

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**ПАВЛОВ СЕРГІЙ БОРИСОВИЧ**

УДК 611.018.2:616-092

**МЕХАНІЗМИ УЧАСТІ ФІЗІОЛОГІЧНОЇ СИСТЕМИ СПОЛУЧНОЇ  
ТКАНИНИ У ФОРМУВАННІ ПАТОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ**

14.03.04 – патологічна фізіологія

Автореферат  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
доктора біологічних наук

м. Суми – 2017

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Харківській медичній академії післядипломної освіти МОЗ України.

**Науковий консультант:**

доктор медичних наук, професор **Клименко Микола Олексійович**, Чорноморський національний університет імені Петра Могили МОН України, проректор з науково-педагогічної роботи та питань розвитку, професор кафедри фізичної та медичної реабілітації.

**Офіційні опоненти:**

– доктор біологічних наук, професор **Гарбузова Вікторія Юрївна**, Сумський державний університет МОН України, професор кафедри фізіології і патофізіології з курсом медичної біології;

– доктор медичних наук, професор **Кришталь Микола Васильович**, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця МОЗ України (м. Київ), завідувач кафедри патологічної фізіології;

– доктор медичних наук, професор **Рикало Надія Анатоліївна**, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України, завідувач кафедри патологічної фізіології.

Захист дисертації відбудеться "30" червня 2017 р. об 11<sup>00</sup> годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 55.051.05 Сумського державного університету (40001, м. Суми, вул. Петропавлівська, 57).

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці Сумського державного університету (40007, м. Суми, вул. Римського-Корсакова, 2).

Автореферат розісланий "27" травня 2017 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради,  
кандидат медичних наук



Погорелова О.С.

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** На сьогоднішній день не викликає сумніву визначальна роль фізіологічної системи сполучної тканини (ФССТ) у формуванні резистентності організму до дії патогенних факторів. Вона бере участь у бар'єрних функціях організму, її елементи здійснюють фагоцитоз, є причетними до специфічних імунних реакцій, запалення і загоєння ран тощо. Відповідно, ФССТ відіграє велику роль у патогенезі хвороб.

Реакція сполучної тканини (СТ) у фізіологічних та патологічних умовах має стереотипну динаміку, тобто принципово не залежить від типу пошкоджуючого фактора, хоча він, звичайно, і визначає деяку своєрідність реакції. Іншими словами, СТ реагує системно, як цілісна саморегульована система, що і дає змогу вважати її системою і позначати як ФССТ.

Що стосується ролі ФССТ в патології, то зрозуміло, що немає жодного патологічного процесу чи захворювання, в патогенезі якого вона не мала б значення (Серов В.В., 1981; Біловол О.М., 2012). Також зрозуміло, що ступінь залучення ФССТ може бути різним в залежності від форми патології (Wynn T.A., 2007).

Конкретні механізми участі ФССТ в патогенезі різних патологічних процесів і захворювань вивчені недостатньо. Разом з тим останнім часом накопичений великий матеріал відносно молекулярних механізмів функціонування різних компонентів СТ (клітин, основної речовини, волокнистих структур) (Улитко М.В. 2008; Watsky M.A., 2010; Kachgal S., 2011, Rosin N.L., 2013). Їм притаманне велике різноманіття, як стосовно кожного елемента ФССТ, так і зважаючи на значну багатокомпонентність системи.

Отож актуальним є дослідження молекулярних механізмів участі ФССТ у формуванні патологічних процесів, визначення на цій підставі загальних, типових механізмів і ступеня їх залучення в залежності від патології, що можна зробити шляхом дослідження і порівняння цих механізмів при патологіях з очевидно різним ступенем участі ФССТ.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота проводилась у зв'язку з науковими темами, що виконувались на замовлення МОЗ України для виконання Міжгалузевої Комплексної Програми «Здоров'я нації» на 2002-2011 роки, затвердженої постановою Кабінету Міністрів України від 10 січня 2002 р. № 14. Теми були заплановані як пріоритетні, фундаментального характеру або прикладні. В усіх темах автор був відповідальним виконавцем:

1. «Роль міжклітинних медіаторів у патогенезі остеопорозу», № держреєстрації 0111U003589, УДК 576.54+577.29]:616.71-007.234-0.92, 2011-2013 рр.;

2. «Роль системи сполучної тканини у патогенезі специфічних та неспецифічних захворювань», № держреєстрації 0108U002122, УДК 612.75+616.018.2]-074, 2008-2010 рр.;

3. «Стан сполучної тканини та особливості її реакції в умовах патології», № держреєстрації 0103IU004137, УДК 612.75+616.018.2]-074, 2005-2007 рр.

Для виконання «Основних наукових напрямів та найважливіших проблем фундаментальних досліджень у галузі природничих, технічних і гуманітарних наук на 2009-2013 роки», затверджених постановою НАН України від 25.02.2005 № 5, робота виконувалась за напрямком: «Молекулярні, біохімічні, морфологічні і фізіологічні основи розвитку хвороб людини і розробки методів їх лікування».

**Мета дослідження:** з'ясувати загальні закономірності та особливості механізмів участі ФССТ у формуванні патологічних процесів.

**Завдання дослідження:**

1. Встановити цитокінові механізми участі та стан ФССТ при відтворенні експериментальних моделей порушення стану нирок (хронічної ниркової недостатності (ХНН)) та кісткової тканини.

2. Визначити стан ФССТ при відтворенні експериментальних моделей патології органів панкреатодуоденальної зони (ПДЗ) та фіброзу печінки.

3. Дослідити функціональну активність тромбоцитарної ланки гемостазу при відтворенні різних моделей порушень стану СТ при патології органів ПДЗ, кісткової тканини та експериментальному фіброзі печінки.

4. З'ясувати механізми участі цитокінів у розвитку патологічного процесу та стан ФССТ у пацієнтів з гідронефрозом та в умовах обструктивних захворювань ПДЗ.

5. На основі аналізу кореляційних зв'язків та метааналізу всіх отриманих даних виявити загальні закономірності та особливості участі ФССТ у формуванні різних патологічних процесів та обґрунтувати доцільність їх врахування для підвищення ефективності діагностики.

6. Обґрунтувати доцільність дослідження функціонального стану СТ в клінічній практиці, в тому числі у хворих з хронічними захворюваннями нирок, шлунково-кишкового тракту, остеодистрофією, дисплазією СТ (ДСТ), а також для діагностики донозологічних станів та оцінки популяційного здоров'я.

*Об'єкт дослідження:* роль ФССТ в патології.

*Предмет дослідження:* механізми участі ФССТ у формуванні патологічних процесів.

*Методи дослідження:* патофізіологічні, біохімічні, імуноферментного аналізу, імунологічні, гематологічні (агрегатометрія), гістологічні, гістохімічні, електронно-мікроскопічні, статистичні параметричні і непараметричні, факторного аналізу.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше показана роль механізмів регуляції ФССТ цитокінами у розвитку патологічних процесів різної етіології. Визначено внесок дисбалансу міжклітинних медіаторів у розвиток системної відповіді СТ на пошкодження.

Вперше сформульовані загальні принципи оцінки стану ФССТ та визначена її роль у розвитку патологічного процесу в паренхіматозних органах і кістковій тканині. Вперше вивчена роль регуляторного шляху RANK-RANKL-OPG при експериментальному моделюванні патології нирок, встановлена його активація та наявність взаємозв'язку з про- та протизапальними цитокінами, у тому числі позитивна кореляція між RANKL і профібротичним TGF- $\beta$ 1.

Вперше показаний механізм впливу на фіброзно-склеротичні процеси в печінці та підшлунковій залозі тромбоцитарного компоненту системи гемостазу. Встановлено, що механізми гемостазу впливають на активацію проліферативних процесів у СТ. Виявлені нові патогенетичні механізми порушення стану кісткової тканини та розвитку фіброзу печінки, пов'язані зі зниженням функціональної активності тромбоцитів.

Вперше виявлена роль стану ФССТ у розвитку ускладнень і рецидивів у хворих з гідронефротичною трансформацією нирок. Встановлена активація регуляторного шляху RANK-RANKL-OPG у хворих на гідронефроз, що свідчить про залучення механізмів регулювання на рівні ФССТ.

Вперше показана взаємодія різних механізмів регуляції ФССТ у розвитку патології органів ПДЗ.

Доповнені наукові дані про механізми хронізації патологічного процесу при захворюваннях нирок, показано, що зміни функціонального стану СТ можуть бути кількісно зафіксовані навіть у разі уповільненого патологічного процесу в невеликому за масою органі. Доповнені наукові дані про роль та ступінь залученості порушень регуляторної функції ФССТ в розвиток захворювань шлунково-кишкового тракту, в тому числі дуоденальної виразки.

Вперше показана роль і значення зниження фізіологічних резервів ФССТ для збільшення ризиків захворюваності в популяції.

Вперше проведений метааналіз показників, що характеризують стан ФССТ, на основі якого за допомогою факторного аналізу встановлені основні групи показників (факторів), які відображають основні напрямки патологічного процесу, опосередковані реакцією ФССТ.

**Практичне значення одержаних результатів.** Значущість роботи визначається отриманням нових знань про загальні механізми регулювання стереотипної відповіді на ушкодження і ролі ФССТ в його реалізації, які розширюють та поглиблюють існуючі уявлення про роль ФССТ в патології. Особливе значення має встановлення ролі міжклітинних медіаторів та тромбоцитарної ланки гемостазу у формуванні системної відповіді на рівні ФССТ.

