphatic tissue, brain blood vessels, cranial nerves, meninges, glandular formations (pituitary and epiphysis), or otherwise develop as a result of metastasis of the primary tumor, located in another organ (secondary) [1; 2].

In the structure of the total cancer incidence, brain tumors account for 0.7-1.5 % cases. The distribution of primary brain tumors in the population ranges 4 to 14 (more often 5-7) per 100 thousand population. Whereby, in Ukraine the incidence of brain tumors in men is 10.2 per 100 thousand population, and among women 7.6 per 100 thousand population. The mortality rate ranks 3rd among all causes of death. The incidence in children is slightly lower. Most often, the detection of this pathology is observed at the age of 20 to 50 years [3].

The etiology of brain tumors has not been fully studied, but it has been proved that concomitant neurological diseases exacerbate clinical manifestations and worsen the prognosis [4]. Among theories that explain the mechanism of this pathology, the most popular is the theory of unfavorable exo- and endogenous factors (intoxication, inflammation, ionizing radiation, carcinogenicity, hormonal disorders, prolonged traumatization, etc.) that cause hyperplasia, which contributes to uncontrolled cell growth with changes in their genetic information [5].

Besides, the cause of the blastomatous process development may be an embryonic development disorder, dysontogenetic heterotopia, and brain structure atypia. The type of tumor is determined by the cells forming it [6].

Diagnosis is based on neurological examination data and additional research methods, which include magnetic resonance imaging, computed tomography and angiography [7].

Materials and methods. A sample analysis of 37 medical records of patients with brain tumors of different localization, who were having inpatient treatment in neurological departments of the Municipal Institution of the Sumy Regional Council "Sumy Regional Clinical Hospital" and the Municipal Non-profit Enterprise "Clinical Hospital

No. 4" of the Sumy City Council in 2015-2017, was carried out.

All patients underwent surgery – subtotal or partial removal of tumors.

All patients had internal deep brain localization of tumors with compression effect on brain tissue without signs of dislocation of brain structures.

Among the patients there were 14 (37.8 %) women and 23 (62.2 %) men. The mean age was 45.5 ± 3.8 years.

Instrumental examination was carried out over time using magnetic resonance imaging (1.5 T) and computer tomography with intravenous contrast enhancement over time (before and after surgery). The condition of the brain tissues was evaluated before and after surgical intervention, the localization and the presence/absence of secondary swelling of the brain tissue was determined.

The pathohistological study was conducted in the conditions of the certified laboratory of the Regional Municipal Institution of Sumy Regional Clinical Oncological Dispensary.

Processing of statistical data concerning topographic, histological and age-related peculiarities was carried out using the licensed version of IBM SPSS Statistics 17 program.

Purpose and objectives of the study: to analyze topographic, histological and clinical peculiarities of brain tumors.

Results. During the analysis of data on the localization of brain tumors, it was found that out of 37 patients, 6 (16.2 %) had a space occupying lesion in the right temporal region, 4 (10.8 %) – in the left temporal region. In 7 (18.9 %) patients the tumor was localized in the right frontal area, in 4 (10.8 %) – in the left frontal lobe. In 5 (13.5 %) patients, the tumor was diagnosed in the left parietal region, in 3 (8.1 %) the tumor was localized in the left parietal-temporal lobe, and in 2 (5.4 %) – in the right parietal-temporal region. In 6 (16.3 %) patients, one patient (2.7%) per case, tumor was localized in the right parietal-occipital, right frontal-temporal region, right thalamic, right pineal region, right frontal-parietal and right petroclaval areas. The distribution was significant ($P \leq 0.05$).

The distribution of localization of brain tumors depending on the histological structure was significant ($P \leq 0.05$). According to the pathohistological study data 18 (48.6 %) patients were diagnosed with astrocytoma with localization: in 5 (13.5 %) patients – left frontal area, in 4 (10.8 %) – right temporal lobe, in 3 (8.1%) – left parietal-temporal lobe, in 2 (5.4 %) – right frontal

area, in 1 (2.7 %) – right parietal-temporal lobe, in 2 (5.4 %) – right parietal-occipital and in 1 (2.7 %) – right frontal-parietal lobe of the brain. 5 (13.5 %) patients had pathohistologically confirmed glioblastoma, which was localized in the right temporal – 2 (5.4 %), right frontal – 2 (5.4 %), right thalamic – 1 (2.7 %) region. Another 7 (18.9 %) patients were diagnosed with structureless tumor with signs of proliferation with localization: in 4 (10.8 %) patients in the left temporal region and in 3 (8.1 %) – in the right frontal region. Lymphoma in the parietal region was confirmed in 3 (8.1%) patients. Angiocavernoma of the middle (8.15 %) and rear (8.15 %) cranial fossae was diagnosed in 6 (16.3 %) patients.

