

вуглеводних залишків розрізняються в різних групах ятрогенного верхньощелепного синусита. Відмінності в розподілі вуглеводних залишків між групами в основі етіології яких лежить інфекційний чинник, не достовірні.

Ключові слова: стоматологічний верхньощелепний синусит, лектингістохімія мембрани Шнайдера.

Стаття надійшла: 12.03.18 р.

розличаються в різних групах ятрогенного верхньощелепного синусита. Различия в распределении углеводных остатков между группами, в основе этиологии которых лежит инфекционный фактор, не достоверны.

Ключевые слова: стоматологический верхньощелепной синусит, лектингистохимия мембраны Шнайдера.

Рецензент Білаш С.М.

DOI 10.26724/2079-8334-2018-3-65-23-28

УДК 616.36-06:616.61]-008.64:616.149-008.341.1

Н.Г. Вірстюк¹, Н.О. Сливка²

¹ВДНЗ України «Івано-Франківський національний державний медичний університет», Івано-Франківськ

²ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», Чернівці

ГІПОКСІЯ-ІНДУЦІБЕЛЬНИЙ ФАКТОР ЯК МОЛЕКУЛЯРНА МІШЕНЬ ПРИ ГЕПАТОРЕНАЛЬНОМУ СИНДРОМІ

E-mail: slyvkanatalia@gmail.com

Гепаторенальний синдром (ГРС) є серйозним ускладненням алкогольного цирозу печінки (АЦП). Вивчення механізмів молекулярної відповіді на гіпоксію при ГРС є перспективним напрямком досліджень у гепатології. Метою роботи була оцінка ролі гіпоксія-індуцібельного фактору HIF-1 α в патогенезі ГРС в умовах гострої-на-хронічну (ГХПН) печінкової недостатності (ХНН) у пацієнтів із АЦП. 150 пацієнтів з АЦП+ГРС були поділені на 2 групи: I група (n=67) – ХПН, II група (n=83) – ОХПН. Показник рівня HIF-1 α у найважчій категорії хворих групи 2, з IV стадією за шкалою CLIF-C-ACLF, майже в три рази перевищував такий у аналогічній категорії з групи 1, з класом C по Чайлд-Пью, і становив 30 \pm 7,9 нг/мл. Різке підвищення рівня HIF-1 α у 2-й групі з IV стадією за шкалою CLIF-C-ACLF засвідчує про важку тканинну гіпоксію, що обумовлена значним погіршенням спланхнічного кровообігу і спазмом ниркових судин при ГРС. Рівень HIF-1 α тісно корелює із показниками печінково-ниркової недостатності у обстежених хворих з АЦП+ГРС, що дозволяє використовувати його як індикатор у комплексній діагностиці даного захворювання.

Ключові слова: гепаторенальний синдром (ГРС), алкогольний цироз печінки (АЦП), гіпоксія-індуцібельний фактор, печінково-ниркова недостатність

Робота є фрагментом НДР «Фактори ризику прогресування есенційної гіпертензії та метаболічного синдрому за комплексної оцінки гемодинаміки, функціональної активності нирок, циркадіанної структури артеріального тиску в обґрунтуванні антигіпертензивної терапії», номер державної реєстрації 0116U002935.

Гепаторенальний синдром (ГРС) - це форма ниркової недостатності, що розвивається у пацієнтів з гострими і хронічними захворюваннями печінки (гостра і хронічна печінкова недостатність, цироз печінки з портальною гіпертензією) за відсутності власне ниркової патології (хронічні захворювання нирок, обструкція сечовивідних шляхів, прийом нефротоксичних препаратів). При алкогольному цирозі печінки (АЦП) з асцитом щорічний ризик виникнення ГРС становить 8-20%; через 5 років цей показник підвищується до 40%. ГРС виникає з однаковою частотою у чоловіків і у жінок, переважно у віці 40-80 років. Основну роль в патогенезі ГРС відіграють зниження ниркового кровообігу внаслідок вазоконстрикції судин нирок і вазодилатації судин органів черевної порожнини [10].