Завдяки цьому, результати роботи можуть бути використані у викладанні патофізіології та інших медичних і біологічних наук, у науково-дослідній роботі, а також для розробки способів діагностики і лікування, виходячи з загальних і специфічних для конкретної патології молекулярних механізмів.

Для клінічної практики новий напрямок досліджень, у ході якого встановлюється зв'язок ФССТ з патологічними процесами, відкриває нові можливості, доступні клініцистам, для діагностики, прогнозування та лікування, доповнюючи або удосконалюючи існуючі. На основі оцінки стану ФССТ запропоновані методи прогнозування рецидивів захворювання у хворих на гідронефроз, хірургічних ускладнень у хворих з обструктивними захворюваннями органів ПДЗ, метод оцінки ризиків для популяційного здоров'я населення. Цей напрямок має великі перспективи розвитку, оскільки СТ залучена у розвиток практично усієї патології.

Матеріали дисертації впроваджені у навчальний процес та використовуються в наукових дослідженнях на кафедрах патофізіології ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава), Запорізького державного медичного університету, Одеського національного медичного університету, Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, Буковинського державного медичного університету, Івано-Франківського національного медичного університету, на кафедрі біології Національного фармацевтичного університету МОЗ України. Результати роботи впроваджені в клінічну практику Навчально-наукового медичного комплексу «Університетська клініка» Харківського національного медичного університету, КЗОЗ «Обласний клінічний центр урології і нефрології ім. В.І. Шаповала» (м. Харків).

**Особистий внесок здобувача.** Робота виконувалась як частина пріоритетних тематик за замовленням МОЗ України, відповідальним виконавцем яких був здобувач. Автором особисто здійснювався вибір методологічних підходів до проведення наукових досліджень, розроблявся дизайн роботи, підбір експериментальних і клінічних моделей, відбір та валідація лабораторних методик. Особисто виконувався весь об'єм лабораторних досліджень, статистична обробка і наукова інтерпретація всіх отриманих результатів. Огляд та лікування пацієнтів проводилися лікарями профільних медичних закладів, участь співавторів відображена у спільних публікаціях.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення та висновки дисертації оприлюднені та обговорені на II Міжнародному конгресі патофізіологів (Гельсінкі, 1998); регіональній науково-практичній конференції «Епідеміологія, екологія і гігієна» (Харків, 2002); науково-методичній конференції, присвяченій 85-річчю ХМАПО (Харків, 2008); науково-практичній конференції «Актуальні питання клінічної лабораторної діагностики» (Харків, 2010); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Остеопороз: від дитинства до старості» (Харків, 2012); навчально-науковій конференції «Сучасна післядипломна освіта: досягнення, проблеми, перспективи», (Харків, 2013); науково-практичній конференції «Проблеми остеології» (Харків, 2013); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Вікові аспекти захворювань кістково-м'язової системи» (Харків, 2014); III міжнародній науково-практичній конференції «Нові завдання сучасної медицини» (Херсон, 2016); науково-практичній конференції «XV читання ім. В.В. Підвисоцького» (Одеса, 2016); VII Національному конгресі патофізіологів України з міжнародною участю «Патофізіологія і фармація: шляхи інтеграції» (Харків, 2016).

**Публікації.** За результатами дисертаційного дослідження опубліковано 47 наукових робіт, з них 33 статті у фахових виданнях, в тому числі 22 – в зарубіжних та наукометричних виданнях, 14 тез. Отримано 4 патенти.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 394 сторінках друкованого тексту. Основний текст розміщений на 324 сторінках і складається зі вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, 6 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків та практичних рекомендацій. Рукопис ілюстрований 57 таблицями та 111

рисунками, які займають 21 повну сторінку. Список використаних джерел включає 547 наукових публікацій, з них 398 латиницею і 149 – кирилицею.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали та методи дослідження.** Механізми регуляції ФССТ вивчали на моделях патології паренхіматозних органів (нирки, печінка, підшлункова залоза) та кісткової тканини в експерименті. Дослідження проведені на 450 білих статевозрілих щурах (нелінійних щурах-самцях, щурах-самицях віком 6 місяців з масою тіла  $240 \pm 20$  г, щурах-самицях популяції Вістар у віці 3-3,5 місяці масою  $220 \pm 30$  г). Всі маніпуляції з тваринами проводили відповідно до принципів «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986; Київ, 2001).

Були використані наступні моделі (в кожній по 50 щурів): 1) порушення метаболізму кісткової тканини під впливом глюкокортикоїдів (Буфистова А.В., 2006), 2) ХНН (Гишинский М.А., 2010), 3) поєданого впливу ХНН та глюкокортикоїдів, 4) порушення метаболізму кісткової тканини під впливом іммобілізаційного стресу та запалення (Коломейцева І.О., 1988), 5) патології органів ПДЗ введенням жовчі (Armstrong С.Р., 1985), 6) патології органів ПДЗ шляхом відтворення гострої хірургічної патології (Восканян С.Е., 2013), 7) фіброзу печінки – інтрагастральним та інтраперитонеальним введенням розчину  $CCl_4$  (Corbin I.R., 2003), 8) контрольна група – інтактні щури.

Для з'ясування механізмів участі та обґрунтування доцільності вивчення стану ФССТ в клінічній практиці нами були досліджені показники стану ФССТ та цитокіновий статус у наступних групах хворих:

1) 174 хворих на гідронефроз II-III стадій, зумовлений обструкцією верхніх сечовивідних шляхів різної етіології: 1 група – 52 хворих, які після оперативного втручання не мали рецидивів (врожені обструкції); 2 група – 51 хворий з рецидивом захворювання (врожені обструкції); 3 група – 50 хворих, які не мали рецидивів захворювання (набуті обструкції); 4 група – 21 хворий з рецидивом захворювання (набуті обструкції);

2) 133 хворих з обструктивними захворюваннями ПДЗ: 1 група – 66 хворих з відсутністю або мінімальною тяжкістю ускладнень, 2 група – 52 хворих з ускладненнями середньої тяжкості, 3 група – 15 хворих з важкими системними ускладненнями;

3) 120 хворих на хронічний пієлонефрит (ХП): 1 група – 72 хворих без ХНН, 2 група – 48 хворих з ХНН I-II стадій;

4) 65 хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН), з яких пацієнтів з ХХН I стадії – 33 (1 група), з ХХН II стадії – 18 (2 група), з ХХН III стадії – 14 (3 група). Надалі в залежності від наявності чи відсутності артеріальної гіпертензії хворі були розподілені на дві групи: 34 пацієнти з ХХН та артеріальною гіпертензією (1 група), 31 пацієнт з ХХН без артеріальної гіпертензії (2 група);

5) 96 хворих з остеодистрофією внаслідок ХНН: 1 група – 54 хворих з ХНН I стадії, 2 група – 26 хворих з ХНН II стадії, 3 група – 16 хворих з ХНН III стадії;

6) 80 дітей з кардіопатією та остеопенією на тлі недиференційованої ДСТ;

7) 200 осіб з захворюваннями шлунка різної тяжкості, які були розподілені на 4 групи по 50 осіб кожна. Групи були сформовані таким чином, щоб тяжкість патологічного процесу в шлунку і ризику для здоров'я зростали від групи 1 до групи 4.

8) 70 підлітків у віці 15-18 років з дуоденальною виразкою (ДВ).

Для оцінки можливості використання молекулярних маркерів ФССТ для діагностики донозологічних станів та оцінки популяційного здоров'я досліджували показники обміну СТ у 102 практично здорових жителів м. Харкова, які проживають в районах з різним екологічним навантаженням: 51 жителя умовно «чистого» і 51 жителя умовно «брудного» району. Для виявлення ступеня екологічного навантаження і виділення «чистого» і «брудного» районів була проведена комплексна гігієнічна оцінка стану навколишнього середовища в м. Харкові і Харківській області.

Контрольна група формувалась для кожної дослідної групи – по 30-50 практично здорових осіб, репрезентативних за віком і статтю.

У сироватці крові методом імуноферментного аналізу за допомогою наборів реагентів визначали вміст інтерлейкінів (ІЛ-1 $\beta$ , 1RA, 2, 4, 6, 8, 10, 17), фактору некрозу пухлини- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) (Вектор-Бест), трансформуючого фактору росту- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) (DRG, Німеччина), ліганду рецептора активатора ядерного фактора- $\kappa$ B (RANKL) (Biomedica, Австрія), остеопротегерину (OPG) (Bioscience, Австрія), адипонектину (BioVendor, Чехія), вісфатину (RayBio, США), раково-ембріонального антигену (PEA) (Hoffmann-La Roche, Швейцарія), паратиреоїдного гормону (ПТГ) (DRG, США), кальцитоніну (DRG, США), естрадіолу (DRG, Німеччина), рівень антитіл до атипівних форм колагену та антитіл до тканини підшлункової залози (ООО «Навина»).

Агрегацію тромбоцитів, індуковану аденозиндифосфатом (АДФ) у концентраціях 2,5, 5,0 і 10,0 мкмоль/л, досліджували з використанням комп'ютеризованого аналізатора агрегації тромбоцитів «SOLAR 2110» (Білорусь).