During the analysis of the results of neurological examination of patients it was found that focal syndrome was significantly predominant in 20 (54.1 %) patients, hypertensive – in 13 (35.1 %) of examined, asymptomatic course was observed in another 4 (10.8 %) patients. Out of 18 patients with astrocytoma, focal syndrome was diagnosed in 12 (32.4 %), hypertensive in 6 (16.2 %) patients. Out of 5 of the examined with glioblastoma: 3 (8.1 %) patients had a pronounced focal and 2 (5.4%) – hypertensive syndrome. Focal syndrome dominated in 5 (13.5 %), hypertensive in 2 (5.4 %) patients with significantly unconfirmed histological diagnosis. In patients with lymphoma, the leading symptom was focal. Patients with angiocavernoma had confirmed hypertensive syndrome.

Conclusions

Our study established that space occupying lesions of the brain significantly more often were localized in the temporal lobes (16 patients – 43.2 %), most often was diagnosed astrocytoma, localized in the frontal areas (7 patients – 18.9 %).

During the analysis of the results of neurological examination of patients it was found that focal syndrome was significantly predominant in 20 (54.1 %) patients, among whom astrocytoma was verified in 18 (48.6 %) of the examined.

Prospects for further research

The study of the histological structure of brain tumors depending on their localization is an integral part of both diagnosis and treatment (possible

We have not found the dependence of the development of leading focal or hypertensive syndromes on the localization of brain tumors ($p > 0.5$).

Secondary edema of peripheral brain tissues was diagnosed in 21 (56.8 %) patients: in 11 (52.4% of the total number of patients with edema) patients with astrocytoma, in 5 (23.7 %) with glioblastoma, in 1 (4.8 %) with histologically nonverified tumors, in 3 (14.3 %) patients with lymphoma and in 1 (4.8 %) with angiocavernoma.

Discussion.

The results of our research were consonant with the data of literary sources, which were analyzed during the planning phase. That is, space occupying lesions of the brain were significantly more often localized in the temporal lobes, astrocytoma was most often localized in the left frontal region, regarding glioblastomas, meningiomas, angiocavernomas significant dependence on localization was not revealed, as evidenced by the data of Kornienko V. M., Pronin I. M., 2012, published in the paper, relating to diagnostic neuroradiology, as well as the results of the study of Makeev S., 2011, described in scientific papers on the aspects of clinical oncology and tomographic examination of brain tumors. Histological and topographical peculiarities of our study also corresponded to the statistics, presented in the publication of the cancer registry in 2018.

We have not found the dependence of the development of leading focal or hypertensive syndromes on the localization of brain tumors ($p > 0.5$).

Secondary edema of peripheral brain tissues was diagnosed in 21 (56.8 %) patients. Astrocytoma – 11 (52.4% of the total number of patients with edema), was significantly more aggressive in terms of development of the studied complication.

minimally traumatic access during surgery, the type and extent of radiation and chemotherapy), and an important component of predicting the quality of patient's life.

References (список літератури)

1. Rak v Ukrajinі, 2016-2017. *Zakhvoryuvanist, smertnist, pokaznyky diyalnosti onkolohichnoyi sluzhby*. Byuleten nacionalnogo kancer-reyestru Ukrayiny. Vydannya 14. Kyiv- 2018.
2. Hudak PS, Horohivska VYa. *Psyhichni rozlady pry puhlynah golovnogo mozku ta organizacija dogljadu za pacijentamy* [The mental disorders because of tumors of the brain and organization of patient's care]. Ternopilskyi derzhavnyi medychnyi universytet imeni I. Ya. Horbachevskoho, Komunalnyi zaklad Ternopilskoi oblasnoi rady «Ternopilska universytetska likarnia»-2011. Retrieved from: <https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/nursing/article/.../5353/pdf>
3. Glavackyj OIa, Butrym OI, Rozumenko VD. [Effect of Surgical Component on the Results of Radiation and Chemo-Radial Treatment of Glioma of the Brain]. *Ukrainian medical almanac*. 2011;14(3):56–57.
4. Makeiev SS. [Emission tomography of brain tumors]. *Clinical oncology*. 2011;14(3):92–95.
5. Rozumenko VD. [Advanced technologies in surgery of brain tumors]. *Oncology*. 2012;14(2):97–100.
6. Khosten N, Lybyh T. *Kompiuterna tomohrafiya holovy i khrebta* [Computed tomography of the head and spine]. — BelMedKnyga. 2011. 576 p.
7. Korniyenko VN, Pronyn YN. *Diahnostychna neyroradiolohiya* [Diagnostic Neuroradiology]. Moscow Publ., 2012. 487 p.