Печінка – основний орган хімічного гомеостазу в організмі, робота якого тісно пов'язана з окислювальними реакціями. За умов хронічного запалення в печінці завжди буде спостерігатися дефіцит кисню за рахунок набряку та погіршеної мікроциркуляції. Ефектами ж гіпоксії є гальмування клітинної диференціації, посилення ангиогенезу (ембріони, рани) [13]. Механізм здійснення пошкодження чого впливу гіпоксії – пригнічення кисень-залежного синтезу АТФ призводить до деполаризації клітинної мембрани, оскільки підтримання потенціалу спокою – це енергоємний процес, що вимагає постійної роботи АТФ-залежних іонних каналів. За цих умов відбувається притік іонів Ca²⁺ в клітину та активація Ca²⁺-залежних фосфоліпази та протеаз, котрі гідролізують головні клітинні компоненти, призводячи клітину до набряку та некрозу [15].

За гіпоксії спрацьовує принцип кисневого конформансу – коли синтез АТФ страждає першим, уступаючи більш важливим процесам – синтезу білків (що є однією із основних функцій гепатоцита) та ДНК/РНК. Різна чутливість клітин до гіпоксії напряму залежить від їхньої електричної активності, тобто – від роботи АТФ-залежних іонних каналів (80% енергії у нейронах – проти 20% у м'язах), а детоксикуюча функція печінки, зокрема, теж базується на кисень-залежних процесах окислення та гідролізу [17]. При нестачі кисню основним джерелом для синтезу АТФ є кисень-незалежний процес гліколізу, або шлях Ембдена-Мейергофа-Парнаса, коли

з однієї молекули глюкози утворюються дві молекули пірвіноградної кислоти. В аеробних умовах, у нормі, пірвіноградна кислота залучається до циклу Кребса, за умов же гіпоксії – зазнає подальших змін у процесі бродіння. Анаеробний гліколіз набагато менш ефективний, адже в його результаті утворюється лише 2-4 молекули АТФ, а при окисному фосфорилуванні – 36 молекул АТФ [2]. Одним із клітинних месенджерів, що стимулюють анаеробний гліколіз, є гіпоксія-індуцибельний фактор (HIF) – фактор транскрипції, який регулює широкий діапазон генів, що беруть участь у клітинних реакціях на гіпоксію. HIF - гетеродимерний комплекс, що складається із конституційно експресованої β -субодиниці та киснево-чутливої (індуцибельної) α -субодиниці [1]. На сьогодні описано три ізоформи HIF- α -субодиниці, з яких найкраще вивченими є HIF1 α та HIF2 α . α -субодиниця швидко деградується в нормоксичних умовах і стабілізується при гіпоксії. Критичним кроком у деградації α -субодиниці є гідроксилювання залишків проліну ферментами домену пролілгідроксилази (PHD1-3), що дозволяє убіквітин-лігазному комплексу фон Хіппель-Ліндау (von Hippel-Lindau) (VHL) розпізнавати α -субодиницю з наступною її протеасомальною деградацією [2, 3]. Під час гіпоксії активність PHD обмежується наявністю кисню, що призводить до стабілізації субодиниці HIF- α та її ядерної транслокації. Суб'єкти α та β гетеродимеруються та утворюють комплекс з CREB-зв'язуючим білком (CBP)/p300, таким чином, здійснюючи їх транскрипційну активність. Другий гіпоксичний перемикач діє на карбокси-термінальний домен транзактивації HIF- α , де гіпоксія блокує гідроксилювання Asn803, тим самим полегшуючи набір (нанизування, з'єднання, приєднання) CBP/p300 [3].