У сироватці крові та сечі за допомогою біохімічних методів визначали рівень загального, вільного та зв'язаного оксипроліну (ОП) (за методикою П.Н. Шарасва, 1990), загального білка (Філісіт-Діагностика, Україна), альбуміну («НВТ Імунотех»), креатиніну (Human, Німеччина); у сироватці крові – фракції глікозаміноглікансульфатів (ГАГс) за методом М.Р. Штерн (1982); у сечі – глікозаміногліканів (ГАГ) (карбазоловим методом за глюкуроною кислотою).

Для морфологічної верифікації проводили комплексне гістологічне (Меркулов Р.А., 1969) і гістохімічне (Li X.J., 2002) дослідження зразків тканин печінки і підшлункової залози. Ультраструктурну організацію клітин вивчали за допомогою електронного мікроскопа ЕМВ-100.

Статистичну обробку проводили за допомогою пакету статистичних програм Statistica 6.0 (AX509B705309AR15). На першому етапі виконували аналіз кривих розподілу даних. Якщо розподіл був близьким до нормального, аналіз проводили з використанням методів варіаційної статистики – one-way ANOVA (Fisher LCD post-hoc test). Якщо розподіл значно відрізнявся від нормального, відмінності між



групами визначалися за методом «Kruskal-Wallis ANOVA and median test». Кореляційний аналіз проводили за допомогою параметричних та непараметричних методів в залежності від характеру розподілу. Факторний аналіз виконували у тому ж пакеті програм.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Встановлено, що рівень ІЛ-4 у сироватці крові щурів з глюкокортикоїдною моделлю був вищим за контроль у 1,5 рази, а у щурів з поєднанням ХНН та глюкокортикоїдного впливу – майже у 2 рази ( $p < 0,05$ ); у тварин з ХНН не відрізнявся від рівня контрольних щурів, у тварин з іммобілізаційним стресом та запаленням мав тенденцію до збільшення. Відповідно, у щурів з поєднанням ХНН та глюкокортикоїдного впливу рівень ІЛ-4 був більш ніж у 2 рази вищим за такий у групі з ХНН, і на 30 % більшим, ніж у групах з глюкокортикоїдним впливом та з поєднанням іммобілізаційного стресу та запалення ( $p < 0,05$ ).

З усіх модельних груп рівень ІЛ-6 відрізнявся від рівня контрольної групи тільки у щурів з поєднанням ХНН та глюкокортикоїдного впливу ( $p < 0,05$ ), він був меншим на 74 %. При порівнянні даних рівня ІЛ-6 поміж експериментальними групами виявилось, що в групі з глюкокортикоїдним впливом результат був вищим, ніж у групах щурів з ХНН, поєднаною з глюкокортикоїдним впливом та з іммобілізаційним стресом і запаленням ( $p < 0,05$ ) та не відрізнявся від такого у щурів з ХНН. Рівень ІЛ-6 у щурів з іммобілізаційним стресом та запаленням був вищим за такий у щурів з ХНН, поєднаною з глюкокортикоїдним впливом ( $p < 0,05$ ). Крім того, рівень ІЛ-6 у щурів з ХНН теж був вищим за рівень цього міжклітинного медіатора у щурів з ХНН, поєднаною з глюкокортикоїдним впливом ( $p < 0,05$ ).

Підвищений рівень ІЛ-4 на тлі зниження рівня ІЛ-6 у тварин з ХНН та глюкокортикоїдним впливом може свідчити про реалізацію патологічної відповіді організму на пошкодження. Важливо враховувати, що ІЛ-6 – профіброгенний цитокін, він підвищує синтез фібробластами колагену, ГАГ та тканинного інгібітору матриксної металопротеїнази-1 (Barnes T.C., 2011). При низькому рівні ІЛ-6 у СТ не відбувається достатньої стимуляції синтезу колагену. Відповідно, СТ втрачає колагеновий матрикс і не відновлює його шляхом активації синтетичних процесів. Це тягне за собою порушення її ремоделювання.

Рівень ІЛ-1RA підвищувався у щурів усіх груп ( $p < 0,05$ ), крім групи з глюкокортикоїдним впливом. При цьому у щурів з глюкокортикоїдним впливом він був достовірно нижчим лише порівняно з таким при ХНН ( $p < 0,05$ ).

Вміст TGF- $\beta$ 1 у щурів з іммобілізаційним стресом та запаленням, та з ХНН був нижчим, ніж у контрольній групі ( $p < 0,05$ ). При порівнянні даних експериментальних груп поміж собою виявилось, що рівень TGF- $\beta$ 1 у щурів з порушенням ремоделювання кісткової тканини за допомогою глюкокортикоїдів та у щурів з ХНН та глюкокортикоїдним впливом був вищим, ніж у групі з ХНН ( $p < 0,05$ ).

Рівень ІЛ-17 був статистично достовірно вищим у всіх модельних групах порівняно з контролем, за виключенням групи з експериментальним порушенням стану кісткової тканини за допомогою глюкокортикоїдів. Рівень ІЛ-17 у щурів з глюкокортикоїдним впливом був нижчим, ніж у щурів з іммобілізаційним стресом

та запаленням, з ХНН та з ХНН, поєднаною з впливом глюкокортикоїдів ( $p < 0,05$ ). У групах з моделлю іммобілізаційного стресу й запалення та з ХНН він був нижчим за такий при поєднанні ХНН та глюкокортикоїдного впливу ( $p < 0,05$ ).

Рівень RANKL достовірно знижувався у щурів із стресом та запаленням ( $p < 0,05$ ), в інших групах характеризувався підвищеними значеннями, але статистично значущих відмінностей встановлено не було. При порівнянні його між групами з'ясувалося, що рівень RANKL у щурів з глюкокортикоїдним впливом був вищим за рівень цього цитокіну у щурів з іммобілізаційним стресом та запаленням ( $p < 0,05$ ), який також був нижчим, ніж у групі з ХНН та з ХНН у поєднанні з глюкокортикоїдним впливом ( $p < 0,05$ ).

Рівень OPG достовірно підвищувався у щурів з глюкокортикоїдною моделлю і з ХНН ( $p < 0,05$ ). У групі з порушенням ремоделювання СТ за допомогою глюкокортикоїдів рівень OPG був вищим, ніж у щурів з іммобілізаційним стресом та запаленням, з ХНН та з ХНН, поєднаною з впливом глюкокортикоїдів ( $p < 0,05$ ). У групі з іммобілізаційним стресом та запаленням рівень OPG був вищим за такий у групі з ХНН, поєднаною з впливом глюкокортикоїдів ( $p < 0,05$ ), а в останній був нижчим за групу з ХНН ( $p < 0,05$ ).

Рівень адипонектину мав достовірно підвищені значення у щурів з ХНН та з ХНН та глюкокортикоїдним впливом. У тварин з глюкокортикоїдною моделлю він знижувався порівняно з контрольною групою. При порівнянні даних експериментальних груп поміж собою виявилось, що рівень адипонектину у щурів з глюкокортикоїдним впливом був нижчий за такий у щурів з ХНН ( $p < 0,05$ ) та з ХНН, поєднаною з впливом глюкокортикоїдів ( $p < 0,05$ ). У щурів з моделлю іммобілізаційного стресу та запалення рівень адипонектину був нижчим за такий у щурів з ХНН ( $p < 0,05$ ) та з ХНН у поєднанні з глюкокортикоїдним впливом ( $p < 0,05$ ).

Підвищені рівні адипонектину можуть здійснювати руйнівний вплив на кісткову тканину шляхом збільшення рівня RANKL та інгібування продукції OPG, що підсилює кісткову резорбцію (Kanazawa I., 2007; Magni P., 2010; Biver E., 2011). Деякі дослідження показали значне зворотне відношення між рівнем адипонектину та мінеральною кістковою щільністю (Rondinone S.M., 2006; Tilg H., 2006). Знижений рівень адипонектину у щурів з глюкокортикоїдною моделлю в свою чергу може вести до посилення процесів резорбції сполучнотканинних структур за рахунок зниження його активуючого впливу на фібробласти (Kanazawa I., 2007).

Вміст вісфатину достовірно підвищувався в експериментальних групах з ХНН і ХНН з глюкокортикоїдним впливом. При порівнянні даних експериментальних груп поміж собою встановлено, що у щурів з глюкокортикоїдним впливом рівень вісфатину був нижчим, ніж у щурів з ХНН і з ХНН, поєднаною з впливом глюкокортикоїдів ( $p < 0,05$ ). У щурів з моделлю іммобілізаційного стресу та запалення він був нижчим, ніж у групах з ХНН та з ХНН у поєднанні з глюкокортикоїдним впливом ( $p < 0,05$ ). Також група щурів з ХНН відрізнялася за рівнем вісфатину від групи з поєднанням ХНН з впливом глюкокортикоїдів, у останній групі рівень цього міжклітинного медіатора був нижчим ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, змодельовані патологічні процеси супроводжуються порушенням балансу між про- та протизапальними цитокинами, що відбивається на всій ФССТ, в тому числі й на метаболічних процесах в нирковій тканині.