(received 24.04.2019, published online 25.06.2019)

(одержано 24.04.2019, опубліковано 25.06.2019)

Abstract

УДК 614.86:616-01-07-08-036.8:614.2(477.52)

¹S. O. Huriev,

²I. D. Duzhyi,

³Yu. V. Shkatula,

²Yu. O. Badion,

¹SI "Ukrainian Scientific-Practical Center of Emergency Medical Care and Disaster Medicine of the Ministry of Health of Ukraine", 3 Bratyslavska str, Kyiv, Ukraine, 02000;

²Sumy State University, 2 Rymsho-Korsakova str, Sumy, Ukraine 40007

PATHOGENETIC PARTICULARITIES OF THE ROAD TRAFFIC INJURIES OF THE PRESENT

The purpose of the work is to analyze the structure and characteristics of injuries resulting from traffic accidents, which will undoubtedly contribute to the development of pathogenetically grounded treatment measures and will reduce the level of negative consequences.

Materials and methods. The severity of road accidents in Ukraine and the Sumy region was investigated by determining the F'_i factor, calculated as the ratio of the number of casualties and deaths to the total number of accidents. In order to assess the severity of injuries suffered by the victims, a standardized PTS-Hannover Damage Assessment System was used. To determine the causes and nature of the traffic accident, there was carried out an inspection and an anonymous non-personal survey of 124 traumatized patients who were undergoing treatment in the medical institutions of the Sumy region.

Results. The reasons and circumstances under which traffic accidents occurred, with 124 people being injured, the structure and character of the damage they received have been analyzed. It has been established that the integral ten-year value of F'_i in Ukraine is (0.23 ± 0.004) , and in the Sumy region it is (0.41 ± 0.013) . The trend is determined to increase the severity of accidents both in the Sumy region and in Ukraine as a whole. The main causes of road accidents were violations of the road safety rules by the drivers (54.03 %) and driving in the state of alcoholic intoxication (16.94 %). In most cases, the victims suffered multiple and combined injuries. Most often there was a combination of skeletal and craniocerebral trauma (18.55 %), and skeletal trauma connected to the craniocerebral injury and trauma of the chest (11.29 %). When studying the variety of lesions, the changes in nosological structure of characteristic and specific road traffic injuries were noted.

Conclusions. The main causes of the road accident occurrence were the violations of traffic safety rules by the drivers and driving in a state of intoxication. Most often, the victims had a combination of skeletal and craniocerebral trauma, and a skeletal trauma connected to the craniocerebral injury and trauma of the chest. Over the past 10 years there have been changes in the structure of specific and typical road traffic injuries, which, in our opinion, are due to the constructive features of a modern motor transport vehicle, means of internal and external passive safety.

Keywords: road accidents, circumstances of injury, damage characteristics.

Corresponding author: y.badion@med.sumdu.edu.ua

Резюме¹С. О. Гур'єв,²І. Д. Дужий,³Ю. В. Шкатула,⁴Ю. О. Бадіон,

¹ДЗ «Український науково-практичний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф МОЗ України»,
Братиславська, 3, Київ, Україна, 02000;

²Сумський державний університет, вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, Україна, 40007

ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ДОРОЖНЬО-ТРАНСПОРТНОЇ ТРАВМИ СЬОГОДЕННЯ

У роботі проаналізовані причини та обставини, за яких сталися дорожньо-транспортні пригоди, під час яких постраждали 124 особи, вивчені структура та характеристики отриманих ними ушкоджень.

Автори приходять до висновку, що за останні 10 років відбулися зміни нозологічної структури специфічної та характерної дорожньо-транспортних травм, що обумовлено конструктивними особливостями сучасного автомобіля, засобами внутрішньої та зовнішньої пасивної безпеки.

Ключові слова: дорожньо-транспортні пригоди, обставини травмування, характеристики ушкоджень.