За гіпоксії PHD інактивується, що дозволяє стабілізувати молекулу HIF, яка починає здійснювати свої ефекти. Ефекти HIF: - регулює кілька генів, щоб обумовити виживання організму за умов гіпоксії, а саме: стимулює ензими гліколізу, що дозволяють здійснювати кисень-незалежний синтез АТФ; стимулює VEGF (судинний ендотеліальний фактор росту), що стимулює ангиогенез та проліферацію гладких м'язів судин та сприяє підвищенню тиску в судинах; стимулює синтез еритропоєтину в нирках [5, 8]. Реалізація ефектів HIF відбувається при його зв'язуванні зі спеціальними чутливими ділянками у промоторах генів - HRE (HIF-responsive elements), котрі містять послідовність NCGTG, де N=A або G [7]. Регуляція стабільності та експресії HIF: PHD – пригнічення HIF; ендотоксини та медіатори запалення – стимуляція HIF; REST (repressor element 1-silencing transcription factor) – пригнічення HIF (регулюється убіквітин-лігазою E6AP/UBE3A); FIH (factor-inhibiting HIF) – також пригнічення HIF шляхом гідроксилювання [16, 18]. Наразі активно вивчається роль HIF у патогенезі багатьох патофізіологічних процесів: ішемічних кардіоваскулярних розладах, неспецифічних захворюваннях легень, гірській хворобі, онкозахворюваннях та хворобі Паркінсона [5, 14]. Наприклад, при первинній легеневої гіпертензії була доведена роль HIF у посиленні синтезу ангіотензину II, та подальшій гіпертрофії гладких м'язів у судинах гіпоксичних легень [11]. Дисбаланс ренін-ангіотензин-альдостеронової системи спостерігається також і при такому ускладненні цирозу печінки, як гепаторенальний синдром. Ці результати свідчать, що регуляція рівня HIF є цікавою терапевтичною мішенню при обох захворюваннях. В останні десятиліття багатьма дослідниками було відмічено, що пацієнти з хронічними легеневиими захворюваннями та серцевою недостатністю, що супроводжуються гіпоксемією, метаболізують ліки з нижчою швидкістю, ніж здорові особи [14, 19]. У зв'язку з цим, токсичний ефект прийому лікарських препаратів у них є значно підвищеним, що є особливо вагомим при захворюваннях печінки. Важливим також є те, що гіпоксична клітина є резистентною до лікування, тому вивчення механізмів молекулярної відповіді на гіпоксію – є перспективним напрямком подальших досліджень. Підлягає також вивченню і різниця в біомедіаторах та їх ефектах при надмірній та помірній гіпоксії, при короткотривалій та довготривалій гіпоксії, та їх особливості за умов захворювань печінки [12].

Метою роботи була оцінка ролі HIF-1 α у патогенезі ГРС за умов гострої-на-хронічну та хронічної печінкової недостатності у пацієнтів із АЦП.

Матеріал і методи дослідження. Усього обстежено 150 пацієнтів із АЦП+ГРС із різними стадіями ХПН, госпіталізованих до Чернівецького обласного наркологічного диспансеру у період із січня 2013 по серпень 2016 р. Пацієнти, що увійшли в дослідження, були розподілені на 2 групи залежно від стадії печінкової недостатності: I група (n=67) – ХПН, II група (n=83) – ГХПН.

Середній вік пацієнтів на момент включення у дослідження становив (42,3 \pm 12,6) років; середня тривалість перебігу АЦП – (3,5 \pm 1,4) років; середній стаж зловживання алкоголем (8,4 \pm 3,5) років; гендерний розподіл: 79.6% (n=119) чоловіків, 20,4% (n=31) - жінок (p<0,05).

Діагноз АЦП за життя встановлювався на підставі даних лабораторно-інструментальних методів дослідження, на автопсії - на підставі макро- і мікроморфологічних ознак із урахуванням клінічних даних. При оцінці ступеня важкості АЦП використовували шкалу Child-Pugh і CLIF-C-ACLF (Chronic Liver Failure-Consortium-Acute-on-Chronic Liver Failure), що враховує число декомпенсованих органів/систем (печінка, нирки, головний мозок, коагуляція, кровообіг, легені) [9].

Діагноз ГРС встановлювався за критеріями Міжнародного клубу асцити (2005) [6].

При доплерографії вивчали серії із принаймні трьох подібних, послідовних доплерівських сигналів на висоті затримки дихання для кожної нирки шляхом послідовних замірів правої (ПНА) та лівої (ЛНА) НА у верхній, середній та нижній частині нирки, з наступним обчисленням середнього показника для обох нирок. Були оцінені наступні доплерографічні параметри печінкового та ниркового кровоплину (см/с): максимальна систолічна швидкість у НА (V_{\max} НА), мінімальна і діастолічна швидкість у НА (V_{\min} НА), середня швидкість у НА (V_{mean} НА), резистивний індекс у НА ($RI_{\text{НА}} = V_{\max} \text{ НА} - V_{\min} \text{ НА} / V_{\max} \text{ НА}$), пульсаційний індекс у НА ($PI_{\text{НА}} = V_{\max} \text{ НА} - V_{\min} \text{ НА} / V_{\text{mean}} \text{ НА}$) [4]. Рівень HIF-1 α визначали імуоферментним методом з моноспецифічними антисироватками.