При проведенні кореляційного аналізу в групі тварин з ХНН було виявлено, що рівень IL-1RA негативно корелював з рівнями OPG ( $r = -0,31$ ), IL-17 ( $r = -0,58$ ) та TGF- $\beta$ 1 ( $r = -0,53$ ) в контрольній та експериментальній групах, причому у двох останніх випадках в контрольній групі залежність була прямою, а в експериментальній – зворотною. Можна припустити, що кореляція у групі з ХНН відображає взаємодію цитокінів при розвитку хронічного запалення. Цей етап характеризується активністю прозапальних цитокінів і недостатньою дією їх інгібіторів і антагоністів, що знаходить підтвердження в нашому випадку, де присутня зворотна кореляція між прозапальним IL-17 і протизапальним IL-1RA на тлі зростаючих рівнів цих цитокінів.

Кореляції рівнів цитокінів у тварин демонструють регуляторні взаємозв'язки в системі ФССТ. Поява нових взаємозв'язків між парами цитокінів, а також зміна їх напрямів свідчать про порушення в роботі регуляторних механізмів при ХНН. Оскільки міжклітинні медіатори відіграють важливу роль у ремоделюванні СТ і склерозуванні нирки (Samelson E.J., 2008; Tseng W., 2010), можна припустити, що між порушеннями кісткового метаболізму і нирковою патологією існує механізм зворотного зв'язку, який реалізується за допомогою цитокінів.

При дослідженні екскреції ОП з сечею у тварин з ХНН встановлено, що рівні усіх його фракцій достовірно підвищилися ( $p < 0,05$ ). Вміст загального ОП у групі з ХНН був більшим у 4 рази ніж у контролі. Слід зазначити, що використана методика моделювання ХНН передбачала створення гострого пошкодження нирок, яке згодом трансформувалося в ХНН. При гострому пошкодженні нирок відзначена лише тенденція до збільшення вмісту вільного і зв'язаного ОП, а при хронізації процесу вміст ОП був достовірно вищим ( $p < 0,05$ ). Отже у щурів з ХНН спостерігалось порушення балансу процесів синтезу та розпаду колагену, про що свідчить зростання рівнів усіх фракцій маркера метаболізму СТ – ОП в сечі. При цьому більш вираженим було збільшення рівня зв'язаного ОП, що говорить про компенсаторну гіперактивність синтетичних процесів, яку можна розглядати як фактор ризику розвитку нефросклерозу і одночасно як фактор зниження ризику розвитку остеопорозу.

Встановлено достовірне підвищення рівня ПТГ у щурів з ХНН та глюкокортикоїдним впливом (у 1,8 рази) і зниження в групі з глюкокортикоїдним впливом відносно контролю ( $p < 0,05$ ). Достовірні відмінності виявлені між групою з глюкокортикоїдною моделлю та групою з ХНН та глюкокортикоїдним впливом. У щурів останньої групи він був вищим ( $p < 0,05$ ). Також рівень ПТГ був достовірно нижчим у щурів з іммобілізаційним стресом та запаленням при порівнянні з таким у щурів з ХНН та глюкокортикоїдним впливом.

Вміст кальцитоніну відносно контролю підвищувався у щурів з іммобілізаційним стресом та запаленням ( $p < 0,05$ ) і був достовірно вищим, ніж у тварин з поєднанням ХНН та глюкокортикоїдного впливу ( $p < 0,05$ ).

За рівнем ПТГ групи виявилось можливим ранжувати у зростаючий ряд: глюкокортикоїдна модель, іммобілізаційний стрес та запалення, контроль, ХНН, ХНН та глюкокортикоїдний вплив. За зростанням рівня кальцитоніну порядок значень був зворотнім. Отримана послідовність моделей відображує значення гормонального фактору у патогенетичних механізмах розвитку порушень метаболізму СТ. Рівень естрадіолу у щурів усіх груп достовірно не відрізнявся від контрольного.

При дослідженні щільності кістки у щурів модельних груп виявлено, що порівняно з контрольною групою з середнім значенням  $1,62 \text{ г/см}^3$  цей параметр знизився у щурів з глюкокортикоїдною моделлю ( $1,41 \text{ г/см}^3$ ) і у тварин з ХНН ( $1,43 \pm 0,04 \text{ г/см}^3$ ) ( $p < 0,05$ ), що підтверджує порушення ремоделювання кісткової тканини і розвиток остеопорозу. Відношення маси кістки до діаметру діафізу у щурів з глюкокортикоїдною моделлю було меншим, ніж у щурів контрольної групи ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, дослідження механізмів регуляції комплексних патофізіологічних процесів у СТ при патології нирок та остеопорозі виявили значні порушення регуляторних механізмів її ремоделювання. Відбувається порушення механізмів регуляції СТ, які здійснюються цитокінами, на рівні ФССТ. Ці зміни захоплюють найбільшу за масою СТ кісткову тканину, регуляція ремоделювання якої знаходиться під керуванням сигнального шляху RANK-RANKL-OPG. При дослідженні функціонування основної регуляторної ланки – показників RANKL та OPG, а також додаткової, яку складають адипокіни, встановлено збільшення рівня RANKL, який активує резорбцію, та адипокінів, з яких адипонектин відомий, крім іншого, як фактор підвищення резорбції шляхом збільшення рівня RANKL.

Окрім стереотипних механізмів, спільних для всіх дослідних моделей, були виявлені відмінності процесів ремоделювання СТ в різних модельних групах. Для глюкокортикоїдної моделі основна відмінність полягає у пригніченні проліферації фібробластів. При порушенні стану нирок запальні реакції викликають порушення функціонування регуляторних механізмів сполучнотканинного ремоделювання аж до виключення з них деяких ланок сигнальних шляхів.

Дослідження показників метаболізму СТ у щурів при моделюванні патології органів ПДЗ проводилося у динаміці: через 1, 2, 3 та 4 місяці після початку ін'єкцій жовчі. Виявилось, що рівень загального ОП у сечі щурів у всі терміни спостереження після початку ін'єкцій жовчі був достовірно вищим, ніж у контролі ( $p < 0,05$ ), однак вбачалася тенденція до зниження цього показника від місяця до місяця. Достовірне зниження порівняно з 1 місяцем спостереження було виявлене через 3 та 4 місяці. Рівень вільного ОП у всі терміни спостереження був достовірно вищим, ніж у контролі ( $p < 0,05$ ). Однак, між термінами забору матеріалу протягом спостереження статистично значимих змін цього показника не було. Рівень зв'язаного ОП був достовірно вищим за контроль у всі терміни спостереження, але статистично достовірних відмінностей між різними термінами спостереження не виявлено.

Через 3 місяці частині експериментальних тварин було проведено серію ін'єкцій пентоксифіліну (2 підгрупа даної моделі експерименту). На 4 місяць

спостережень у 2 підгрупі рівень загального і зв'язаного ОП був дещо вищим, а вільного дещо нижчим, ніж у підгрупі без ін'єкцій (1 підгрупа), проте ці відмінності не були статистично значущі. Однак у щурів 2 підгрупи спостерігалася нормалізація рівня екскреції вільного ОП (відсутня статистично значима різниця з контролем), що свідчить про тенденцію до стабілізації обміну колагену при збереженні превалювання процесів синтезу над процесами розпаду.

У сечі щурів, які отримували  $CCl_4$  інтрагастрально, через 4 тижні після початку експерименту концентрація загального та зв'язаного ОП знизилася в порівнянні з контрольним рівнем ( $p < 0,05$ ), але до кінця досліджуваного періоду підвищувалася, що, ймовірно, пов'язано з фібротизацією печінки. Цей процес обумовлює зміни вмісту загального та зв'язаного ОП і при інтраперитонеальному введенні  $CCl_4$ : його рівень при даному способі введення через 2 місяці підвищувався порівняно зі здоровими щурами ( $p < 0,05$ ), а через 2,5 місяці знов повернувся до рівня здорових тварин. Виявлено, що рівень загального ОП підвищувався за рахунок фракції зв'язаного.

Крім того, через 8 тижнів у щурів з інтрагастральним введенням  $CCl_4$  було досліджено загальний вміст ГАГс, а також I, II та III фракцій сульфатованих ГАГ у сироватці крові. З'ясувалося, що ці показники, крім рівня ГАГс II фракції, не відрізнялися від рівня здорових щурів. II фракція містить хондроїтин-4-сульфат та дерматан-сульфат, що може свідчити про те, що зміни відбувалися у СТ кровоносних судин печінки.

Розвиток фіброзу печінки було підтверджено морфологічними дослідженнями. Процеси деструктивних і дистрофічних змін і подальшої фібротизації протікали більш швидко, виразно і охоплювали весь орган у щурів з інтрагастральним введенням  $CCl_4$  (рис.1).