Автор, відповідальний за листування: y.badion@med.sumdu.edu.ua

Introduction

Road traffic traumatism in Ukraine is an extremely urgent problem, the scale and consequences of which should be considered as one of the risk factors for national security. In the last years, the situation has worsened due to the rapid growth in the number of private vehicles and extremely poor road infrastructure [1, 2, 3].

Road traffic accidents not only cause economic losses, but also exacerbate adverse demographic trends. According to the World Health Organization (WHO) and the World Bank, the annual loss for the economy of Ukraine from road traffic accidents (RTA) reach \$ 5 billion, which is 3–6 % of the country's GDP. In 24 years as a result of road traffic accidents more than 150 thousand persons died, more than 1 million suffered injuries, and about 500 thousand got disabilities [4, 5].

Transport trauma is a complex of mechanical action of the vehicle on the human body parts and the damage caused by it, causing health problems or death. The type and localization of damage, its combination and severity depend on the design features of the vehicle and its speed, participation in road traffic, the mechanism of traumatization (impact, run over, dragging, compression, etc.) [6, 7].

Depending on their peculiarities, the damages arising as a result of different types of transport traumas, are divided into specific, characteristic and uncharacteristic. The specific ones include injuries occurring in the places of contact of parts of the vehicle with the human body and often reflect their shape and size. The characteristic traumas include injuries corresponding to the mechanism of

traumatization. Uncharacteristic signs include other traumas that do not resemble the above [8].

The study of evolutionary changes in specific traumas as a result of transport injury is given a lot of attention in foreign publications, while in the domestic scientific literature there are only a few publications [9, 10].

The objective of the study is to analyze the structure and characteristics of injuries resulting from road traffic accidents, which will undoubtedly contribute to the development of pathogenetically justified therapeutic measures and will reduce the level of adverse effects.

Materials and research methods

We have analyzed the reporting documentation of MI "Sumy Regional Center of Emergency Medical Care and Disaster Medicine" of the Main Department of Statistics in Sumy Region [11].

During the study of severity of road traffic accidents that occurred in Ukraine and Sumy Region over the past 10 years, we determined the factor F'_T , which is calculated as the ratio of the number of casualties and deaths to the total number of accidents:

$$F'_T = (N_n + N_3) / N_{\text{дтп}}$$

To assess the severity of injuries in the casualties we used a standardized system for assessing the severity of traumas PTS-Hannover (Polytrauma-shlüssel, or Hannoverian Polytrauma Score) proposed by H. J. Oestern and H. Tscheme in 1985, as the most adapted to be used in patients with transport trauma in the prehospital and early hospital stages and prognostically reliable [12]. The indicator of injury severity determines the morphological damage caused by trauma to the

body and is characterized by the sum of anatomical damage that occurred during an accident. It is a relatively stable indicator that can be determined as a result of life-time diagnostic measures or pathoanatomical studies.

In order to determine the causes and nature of the accident, examination and anonymous survey of 124 injured persons who were treated in medical institutions of Sumy Region were conducted.

The analysis was conducted in compliance with the moral and ethical norms and principles of the Declaration of Helsinki, Convention of the Council of Europe and relevant laws of Ukraine on human rights. All calculations and data analysis were performed according to the criteria and

requirements of evidence-based medicine. The obtained findings and conclusions are within the probability limits.

Study results and discussion

During 2009–2018, in Sumy Region 21,569 road traffic accidents were reported, in which 853 people died and 7,868 people were injured. Within 10 years, the number of car accidents decreased from 2,578 in 2009 to 1,779 in 2018, with the number of casualties dynamically changing from 1,022 to 729. In order to study the severity of road traffic accidents that occurred in Ukraine and Sumy region over the period of 10 years, we calculated the factor of severity of road traffic accidents F'_T . The results are shown in Table 1.

Table 1 – Severity rate of accidents in 2009–2018

No.	Year	Severity rate F'_T	
		Ukraine	Sumy Region
1	2009	0.22	0.40
2	2010	0.21	0.37
3	2011	0.23	0.39
4	2012	0.22	0.34
5	2013	0.22	0.40
6	2014	0.24	0.45
7	2015	0.26	0.48
8	2016	0.23	0.41
9	2017	0.24	0.45
10	2018	0.23	0.41
Mean value		(0.23 ± 0.004)	(0.41 ± 0.013)

Table 1 shows that the integral ten-year value of F'_T in Ukraine is (0.23 ± 0.004), and in Sumy region it is (0.41 ± 0.013). Although the absolute number of accidents decreased by 30.99 %, and the number of casualties – by 28.67%, there is an increasing

trend of the severity of accidents in Sumy Region and in Ukraine as a whole.