Статистичний аналіз проводився за допомогою програми STATISTICA 14.0 (Statsoft Inc., Tulsa, США) з використанням елементів базової описової статистики та кореляційного аналізу - використовували t-критерій Стьюдента для незалежних вибірок та кореляційний аналіз із визначенням коефіцієнту кореляції r-Пірсона. Статистичні дані наведені у форматі $M \pm m$. Значення $p < 0,05$ було прийняте як статистично вірогідне.

Дослідження узгоджені із основними вимогами Фундаментальних Вказівок до проведення клінічних досліджень (Fundamental Guidelines for Clinical Research): ICH GCP 1996, а також Гельсінської Декларації (Declaration of Helsinki 2004), Об'єднаної Європейської директиви (EU Directive) 2001/20/EC; Об'єднаної Європейської директиви (EU Directive) 2005/28/EC.

Результати дослідження та їх обговорення. Вік пацієнтів із АЦП на момент включення у дослідження знаходився в межах від 28 до 56 років. Серед пацієнтів I групи переважали чоловіки вікової категорії від 30 до 55 років, медіана віку (Me) в I групі склала 42,5 років ($Q_1=33$; $Q_3=41$); осіб працездатного віку - 93 (61,6%, 95% ДІ 53,3-69,4). Вік пацієнтів у II групі на момент включення у дослідження знаходився в межах від 28 до 56 років, медіана віку (Me) в даній групі склала 42 роки ($Q_1=32$; $Q_3=43$). Гендерна залежність частоти ПФ становила 31% (95% ДІ 21,3-42,0) серед чоловіків, та 61% (95% ДІ 48,5-72,9) серед жінок, відмінності були статистично значущими ($\chi^2=13,81$, $p < 0,006$). За шкалою Child-Pugh у більшості пацієнтів I групи спостерігався декомпенсований АЦП: клас А - 3 осіб (4%), клас В - 23 осіб (34%), клас С - 41 особа (62%).

Пацієнти II групи за шкалою CLIF-C-ACLF мали такий розподіл: I ст. - 40 осіб (48%), II ст. - 25 осіб (30%), III ст. - 12 осіб (15%), IV ст. - 6 осіб (7%) (табл. 1).

Таблиця 1

Показники печінково-ниркової недостатності у обстежених хворих на АЦП

	I група (n=67)	II група (n=83)
Білірубін (мкмоль/л)	58,7 \pm 5,95	264,6 \pm 32,68*(p=0,001)
Креатинін (мг/дл)	121,6 \pm 39,45	285,2 \pm 68,34*(p=0,002)
Ступінь ПЕ	2	4*(p=0,05)
МНС	1,5 \pm 0,12	2,6 \pm 0,20*(p=0,04)
Допамін (мкг/кг/хв.)	0	15,2 \pm 4,21*(p=0,001)
SpO ₂ /FiO ₂	234 \pm 81	82 \pm 12*(p=0,002)
ШКФ, мл/хв	98 \pm 7,36	44,1 \pm 7,19*(p=0,007)

Примітка: - FiO₂ - фракція кисню в суміші, що вдихається, SpO₂ - сатурація кисню, * - вірогідність різниць показників у порівнянні із групою I.

Окрім клінічних та лабораторних критеріїв ГРС у пацієнтів групи 2 спостерігалися зміни доплерографічних показників ниркового кровоплину, за винятком V_{\max} лівої та правої НА, що склало суттєву різницю у порівнянні із групою 1. Група 2 продемонструвала суттєве зниження V_{mean} , V_{\min} у правій та лівій НА, а також зростання RI та PI у правій та лівій НА. Тільки значення V_{\max} у правій та лівій НА не мали статистично значимих змін (табл. 2). При аналізі показників рівня HIF-1 α у обстежених хворих було відмічено тенденцію до його зростання відповідно до ступеню важкості основного захворювання. Проте, у групі 1 статистично достовірною була лише різниця між класом В та класом С за Чайлд-П'ю, тоді як у групі 2 достовірною була різниця між усіма стадіями за CLIF-C-ACLF. Причому слід відмітити, у що у найважчій категорії хворих за шкалою за CLIF-C-ACLF, що мали IV стадію, показник HIF-1 α

приблизно втричі перевищував такий у найважчій категорії із групи 1 – з класом С за Чайлд-П'ю, і становив $30 \pm 7,9$ нг/мл (табл. 3).