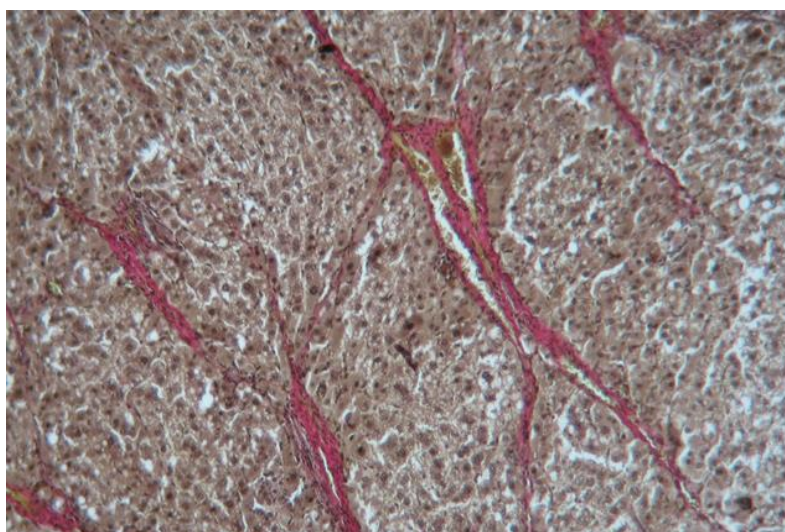


Рисунок 1. – Фрагмент печінки щура при відтворенні фіброзу печінки інтрагастральним введенням розчину  $CCl_4$ . Хибні часточки розділені смугами СТ. Деструкція і некроз гепатоцитів. Забарвлення за Ван Гізоном. Ок.10, об.10

При мікроскопічному аналізі зразків їх печінки виявлено порушення цитоархітектоніки органа. Ці порушення можна розцінювати як зрив механізмів адаптації внаслідок значного стресу, що веде до різкого зниження функціональних можливостей організму і порушення гомеостазу, які проявляються порушеннями ремоделювання СТ на системному рівні.

При дослідженні функціональної активності тромбоцитів у щурів з глюкокортикоїдним впливом виявлено достовірне скорочення часу досягнення максимального ступеня агрегації при концентрації індуктора агрегації АДФ 5 мкмоль/л ( $p < 0,05$ ) порівняно з контролем. При цій концентрації інші параметри агрегації мали тенденцію до зниження порівняно з такими у контрольних тварин. При концентрації АДФ 10 мкмоль/л всі параметри агрегації теж мали тенденцію до зниження. У щурів з іммобілізаційним стресом та запаленням при концентрації АДФ 2,5 мкмоль/л виявлено статистично достовірне збільшення параметрів функціональної активності тромбоцитів, а саме ступеня та швидкості агрегації.

Встановлено, що у тварин контрольної групи існує негативна кореляція між ступенем агрегації при концентрації індуктора 10 мкмоль/л і рівнем ІЛ-6 ( $r = -0,97$ ) ( $p < 0,05$ ). У тварин з порушенням обміну кісткової тканини під впливом глюкокортикоїдів такої кореляції вже не спостерігалось. Таким чином, у тварин з глюкокортикоїдною моделлю, виявлено підвищення рівня ІЛ-4 та скорочення часу досягнення максимального ступеня агрегації при концентрації АДФ 5 мкмоль/л.

У групі тварин з іммобілізаційним стресом та запаленням була виявлена негативна кореляція між ступенем агрегації при концентрації індуктора 5 мкмоль/л і рівнем ІЛ-4 ( $r = -0,63$ ), між швидкістю агрегації при концентрації індуктора 5 мкмоль/л і рівнем ІЛ-4 ( $r = -0,56$ ), а також між часом досягнення максимального ступеня агрегації при концентрації індуктора 10 мкмоль/л і рівнем ІЛ-6 ( $r = -0,79$ ).

Таким чином, при порушенні обміну СТ, змодельованому за допомогою поєданого впливу іммобілізаційного стресу та запалення, виявлено підвищення медіани рівнів ІЛ-4 порівняно з контролем, підвищення швидкості та ступеня агрегації при концентрації АДФ 2,5 мкмоль/л, а також наявність взаємозв'язку між параметрами агрегації та рівнями ІЛ-4 та ІЛ-6. Виявлені взаємозв'язки рівнів інтерлейкінів з параметрами функціональної активності тромбоцитів підтверджують наявність точок взаємодії між функціонуванням системи гемостазу та розгортанням каскаду цитокінів.

У щурів з експериментальною гострою хірургічною патологією органів ПДЗ при концентрації індуктора агрегації 2,5 мкмоль/л встановлено достовірне зниження ступеня агрегації тромбоцитів порівняно з контролем. При концентрації ж індуктора агрегації 10 мкмоль/л, навпаки, ступінь агрегації у оперованих щурів збільшився порівняно з контролем ( $p < 0,01$ ), час досягнення максимального ступеня агрегації скоротився, а швидкість агрегації збільшилася ( $p < 0,01$ ).

У щурів з моделюванням хронічної патології ПДЗ, викликаній введенням жовчі, при концентрації індуктора агрегації 2,5 мкмоль/л ступінь і швидкість агрегації були набагато нижчими, ніж у контролі, а час досягнення максимального ступеня агрегації виявився коротшим. При концентрації АДФ 10,0 мкмоль/л ступінь

агрегації теж був достовірно нижчим, час досягнення максимального ступеня агрегації коротшим, швидкість агрегації не відрізнялася від контрольної.

У щурів з експериментальним фіброзом печінки, викликаним інтрагастральним введенням  $CCl_4$ , виявлено значне зменшення функціональної активності тромбоцитів при концентраціях АДФ 2,5 та 10 мкмоль/л, що проявлялося зменшенням максимального ступеня та швидкості агрегації, а при більшій концентрації індуктора агрегації, крім того, і часу досягнення максимального ступеня агрегації.

Оскільки, порушення функції тромбоцитів проявляються у вигляді підвищення деяких параметрів при одночасному зниженні інших у відповідь на дію стимуляторів агрегації, отримані дані можуть свідчити про розбалансування системи гемостазу, що може бути одним з факторів хронізації патологічного процесу. До того ж зміни тромбоцитарної ланки гемостазу призводять до порушення мікроциркуляції, що також може бути одним з механізмів його прогресування. Механізми гемостазу також впливають на активацію проліферативних процесів у СТ, при цьому найбільш вагомою є дія тромбоцитарних факторів.

Для забезпечення мінімальної похибки перенесення результатів з експериментальної моделі в клініку, дослідження доповнювали клінічним матеріалом. Рівень протизапального ІЛ-4 достовірно підвищувався порівняно з контрольною групою в крові хворих на гідронефроз 1, 3 та 4 груп. У хворих 2 групи з вродженою патологією і наявністю рецидивів, рівень ІЛ-4 знижувався і був нижчим за норму в 1,4 рази ( $p < 0,05$ ). Рівень прозапального ІЛ-6 порівняно з контролем був достовірно підвищеним у хворих усіх груп, найбільш значно у хворих 2 групи (перевищував норму в 3,7 рази). Найбільш високий рівень TNF- $\alpha$  спостерігався у хворих 2 групи (перевищував норму в 1,9 рази) ( $p < 0,05$ ). 2 і 4 групи характеризувалися більш високим рівнем TNF- $\alpha$  порівняно з 3 групою ( $p < 0,05$ ), а у хворих 1 групи рівень TNF- $\alpha$  був достовірно нижчим порівняно з таким у 4 групі. Найвищі значення протизапального ІЛ-10 спостерігалися у хворих 2 і 4 груп (з рецидивним перебігом гідронефрозу) і перевищували значення в контрольній групі в 4 і 3,1 рази відповідно ( $p < 0,05$ ). При дослідженні рівня ІЛ-17 встановлені суттєві відмінності між групами з рецидивним і безрецидивним перебігом хвороби: рівень ІЛ-17 достовірно підвищувався порівняно з контролем у хворих 2 і 4 груп і був вищим, ніж у хворих 1 і 3 груп.

Для об'єктивної оцінки активності запальної реакції розраховували співвідношення TNF- $\alpha$  і ІЛ-10. Активність запальної відповіді була вищою у пацієнтів з безрецидивним перебігом хвороби: співвідношення TNF- $\alpha$ /ІЛ-10 в 1 та 3 групах було достовірно вищим за контроль (у 1,4 і 1,6 рази відповідно) і вищим, ніж у хворих 2 і 4 груп. Відсутність адекватної запальної відповіді у хворих 2 і 4 груп свідчить про недостатність фізіологічних функцій, що забезпечують рівновагу міжклітинних медіаторів, і, ймовірно, сприяє пролонгації запалення та його хронізації, що багато в чому залежить від здатності клітин до високої продукції цитокінів.

Рівень RANKL після операції не відрізнявся від контролю та рівня до операції. Рівні OPG, ІЛ-1RA та вісфатину до операції були нижчими, ніж у контролі ( $p < 0,05$ ),



після операції підвищилися порівняно з доопераційним періодом ( $p < 0,05$ ) і стали такими, як у контролі. Рівень TGF- $\beta$ 1 до та після операції був вищим, ніж у контролі ( $p < 0,05$ ). Рівень адипонектину до та після операції був зниженим відносно контролю ( $p < 0,05$ ).

До операції позитивна кореляція відзначалася між рівнями RANKL та вісфатину ( $r = 0,45$ ), OPG та IL-1RA ( $r = 0,31$ ), вісфатину та IL-1RA ( $r = 0,46$ ), адипонектину та IL-17 ( $r = 0,36$ ); негативна – між рівнями RANKL та OPG ( $r = -0,34$ ), RANKL та адипонектину ( $r = -0,30$ ), вісфатину та адипонектину ( $r = -0,33$ ). Після операції позитивна кореляція відзначалася між рівнями RANKL та вісфатину ( $r = 0,32$ ), OPG та IL-1RA ( $r = 0,36$ ), OPG та IL-17 ( $r = 0,36$ ), адипонектину та IL-17 ( $r = 0,28$ ); негативна кореляція – тільки між рівнями TGF- $\beta$ 1 та адипонектину ( $r = -0,29$ ).