During the course of the study, we carried out the distribution of road traffic accidents according to the causes of their occurrence. Obtained results are shown in Table 2.

Table 2 – Distribution of road traffic accidents according to the causes

Cause of occurrence	Number		R*
	abs.	%	
Traffic offence	67	54.03	1
Vehicle abuse	8	6.45	4
Drunk driving	21	16.94	2
Pedestrian offence	16	12.90	3
Unsatisfactory condition of the road surface	6	4.84	5
Poor visibility	3	2.42	6
Concatenation of circumstances	3	2.42	6
Total	124	100	

*R – rank

Data, shown in Table 2, shows that the major causes of road traffic accidents were traffic offence (54.03 %) and drunk driving (16.94 %).

The circumstances of traumatization of persons injured in road traffic accidents are shown in Table 3.

According to the information provided in Table 3 the majority of accidents occurred as a result of vehicle collisions (33.06 %) and hitting a pedestrian (29.84 %).

The results of the study and systematization of the nosological structure of the transport trauma are presented in Table 4.

Table 3 – Circumstances of the road traffic accident

Circumstance of the road traffic accident	Number of cases		R*
	abs.	%	
Collision of vehicles	41	33.06	1
Hitting a pedestrian	37	29.84	2
Running over by a wheel	2	1.61	8
Hitting the cyclist	5	4.03	6
Vehicle roll over	3	2.42	7
Hitting an obstacle	12	9.68	4
Hard braking	9	7.26	5
Unknown circumstances	15	12.09	3
Total	124	100	

*R – rank

The data provided in the Table show that in 61.29 % of the cases the casualties suffered from multiple and combined injuries. Most common were combinations of skeletal and craniocerebral injuries (18.55 %); skeletal, craniocerebral trauma with damage of thoracic organs (11.29 %).

During the study of the variety of injuries, we noticed that during 2009–2018 there were changes in the nosological structure of characteristic and

specific road traffic traumas. So, within a specified period there was a 1.74 % increase in the proportion of thoracic and abdominal organ injuries caused by seat belt (seatbelt injury). Most common injuries in drivers were left clavicle fractures and "epaulet" chest hematomas. Prevalent injuries in passengers were right clavicle fractures. In high speed collisions there was a detachment of subcutaneous tissue as well as spleen and liver damage.

Table 4 – Distribution of the injured based on the clinical and nosological sign of injury

Type of injury	Number of the injured		
	abs.	%	R*
Isolated trauma	48	38.71	1
Polytrauma	12	9.68	4
Cranio-skeletal polytrauma	23	18.55	2
Cranio-thoracic polytrauma	11	8.87	5
Abdominal-skeletal polytrauma	7	5.65	6
Cranio-thoracic-skeletal polytrauma	14	11.29	3
Abdominal-cranio-skeletal polytrauma	2	1.61	8
Thoracic-abdominal-skeletal polytrauma	2	1.61	8
Cranio-thoracic-abdominal-skeletal polytrauma	5	4.03	7
Total	124	100	–

*R – rank

The number of cervical whiplash injury cases decreased from 20.83 to 15.28 % of the total number of the injured, who were inside the vehicle, which, in our opinion, is due to modern design solutions of the driver's and passengers' seats and probable under-diagnosis of this type of injury in case of a combined trauma.

It should be noted that there is a new separate type of injuries, associated with face, cervical spine

and chest traumatization, caused by airbags – 4.67 % of persons who were inside the vehicle.

We recorded a decrease in the proportion of the so-called "bumper-fractures" in pedestrians (from 5.03 to 2.88 %).

In order to determine the severity of traumatic injuries resulting from an accident we used the PTS scale. The results are shown in Table 5.

Table 5 – Distribution of the injured based on PTS severity of injuries

PTS scale severity	Number of the injured		R*
	abs.	%	
I (up to 19 points)	76	61.29	1
II (20–34 points)	37	29.84	2
III (35–48 points)	8	6.45	3
IV (more than 49 points)	3	2.42	4
Total	124	100	–

*R – rank

Analysis of the data shows that more than half of the injured with transport trauma have a mild degree of damage, namely 61.29 %, the second degree of severity is determined in 29.84 % of the injured, the third – in 6.45 % of persons. The

fourth, the most severe degree, is observed in 2.42 % of the injured. Thus, the majority of injured during road traffic accidents receive mild or moderate injuries.