Таблиця 2

Доплерографічні показники ниркового кровоплину у пацієнтів із АЦП

Показники	I група (n=67)		II група (n=83)		Коефіцієнт кореляції Пірсона (r)
	M±m		M±m		
VmaxПНА	56,1±11,2		53,5±11,3	p>0,05*	r=0,08 p>0,05**
VmaxЛНА	55,8±12,4		52,1±11,6	p>0,05*	r=0,07 p>0,05**
VmidПНА	31,6±7,4		26,7±6,6	p>0,05*	r=0,24 p>0,05**
VmidЛНА	31,1±7,6		26,2±6,5	p=0,040*	r=0,23 p>0,05**
VminПНА	19,7±5,4		15,0±5,1	p=0,13*	r=-0,400 p=0,001**
VminЛНА	18,7±5,3		14,2±4,8	p=0,031*	r=-0,298 p=0,014**
RI ПНА	0,6±0,6		0,93±0,3	p=0,001*	r=0,456 p=0,0001**
RI ЛНА	0,7±0,7		0,94±0,3	p=0,033*	r=0,349 p=0,004**
PI ПНА	1,2±0,3		1,7±0,5	p=0,0001*	r=0,532 p=0,001**
PI ЛНА	1,3±0,2		1,8±0,4	p=0,002*	r=0,489 p=0,001**

Примітка: * - вірогідність різниці показників у порівнянні з групою I, ** - вірогідність значення коефіцієнта кореляції Пірсона.

Таблиця 3

Показники рівня HIF-1α у обстежених хворих на АЦП

Показник рівня HIF	I група (n=67)			II група (n=83)			
	Клас А за Чайлд-П'ю	Клас В за Чайлд-П'ю	Клас С за Чайлд-П'ю	I ст. за CLIF-C-ACLF	II ст. за CLIF-C-ACLF	III ст. за CLIF-C-ACLF	IV ст. за CLIF-C-ACLF
HIF-1α, нг/мл	4,5±1,9	6,7±2,8	10,6±5,1 p=0,004* p=0,012**	12,2±2,8 p=0,003*	19,5±3,7 p=0,002** p=0,015^	25±7,9 p=0,003*** p=0,024^^	30±7,9 p=0,001*** p=0,031^^^

Примітка: * - вірогідність різниці показників у порівнянні із групою I, клас А, ** - вірогідність різниці показників у порівнянні із групою I, клас В, *** - вірогідність різниці показників у порівнянні із групою I, клас С, ^ - вірогідність різниці показників у порівнянні із групою II, I ст., ^^ - вірогідність різниці показників у порівнянні із групою II, II ст., ^^ - вірогідність різниці показників у порівнянні із групою II, III ст.

Різке підвищення рівня HIF-1α у хворих 2 групи із IV стадією за CLIF-C-ACLF свідчить про тяжку тканинну гіпоксію у цієї категорії пацієнтів, що обумовлена значними розладами спланхнічного кровоплину, адже основним патогенетичним механізмом розвитку ГРС у таких хворих є спазм ниркових судин та ішемізація нирки. При проведенні кореляційного аналізу було також виявлено взаємозв'язок між рівнем HIF-1α та показниками печінково-ниркової недостатності у обстежених хворих на АЦП (табл. 4).

Таблиця 4

Кореляції між показниками рівня HIF-1α та показниками печінково-ниркової недостатності у обстежених хворих на АЦП

Показник HIF	Показники печінкової недостатності	Коеф. Кореляції Пірсона, r	p
HIF-1α	Білірубін (мг/дл)	r=0,25	p >0,05
	Креатинін (мг/дл)	r=0,596	p=0,035
	ШКФ, мл/хв	r=0,654	p=0,002
	Ступінь ПЕ	r=0,297	p=0,035
	МНС	r=0,14	p>0,05
	Допамін (мкг/кг/хв.)	r=0,686	p=0,004
	SpO ₂ /FiO ₂	r=0,752	p=0,002
	Клас АЦП за Чайлд-П'ю	r=0,712	p=0,003
	Стадія АЦП за CLIF-C-ACLF	r=0,864	p=0,001
	Vmid ЛНА	r=-0,573	p=0,002
	Vmid ПНА	r=-0,568	p=0,003
	RI ПНА	r=0,640	p=0,002
	RI ЛНА	r=0,641	p=0,001
PI ПНА	r=0,573	p=0,002	
PI ЛНА	r=0,575	p=0,003	