Вміст вільного ОП у пацієнтів з безрецидивним перебігом хвороби (1 і 3 групи) був нижчим, ніж у пацієнтів з наявністю рецидиву (2 і 4 групи) ( $p < 0,05$ ). Статистично значущих відмінностей між показниками 1 та 3 груп, а також між показниками 2 і 4 груп виявлено не було. Вміст пептиднозв'язаного ОП найбільш значно підвищувався у хворих 2 і 4 групи (у 3,5 і 2,7 рази відповідно) (порівняно з контролем ( $p < 0,05$ )), а у хворих 2 групи був достовірно вищим, ніж у хворих інших груп. Рівень білковозв'язаного ОП у хворих 2 і 4 груп був достовірно вищим порівняно з таким у хворих 1 і 3 груп та з контролем.

Примітно, що співвідношення рівнів пептиднозв'язаного і вільного ОП зазнавало характерних змін у хворих з рецидивним перебігом хвороби (2 і 4 групи) і перевищувала контрольні величини в 2,5 та 2,1 рази відповідно. Виявлені зміни можуть свідчити про патологічний перебіг репаративної регенерації, змінену реактивність позаклітинного матриксу, яка відображається на швидкості синтезу і деградації біополімерів, які безпосередньо беруть участь у формуванні рубцевої тканини. При цьому величини зазначеного співвідношення у хворих 1 та 3 груп не мали статистично значущих відмінностей від контролю і були достовірно нижчими за показники 2 і 4 груп.

При аналізі цитокинового статусу у хворих з обструкцією ПДЗ встановлено, що рівень IL- $\beta$ 1 у всіх групах до операції був підвищеним, найбільш виражено у хворих 2 групи, з достовірною різницею доопераційних показників між групами ( $p < 0,05$ ). У хворих 1 і 2 груп незалежно від етіології була різко підвищена концентрація IL-2, максимально у хворих 2 групи. У хворих 3 групи, навпаки, рівень IL-2 був на 17,4% ( $p < 0,01$ ) меншим, ніж у здорових людей. Вміст IL-4 був зниженим у хворих усіх груп, в 1 групі була максимальна його концентрація, в 3 групі – найменша. Рівні IL-6, IL-8 і TNF- $\alpha$  були підвищені у всіх групах, найбільш виражено в 3 групі ( $p < 0,05$ ). Такий виражений дисбаланс в системі цитокинів може відігравати визначальну роль у розвитку ранніх післяопераційних ускладнень у обстежених хворих за рахунок порушення процесів репаративної регенерації.

Цікавим є встановлений нами факт появи в крові хворих з обструкцією ПДЗ антитіл до атипичних форм колагену, найбільш високий рівень яких був у хворих 2 групи. Можна припустити, що розвиток обструкції на тлі хронічних захворювань



ПДЗ веде до порушення синтезу колагену, внаслідок чого з'являються його атипові форми, до яких можуть утворюватися антитіла.

Причому якщо антитіла до колагенів I і II типів є характерними для аутоімунних захворювань, то антитіла до атипових колагенів є відображенням аномальної будови колагену. Зміна антигенної структури колагену може стати причиною не тільки розвитку фіброзу, але й аутоімунних реакцій, що підтверджується підвищенням рівня антитіл до тканини підшлункової залози у цих хворих.

При морфологічному дослідженні інтраопераційно отриманих препаратів тканин печінки і підшлункової залози були виявлені зірчасті клітини, колаген I та III типів, міофібробластоподібні клітини, що свідчило про активацію фіброзно-склеротичних процесів, збільшення кількості та підвищення синтетичної активності колагенпродукуючих клітин ще на стадії обструкції ПДЗ.

Таким чином, встановлено, що процеси запалення, деструкції та малігнізації, які викликають обструкцію сечовивідних шляхів та ПЗД, призводять до розвитку цитокінового дисбалансу і порушення регуляції адаптаційних механізмів, у тому числі й на рівні ФССТ. Ці порушення багато в чому визначають розвиток і тяжкість післяопераційних ускладнень, а також прогноз захворювання.

У механізмі регуляції процесів на рівні ФССТ задіяно дуже багато факторів та сигнальних шляхів. На активацію проліферативних процесів в СТ впливають також механізми гемостазу, найбільш вагома дія тромбоцитарних факторів. Дія усіх процесів регулювання СТ опосередкована молекулярними міжклітинними медіаторами. У зв'язку з цим нами були досліджені взаємозв'язки між рівнями цитокінів у тварин експериментальних груп. Коефіцієнти кореляцій ( $r$ ), які були статистично достовірні надані в табл. 1, 2, 3.

Таблиця 1

Взаємозв'язок між рівнями цитокінів у щурів  
з хронічною нирковою недостатністю

Цитокіни	RANKL	OPG	IL-1RA	TGF- $\beta$ 1	Адипо-нектин	Вісфатин	IL-17
RANKL	-	0,59	- 0,29	-	- 0,63	0,48	0,51
OPG	0,59	-	- 0,31	-	-	-	-
IL-1RA	- 0,29	- 0,31	-	- 0,53	-	- 0,32	- 0,58
TGF- $\beta$ 1	-	-	- 0,53	-	0,47	-	0,29
Адипо-нектин	- 0,63	-	-	0,47	-	- 0,73	- 0,43
Вісфатин	0,48	-	- 0,32	-	- 0,73	-	0,84
IL-17	0,51	-	- 0,58	0,29	- 0,43	0,84	-

Взаємозв'язок між рівнями цитокінів у щурів  
з хронічною нирковою недостатністю та глюкокортикоїдним впливом

Цитокіни	RANKL	OPG	IL-1RA	TGF- $\beta$ 1	Адипо-нектин	Вісфатин	IL-17
RANKL	-	-	- 0,52	0,61	- 0,39	0,55	0,54
OPG	-	-	-	-	-	- 0,28	0,64
IL-1RA	- 0,52	-	-	- 0,29	-	- 0,31	-
TGF- $\beta$ 1	0,61	-	- 0,29	-	-	0,43	0,46
Адипо-нектин	- 0,39	-	-	-	-	- 0,37	- 0,43
Вісфатин	0,55	- 0,28	- 0,31	0,43	- 0,37	-	-
IL-17	0,54	0,64	-	0,46	- 0,43	-	-

Таблиця 3

Взаємозв'язок між рівнями цитокінів у щурів  
з іммобілізаційним стресом, поєднаним із запаленням

Цитокіни	RANKL	OPG	IL-1RA	TGF- $\beta$ 1	Адипо-нектин	Вісфатин	IL-17
RANKL	-	-	-	-	-	-	0,29
OPG	-	-	- 0,50	0,55	- 0,36	-	0,52
IL-1RA	-	- 0,50	-	- 0,30	-	0,33	-
TGF- $\beta$ 1	-	0,55	- 0,30	-	-	- 0,30	-
Адипо-нектин	-	- 0,36	-	-	-	-	- 0,30
Вісфатин	-	-	0,33	- 0,30	-	-	0,58
IL-17	0,29	0,52	-	-	- 0,30	0,58	-

Для вирішення завдань дослідження недостатньо розглядати лише зв'язки між окремими цитокінами, важливо узагальнити всі отримані дані та виявити ієрархію їх взаємозв'язків. За отриманими нами даними та узагальненням даних літератури, загальні механізми регуляції процесів ремоделювання СТ системою міжклітинних медіаторів можна надати у вигляді схеми, яка поєднує процеси ремоделювання СТ, енергетичного обміну, елементи нервової регуляції та імунної системи (рис. 2). Ключовими ланками або перемикачами цієї системи є міжклітинні медіатори.