Conclusions

1. The major causes of road traffic accidents are traffic offence (54.03 %) and drunk driving (16.94 %).

2. For the most part, the casualties suffered from multiple and combined injuries. Mostly common, a combination of skeletal and craniocerebral injuries (18.55 %) occurred as well as skeletal

trauma in combination with craniocerebral trauma and trauma of thoracic organs (11.29 %).

3. Over the past 10 years, there have been changes in the structure of specific and characteristic road traffic traumas, which, in our opinion, is due to the design features of the modern car, means of internal and external passive safety.

References

- Berezka MI, Lytovchenko VO, Hariachyi YeV, Kozeka VV, Sukhanov VV. [Analysis of cases of road traffic injuries in the Kharkiv region]. *Problemy travmatolohii ta osteosyntezy*. 2015;1(1):24–27. (in Ukrainian).
- Huriev SO, Yevdoshenko VP, Satsyk SP. [Clinical and epidemiological characteristics of an array of injuries caused by long bones due to road traffic accidents]. *Travma*. 2014;15(5):27–30. (in Ukrainian).
- Pidlypnyi YuV. [Analysis of high accident rate and mortality on Ukrainian highways]. *Naukovyi visnyk NLTU Ukrainy*. 2016;1:252–257. (in Ukrainian).
- Haiko HV, Derkach RV. [Analysis of the causes and factors that determine the mortality of injured locomotor injuries in traffic accidents]. *Nauka i praktyka*. 2014;1:82–86. (in Ukrainian).
- Moroz PJ, Spiegel DA. The World Health Organization's action plan on the road traffic injury pandemic: is there any action for orthopaedic trauma surgeons? *J Orthop Trauma*. 2014;28(1):1–4.
- Agarwal-Harding KJ, Meara JG, Greenberg SL, Hagander LE, Zurawski D, Dyer GS. Estimating the global incidence of femoral fracture from road traffic collisions: a

- literature review. *JBJS*. 2015;97(6):e31. doi: 10.2106/JBJS.N.00314.
7. Shearer D, Morshed S, Miclau III T. Status of road safety and injury burden: North America. *Journal of orthopaedic trauma*. 2014;28:37–38. doi: 10.1097/BOT.000000000000106.
 8. Stevenson M, Thompson J. On the road to prevention: road injury and health promotion. *Health promotion journal of Australia*. 2014;25(1):4–7. doi: 10.1071/HE13075.
 9. Haiko HV, Derkach RV, Kalashnikov AV, Tymochuk VV, Litun YuM. [Clinical characteristics of the affected area and the site of the skeletal damage in the overall structure of mortality due to road traffic accidents]. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*. 2015;1:117–120. (in Ukrainian).
 10. Abu-Zidan FM, Eid HO. Factors affecting injury severity of vehicle occupants following road traffic collisions. *Injury*. 2015;46(1):136–141. doi: 10.1016/j.injury.2014.10.066.
 11. Road accidents and their victims in the Sumy region [internet]. Retrieved from: <http://sumy.ukrstat.gov.ua>. (in Ukrainian).
 12. Seliverstov PA, Shapkin YG. [Assessment of Severity and Prognosis of Polytrauma Outcome: the Current State of the Problem (Review)]. *Sovremennyye tehnologii v meditsine*. 2017;9(2):207–216. (in Russian). doi: 10.17691/stm2017.9.2.25.

(received 04.04.2019, published online 25.06.2019)

(одержано 04.04.2019, опубліковано 25.06.2019)

Наукове видання

Eastern Ukrainian Medical Journal

Науковий журнал

E-mail: eumj@med.sumdu.edu.ua
<http://eumj.med.sumdu.edu.ua>

Стиль та орфографія авторів збережені

Технічний редактор – Коваль М. В.

Комп'ютерне складання та верстання – Красько Н. А.

Художник-оформлювач – Коваль М. В.

Підписано до друку 25.06.2019. Формат 60x84/8
Папір офс. Друк офс.
Ум. друк. арк. 9,3. Обл.-вид. арк. 13,10.
Наклад 100 пр. Замовлення № _____

Сумський державний університет, вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, 40007.
Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до Державного реєстру
ДК № 3062 від 17.12.2007.

Надруковано у друкарні СумДУ
Вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, 40007.