Не було виявлено кореляції між рівнем HIF-1α та рівнем білірубіну і МНС (p>0,05). Прямий кореляційний зв'язок великої сили було виявлено між рівнем HIF-1α та класом АЦП за Чайлд-П'ю та стадією АЦП за CLIF-C-ACLF; прямий середньої сили – між рівнем HIF-1α та допаміном, креатиніном, сатурацією кисню, та резистивним і пульсаційним індексами обох ниркових артерій; прямий слабкий – між рівнем HIF-1α ступенем печінкової енцефалопатії (імовірно, через більшу роль токсинів, аніж власне гіпоксії, у патогенезі) та оберенопропорційний середньої сили – між рівнем HIF-1α та доплерографічними показниками середньої швидкості

кровоплину у лівій та правій ниркових артеріях. Отже, рівень HIF-1 α в плазмі крові значно зростає при поглибленні важкості печінково-ниркової недостатності та корелює із показниками фільтраційної активності нирко при ГПС, що співвідноситься з існуючими на сьогодні даними досліджень. Посилена експресія HIF-1 α та HIF-2 α була відмічена дослідниками при багатьох захворюваннях печінки, включаючи неалкогольну хворобу жирової печінки (NAFLD), алкобольне захворювання печінки (ALD), ішемічно-реперфузійні ураження печінки, та гепатоцелюлярну карциному (HCC) [5-10]. Спільною рисою цих захворювань печінки є тканинна гіпоксія, обумовлена дисбалансом метаболічного попиту та пропозиції (потреб і постачання, споживання і постачання, витрат і надходжень) [11-14]. Споживання кисню гепатоцитами та інфільтруючими запальними лейкоцитами різко збільшується. Наприклад, інфільтруючі нейтрофіли споживають велику кількість кисню під час оксидативного стресу. [15] Тим часом постачання кисню скорочується через судинну дисфункцію, тромбоз або фіброз. Окрім гіпоксії, інші стани, пов'язані з захворюванням печінки, також можуть стабілізувати HIF. Наприклад, при NAFLD та ALD зростає рівень печінкових ендотоксинів, один із яких, ліпополісахарид (LPS) стабілізує HIF [16-18]. LPS-індукована активація HIF залежить від toll-подібного рецептора (TLR)-4 і опосередкована через шляхи NF- κ B та MAPK [16, 17]. Під час запалення цикл TCA є середнім, рівень сукцинату зростає, що діє як активатор HIF [19]. Показано, що реактивні види кисню (ROS) стабілізують HIF [15], і посилення виробництва ROS є поширеним явищем при патологічних станах печінки. Крім того, дані свідчать про те, що віруси гепатиту В та С безпосередньо стабілізують HIF у нормоксидних умовах. Кисноєвезалежними є також і процеси імунного захисту та запалення, адже лейкоцити, активуючись, вивільняють антимікробні фактори, в тому числі й такі як H₂O₂ та NO. Останні утворюються за допомогою системи NADPH оксидази у процесі респіраторного вибуху. Цей вибух супроводжується зниженням рівня кисню у ділянці запалення. Цілком імовірно, що ця локальна гіпоксія викликає активацію HIF-1 α , що призводить до посилення синтезу вільних радикалів лейкоцитами [8].

Висновки

1. При хронічній печінковій недостатності на тлі алкобольного цирозу печінки спостерігається підвищення рівня HIF-1 α , що пов'язано із погіршенням печінкового кровоплину. Прогресування декомпенсації функції печінки при АЦП супроводжується прогресивним зростанням рівня HIF-1 α .
2. Пряма кореляція між рівнем HIF-1 α та ступенем печінкової недостатності свідчить про високу діагностичну цінність даного показника для комплексної оцінки важкості стану пацієнтів з АЦП.
3. Рівень HIF-1 α також тісно корелює із показниками ниркової недостатності що спостерігаються при гепаторенальному синдромі у хворих на алкобольний цироз печінки, що дозволяє його використовувати у комплексній діагностиці даного захворювання.

З огляду на викладене вище, перспективним напрямком досліджень є визначення ролі HIF-1 α у запальних процесах та розробка лікарських засобів, що впливатимуть на рівень HIF-1 α з метою корекції патологічних станів при хронічних захворюваннях печінки та АЦП зокрема.