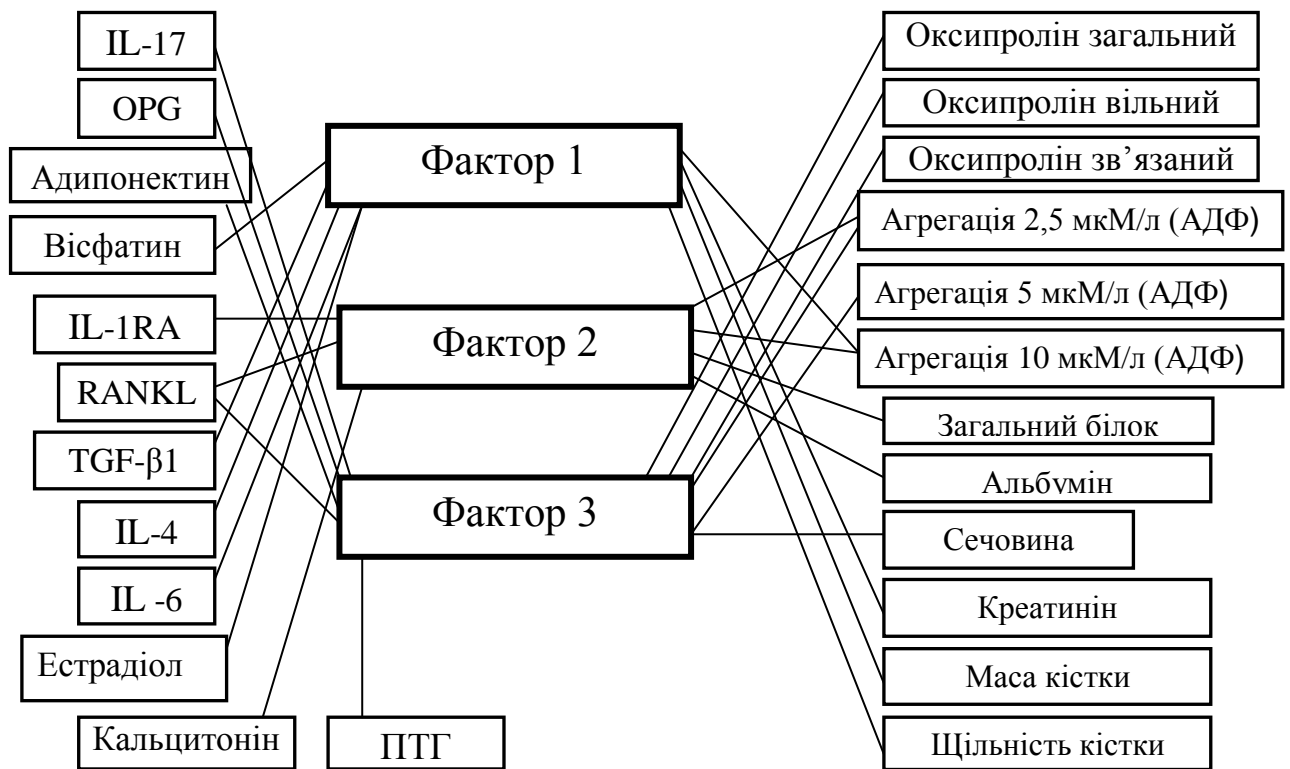


Рисунок 3. Профілі міжклітинних медіаторів, що характеризують фактори, які змінюють характер ремоделювання СТ

Таким чином, встановлено три основних групи показників, які відповідають визначенню «Факторам», і відображають цитокінові механізми участі та стан ФССТ при розвитку патологічного процесу.

Група 1 – включає рівні вісфатину, IL-4, IL-6, TGF- $\beta$ 1, масу та щільність кістки, параметри агрегації тромбоцитів при концентрації індуктора 10 мкмоль/л.

Група 2 – вбирає рівні IL-1RA, RANKL, кальцитоніну, а також параметри агрегації тромбоцитів при концентраціях індуктора 2,5 та 10 мкмоль/л.

Група 3 – складається з рівнів IL-17, OPG, RANKL, адипонектину, ПТГ, усіх фракцій ОП та параметрів агрегації тромбоцитів при концентраціях індуктора 2,5 та 5 мкмоль/л.

Характеризувати ці групи можна так:

Група 1 – відображає залучення до патологічного процесу системи СТ в цілому, яке виявляється при значних обсягах ураження і значній тривалості процесу, а також може бути одним з факторів хронізації і ризику рецидивування. Цитокіни, що входять до цієї групи саме ті, що при пошкодженні і запаленні вивільнюються та утворюються у вогнищі та периферичній крові у числі медіаторів запалення, які, в залежності від інтенсивності і розповсюдженості процесу, залучають різні органи і системи – систему крові, імунну, нервову, ендокринну тощо, тобто посилюють місцеві і викликають загальні реакції організму при запаленні, останні ще називаються синдромом системної запальної відповіді (SIRS).

Той факт, що до цієї групи належать параметри агрегації тромбоцитів тільки при найвищій концентрації індуктора (10 мкмоль/л), свідчить про те, що механізми регулювання з боку тромбоцитарної ланки гемостазу також значною мірою включені до цих процесів. При більш низьких концентраціях індуктора система вже не в змозі реагувати, що також збігається з припущенням про залученість цієї ланки до системних проявів запалення. Той факт, що до групи 1 увійшли параметри наслідків порушення ремоделювання кістки (маса та щільність) свідчить, що дана група відображає саме патологічні механізми системного рівня, які охоплюють ФССТ в цілому, незалежно від того де процес розпочався. Це підтверджується тим, що до даної групи не увійшли показники локальних механізмів регулювання саме кісткової тканини за шляхом RANK-RANKL-OPG. Тобто дана група відображає зміни щільності та маси кісток, що відбуваються саме внаслідок розгортання системних процесів, а не локальних механізмів регуляції (шлях RANK-RANKL-OPG). Цей факт можна також трактувати як зрив адаптації на локальних (тканиннспецифічних) рівнях, які вже не мають вирішального значення для процесів ремоделювання СТ, зокрема кісткової тканини.

Таким чином, група 1 відображає пошкодження і запалення, що розпочавшись з локального пошкодження СТ, розповсюджується на систему СТ в цілому, коли реакція ФССТ поряд з реакціями інших органів та систем при запаленні є одним з важливих компонентів SIRS. В залежності від реактивності організму і властивостей пошкоджуючого агента та, відповідно, перебігу процесу, ступінь залученості системи СТ є одним з провідних факторів хронізації патологічного процесу і ризику рецидивування.

Група 2 – компонент, що компенсує запалення та розпад структур СТ. До неї увійшов IL-1RA – цитокін, що збалансовує дію прозапальних цитокінів вже на початкових стадіях запального процесу. Вхідження до цієї групи також параметрів агрегації тромбоцитів при найменшій концентрації індуктора (2,5 мкмоль/л) свідчить про те, що він відображає достатність реактивності (фізіологічних резервів) системи регулювання СТ з боку системи гемостазу, яка є адекватною і при високих концентраціях індуктора. Вхідження до цієї групи параметрів регуляторного шляху RANK-RANKL-OPG свідчить про відображення цією групою активності локальних механізмів регуляції, а відсутність параметрів активації обміну колагену (усіх фракцій ОП) говорить про те, що ця група відображає достатність фізіологічних резервів ФССТ для компенсації патологічних змін, викликаних пошкодженням. При цьому відбувається фізіологічне ремоделювання СТ, що створює умови для природного перебігу репаративної регенерації, відновлення функції пошкодженої тканини і, отже, сприятливого результату патологічного процесу. Показники групи 2 є найбільш значимими критеріями для оцінки зниження ризику розвитку ускладнень у ході моніторингу захворювань. Таким чином, параметри, що входять до групи 2, відповідальні за компенсаторні механізми, що діють на рівні ФССТ при достатньому рівні фізіологічних резервів, при якому пошкодження локалізоване, а на рівні ФССТ – компенсоване.

Група 3 – відображає активацію обмінних процесів на рівні ФССТ, зі зміщенням у бік превалювання синтезу над розпадом. Ця група поєднує рівні IL-17,

OPG та RANKL. IL-17 – це багатofункціональний цитокін, що регулює розвиток та процеси переходу запального процесу до наступних стадій. Він є посередником активації синтезу у структурах СТ та також може безпосередньо активувати фібробласти. До цієї групи також входять параметри агрегації тромбоцитів при концентраціях індуктора 2,5 та 5 мкмоль/л, що відображає активність тромбоцитарної ланки регуляції СТ та задіяність її регуляторних факторів (факторів росту фібробластів та ін.). Вхідження до цієї групи параметрів обміну колагену (усіх фракцій ОП) підтверджує, що вона дійсно відображає дію механізмів активації обміну колагену, а вхідження зв'язаного ОП – превалювання процесів синтезу. Вхідження адипонектину та ПТГ також свідчить про активність різних шляхів активації обміну СТ на системному та локальних рівнях. Показники цієї групи найбільш інформативні для оцінки залученості ФССТ у патологічний процес на ранніх стадіях його розвитку, включаючи донозологічні стани.

Таким чином, ця група віддзеркалює активацію процесів обміну в ФССТ, які можуть бути як компенсованими, так і декомпенсованими, і відображає процес початку виснаження адаптаційних механізмів на шляхах регулювання на рівні міжклітинних взаємодій за допомогою цитокінів, або на гормональному шляху та на шляху регулювання тромбоцитарної ланки системи гемостазу. Група 3 характеризує стан незадовільної адаптації, на якому функціональні можливості СТ знижені. Гомеостаз зберігається завдяки значному напруженню регуляторних систем або завдяки включенню компенсаторних механізмів.

Для обґрунтування доцільності вивчення стану ФССТ у клінічній практиці, ми провели дослідження ефективності даного підходу для діагностики і моніторингу захворювань, а також діагностики донозологічних станів і оцінки популяційного здоров'я.

В якості модельних груп, що відбивають патологію СТ, ми використовували групи хворих з хронічними захворюваннями нирок. При вивченні вмісту загального ОП у добовій сечі хворих на ХП встановлено, що його рівень достовірно підвищувався як в групі з ХНН, так і без ХНН (у 2,3 і 1,5 рази відповідно) ( $p < 0,001$ ). Тобто, хоча підвищення екскреції ОП спостерігалось в обох групах, у пацієнтів з ХНН рівень ОП був значно вище, ніж у хворих без неї. Встановлено, що вміст ГАГ у сечі хворих обох груп достовірно підвищувався, перевищуючи норму більш ніж у 2 рази ( $p < 0,001$ ). Більшість хворих без ХНН (55%) мали значення ГАГ в діапазоні 5-10 мг/добу, 19% - в діапазоні 10-15 мг/добу ( $4,09 \pm 0,2$  мг/добу в контролі). Різке підвищення екскреції ГАГ з сечею (більше 20 мг/добу) спостерігалось у 5% хворих на ХП без ХНН. Різке підвищення екскреції ГАГ з сечею на ранніх стадіях захворювання може бути зумовлено як підвищенням їх синтезу, так і прискоренням розпаду макромолекулярних комплексів, що містять ГАГ. Збільшення концентрації ГАГ у сечі пов'язують з біосинтетичними, а також з деструктивними процесами в СТ (Пауль Г.О., 2007).