Список літератури

1. Burnstock G, Boeynaems JM. Purinergic signalling and immune cells. Purinergic Signal. 2014; 10: 529–564.
2. Campbell EL, Bruyninckx WJ, Kelly CJ, et al. Transmigrating neutrophils shape the mucosal microenvironment through localized oxygen depletion to influence resolution of inflammation. Immunity. 2014; 40: 66–77.
3. Colli A, Fraquelli V, Pometta R, et al. Renovascular impedance and esophageal varices in patients with child-pugh class a cirrhosis. Radiol. 2011; 219(3): 712–715.
4. Eltzschig HK, Bratton DL, Colgan SP. Targeting hypoxia signalling for the treatment of ischaemic and inflammatory diseases. Nat Rev Drug Discov. 2014; 13: 852–869.
5. Francoz C, Glotz D, Moreau R, et al. The evaluation of renal function and disease in patients with cirrhosis. J of Hepatol. 2011; 52(4): 605–613.
6. Guo X, Li D, Chen Y, et al. SNP rs2057482 in HIF1A gene predicts clinical outcome of aggressive hepatocellular carcinoma patients after surgery. Sci Rep. 2015; 5: 11846.
7. Idzko M, Ferrari D, Eltzschig HK. Nucleotide signalling during inflammation. Nature. 2014; 509: 310–317.
8. Jalan R, Saliba F, Pavesi M, et al. CANONIC study investigators of the EASL-CLIF Consortium. Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on-chronic liver failure. J. Hepatol. 2014; 61(5): 1038–1047.
9. Karakike E, Moreno C, Gustot T. Infections in severe alcoholic hepatitis. Ann Gastroenterol. 2017; 30(2): 152-160.
10. Liu LP, Hu BG, Ye C, et al. HBx mutants differentially affect the activation of hypoxia-inducible factor-1alpha in hepatocellular carcinoma. Br J Cancer. 2014; 110: 1066–1073.
11. Liu Y, Liu Y, Yan X, et al. HIFs enhance the migratory and neoplastic capacities of hepatocellular carcinoma cells by promoting EMT. Tumour Biol. 2014; 35: 8103–8114.
12. Mehta G, Mookerjee R, Sharma V, Jalan R. Systemic inflammation is associated with increased intrahepatic resistance and mortality in alcohol-related acute-on-chronic liver failure. Liver Int. 2014; 35(3): 724–734.

13. Roychowdhury S, Chiang DJ, McMullen MR, Nagy LE. Moderate, chronic ethanol feeding exacerbates carbon-tetrachloride-induced hepatic fibrosis via hepatocyte-specific hypoxia inducible factor 1alpha. *Pharmacol Res Perspect*. 2014; 2: e00061..
14. Suzuki T, Shinjo S, Arai T, Kanai M, Goda N. Hypoxia and fatty liver. *World J Gastroenterol*. 2014; 20: 15087–15097.
15. Tannahill GM, Curtis AM, Adamik J, et al. Succinate is an inflammatory signal that induces IL-1beta through HIF-1alpha. *Nature*. 2013; 496: 238–242.

Реферати

**ГИПОКСИЯ-ИНДУЦИБЕЛЬНЫЙ ФАКТОР
КАК МОЛЕКУЛЯРНАЯ МИШЕНЬ
ПРИ ГЕПАТОРЕНАЛЬНОМ СИНДРОМЕ**

Вирстюк Н.Г., Сливка Н.А.

Гепаторенальный синдром (ГРС) является серьезным осложнением алкогольного цирроза печени (АЦП). Изучение механизмов молекулярного ответа на гипоксию при ГРС является перспективным направлением исследований в гепатологии. Целью работы была оценка роли гипоксия-индуцибельного фактора HIF-1 α в патогенезе ГРС в условиях острой-на-хроническую (ОХПН) печеночной недостаточности (ХПН) у пациентов с АЦП. 150 пациентов с АЦП+ГРС были распределены на 2 группы: I группа (n=67) – ХПН, II группа (n=83) – ОХПН. Показатель уровня HIF-1 α у самой тяжелой категории больных группы 2, с IV стадией по шкале CLIF-C-ACLF, почти в три раза превышал таковой у аналогичной категории из группы 1, с классом C по Чайлд-Пью, и составлял 30 \pm 7,9 нг/мл. Резкое повышение уровня HIF-1 α во 2-й группе с IV стадией по шкале CLIF-C-ACLF свидетельствует о тяжелой тканевой гипоксии, что обусловлена значительным ухудшением спланхического кровотока и спазмом почечных сосудов при ГРС. Уровень HIF-1 α тесно коррелирует с показателями печеночно-почечной недостаточности у обследованных больных с АЦП+ГРС, что позволяет использовать его как индикатор в комплексной диагностике данного заболевания.

Ключевые слова: гепаторенальный синдром (ГРС), алкогольный цирроз печени (АЦП), гипоксия-индуцибельный фактор, печеночно-почечная недостаточность.

Статья надійшла: 14.03.18 р.

**HYPOXIA-INDUCIBLE FACTOR
AS A MOLECULAR TARGET IN HEPATORENAL
SYNDROME**

Virstyuk N.G., Slyvka N.A.

Hepatorenal syndrome (HRS) is a serious complication of alcohol liver cirrhosis (ALC). Studying of the mechanisms of molecular response to hypoxia in HRS is a promising direction of research in hepatology. The aim of present study was to evaluate the role of hypoxia-inducible factor HIF-1 α in the pathogenesis of HRS at the acute-on-chronic (ACLF) liver failure (CLF) in patients with ALC. 150 patients with ALC+HRS were divided into 2 groups: I group (n=67) - CLF, II group (n=83) - ACLF. Level of HIF-1 α in the most severe category of patients in group 2, with stage IV by CLIF-C-ACLF scale, was almost three times higher than that of a similar category in group 1, with Child-Pugh C class, and was 30 \pm 7,9 ng/ml. Dramatic increase of HIF-1 α level in the group 2 patients with the IV stage by CLIF-C-ACLF scale confirms the severe tissue hypoxia, which is caused by a significant deterioration of the splanchnic blood flow and spasm of renal vessels at the HRS. HIF-1 α levels closely correlate with the indicators of hepatic and renal failure in the patients with ALC+HRS, which allows to use it as an indicator for comprehensive diagnosis of this disease.

Key words: hepatorenal syndrome (HRS), alcoholic liver cirrhosis (ALC), hypoxia-inducible factor, hepatic renal failure.

Рецензент Скрипник І.М.

DOI 10.26724/2079-8334-2018-3-65-28-32

УДК 577.152:57.017.3-014 : 796.331.441

В. Л. Войтенко¹, Л. М. Гунина¹, В. І. Олешко², О. В. Носач³

¹Сумський державний педагогічний університет імені А.С.Макаренка, Суми

²Національний університет фізичного виховання і спорту України, Київ

³Науково-координаційне управління Національної Академії медичних наук України, Київ

**ОЦІНКА МЕХАНІЗМІВ ДІЇ ФАРМАКОЛОГІЧНОГО ЗАСОБУ НА ОСНОВІ ПОХІДНОГО
БУРШТИНОВОЇ КИСЛОТИ ПРИ ФІЗИЧНИХ НАВАНТАЖЕННЯХ ГРАНИЧНОЇ
ІНТЕНСИВНОСТІ**

E-mail: gunina.sport@gmail.com

В статті розглядається обґрунтованість використання при граничних за інтенсивністю фізичних навантажень бурштинової кислоти як одного з компонентів циклу Кребса і можливість використання фармакологічного засобу на основі її похідного препарату армадін лонг (2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат) з метою покращання показників прооксидантно-антиоксидантного балансу в клітинних мембранах (на прикладі мембран еритроцитів). На основі результату проведеного рандомізованого сліпого плацебо-контрольованого дослідження встановлений позитивний вплив цього препарату на зміни значення рН крові після граничних навантажень з аеробним гліколітичним механізмом енергозабезпечення, що дає змогу попередити розвиток метаболічного ацидозу в таких умовах. Водночас показано зростання параметрів силової тренуваності спортсменів при курсовому застосуванні препарату на основі бурштинової кислоти, що, з урахуванням результатів кореляційного аналізу, й обґрунтовує доцільність застосування подібних фармакологічних препаратів як засобів ергогенної дії.

Ключові слова: бурштинова кислота, перекисне окислення ліпідів, граничні силові навантаження, рН, ацидоз, фізична працездатність.

Роботу виконано в рамках НДР «Адаптаційні реакції організму на дію ендогенних і екзогенних факторів середовища» (№ державної реєстрації 0116U008030).

Пошук нових медикаментозних недопінгових засобів для прискорення процесів відновлення та стимуляції фізичної працездатності є важливим завданням медицини та