При вивченні рівня оксипролінурії у хворих на ХХН різного етіологічного походження встановлено, що рівні загального і вільного ОП були достовірно підвищені у хворих всіх груп порівняно з контролем ( $p < 0,05$ ). Найвищими їх рівні були у хворих 3 групи (III стадія ХХН) (рівні загального і вільного ОП

перевищували рівень в контрольній групі в 1,5 і 2,8 рази відповідно). Підвищення рівня вільної фракції ОП є наслідком збільшення швидкості розпаду колагену (Сафина А.И., 2005). Зазначені результати свідчать про те, що у пацієнтів з ХХН спостерігається надмірний рівень деградації колагенових структур, найбільш виражений у хворих з III стадією ХХН. Рівні зв'язаної фракції ОП, які відображають стан колагенуутворення та фібрилогенезу, були достовірно підвищені порівняно з контролем у хворих 1 та 3 груп. Можна зробити висновок, що нефросклеротичні ураження у хворих на ХХН супроводжуються як підвищенням швидкості розпаду колагену, так і зростанням фібрилогенезу та інтенсифікацією колагенуутворення.

Встановлено, що у хворих на ХХН за наявності та відсутності артеріальної гіпертензії мають місце значні зміни показників обміну колагену. Показники всіх фракцій ОП достовірно перевищували нормальні ( $p < 0,05$ ). Звертає на себе увагу, що рівень вільного ОП у хворих на ХХН з наявністю артеріальної гіпертензії був достовірно вищим за такий у хворих без артеріальної гіпертензії. Тобто у хворих з артеріальною гіпертензією спостерігається порушення нормального співвідношення фракцій ОП за рахунок збільшення вільної фракції, що ймовірно свідчить про переважання деструктивних процесів у колагеновмісних структурах СТ і порушення збалансованості процесів синтезу та розпаду СТ в нирках.

Виходячи з того, що рівень оксипролінурії відноситься до групи «Фактору 3» можна вважати, що саме активація обмінних процесів на рівні ФССТ, є основним фактором ризику прогресування нефросклерозу. Способи корекції, які максимально уповільнять прогресування склеротичних змін і зможуть віддалити час появи ХНН, треба шукати в області їх нормалізації. Оскільки ці показники не входять до групи «Фактору 2» (фактор компенсації), то їх нормалізація може бути досить надійним критерієм повернення патологічного процесу до стадії компенсації.

Таким чином, ми вивчили зміни обміну СТ на прикладі хворих з захворюваннями нирок, коли в процес залучений відносно невеликий за розміром орган. В якості моделі, що відбиває залучення в патологічний процес великих мас СТ, ми обрали групу хворих з ренальною остеодистрофією, що розвинулася на тлі ХНН. Встановлено, що по мірі прогресування ХНН гіперекскреція ОП з сечею зростала, збільшувалась частка хворих з високим (100-120 мг/добу) рівнем оксипролінурії (від 0% у нормі до 7%, 30%, 53% у 1, 2, 3 групах відповідно), що відображає прогресуюче порушення балансу білкових компонентів СТ.

Прикладом хронічного порушення регуляторної рівноваги СТ можна вважати ДСТ, яка проявляється як вісцеральними порушеннями, так і скелетопатіями, пов'язаними з генетично детермінованою модифікацією СТ. Оскільки в цьому випадку неможливо виділити в якості провідного механізму, що відноситься тільки до однієї з груп «Факторів», у дослідження включали показники, які належать до всіх трьох груп «Факторів», що відображають стан ФССТ. Встановлено, що у дітей з кардіопатією та остеопенією на тлі недиференційованої ДСТ спостерігалось порушення в системі RANK-RANKL-OPG, адипокінового обміну і зниження продукції ІЛ-17, що є прямим індуктором фібробластів. Це може свідчити про наявність у цих хворих патологічної деактивації процесів біосинтезу СТ і може бути пов'язано з особливостями механізмів порушення її ремоделювання, що зумовлено

спадковим або набутиим їх характером. Встановлене збільшення вмісту RANKL свідчить про посилення кісткової резорбції, а підвищення при цьому рівня OPG може розглядатися як компенсаторна відповідь. Рівні IL-1RA, IL-17, адипонектину та вісфатину достовірно знижувалися ( $p < 0,05$ ), змін в експресії TGF- $\beta$ 1 виявлено не було. При цьому майже між усіма показниками цитокинового обміну виявлені статистично значущі зв'язки: позитивна кореляція відзначалася між рівнями вісфатину та OPG ( $r = 0,58$ ), OPG та TGF- $\beta$ 1 ( $r = 0,38$ ), TGF- $\beta$ 1 та IL-1RA ( $r = 0,39$ ), TGF- $\beta$ 1 та адипонектину ( $r = 0,57$ ), адипонектину та OPG ( $r = 0,36$ ). Негативна кореляція у цій групі спостерігалася між рівнями RANKL та вісфатину ( $r = -0,47$ ), RANKL та IL-17 ( $r = -0,39$ ), IL-1RA та IL-17 ( $r = -0,55$ ), TGF $\beta$  та IL-17 ( $r = -0,57$ ).

У хворих з захворюваннями шлунка різного етіологічного походження рівні вільного, пептиднозв'язаного ОП і PEA в сироватці крові підвищувались при збільшенні тяжкості патологічного процесу в шлунку, наростаючи від 1 до 4 групи. Рівень вільного ОП збільшувався у всіх досліджених групах, але достовірні відмінності порівняно з контролем спостерігалися лише у групах 3 і 4 (37% і 85% відповідно) ( $p < 0,001$ ). У групах 2, 3, 4 рівень пептиднозв'язаного ОП зростав у 2,7, 3,3 і 4,9 рази відповідно ( $p < 0,001$ ). Рівень білковозв'язаного ОП достовірно підвищувався у групах 1 і 2 порівняно з контролем – на 28 % і 14 % відповідно ( $p < 0,001$ ). При цьому спостерігалася наступна тенденція: зі збільшенням тяжкості патологічного процесу в шлунку вміст білковозв'язаного ОП зменшувався від підвищених значень у групі 1 до практично нормальних в групах 3 і 4. Вибір показників з групи «Фактору 3» обґрунтований тим, що пошкодження СТ і залучення в патологічний процес обумовлено поширеністю та тривалістю основного патологічного процесу. Достовірні відмінності вмісту PEA спостерігалися в групах 2, 3 і 4, де він був вищим у 9, 9,5 і 25 разів відповідно ( $p < 0,001$ ).

Виявлені зміни свідчать про те, що при збільшенні тяжкості патологічного процесу (групи 3 і 4) спостерігається порушення рівноваги між синтезом і розпадом колагену. На користь цього припущення свідчить також виявлена нами кореляція між рівнем PEA і рівнями фракцій ОП. Ці показники мали позитивну кореляцію з тяжкістю процесу, яка зростає від групи 1 до групи 4. Причому статистично значущий зв'язок спостерігався між маркерами розпаду колагену (рівнями вільного і пептиднозв'язаного ОП) і PEA ( $p < 0,05$ ). Як відомо, запалення завжди розпочинається з території СТ. Наші дані показують, що при певній розповсюдженості і тривалості захворювання виявляється і залучення системи СТ в цілому як компонента SIRS, а ступінь її залучення дійсно може бути одним з факторів хронізації та прогресування патологічного процесу.

Відомо, що репаративна регенерація при ульцерогенезі є стереотипним процесом, що відображає репаративну функцію СТ. У підлітків з ДВ рівні прозапальних цитокинів IL-1 $\beta$  та IL-6 в фазу загострення захворювання були достовірно вищими за такі в контрольній групі (перевищували норму в 1,4 - 2 рази), а концентрація IL-4 зросла в 5,6 рази. Рівень TNF- $\alpha$  був достовірно знижений, найбільш значно у дівчат (у юнаків в 1,4 рази, у дівчат – в 1,9 рази). Оскільки TNF- $\alpha$  бере участь у регуляції ремоделювання СТ, активуючи проліферацію фібробластів (Moeller A., 2009), та стимулює утворення і ріст грануляційної тканини



(MacDonald T.T., 2006), можна припустити, що у хворих з ДВ активність фібрило- і колагеногенезу знижена. Тому зниження рівня TNF- $\alpha$  у підлітків з ДВ може розцінюватися як фактор, що призводить до неефективної репарації та сприяє хронізації та прогресуванню патологічного процесу. Є також дані про роль IL-6 та IL-1 $\beta$  у формуванні грануляційної тканини і стимуляції пулу міофібробластів (Martin G.R., 2006). Ймовірно, підвищений рівень даних цитокінів спрямований на посилення синтезу колагену фібробластами і має адаптаційно-компенсаторний характер, спрямований на активну стимуляцію колагеноутворення в умовах зниженого метаболізму колагенвмісних структур.

У фазу ремісії у всіх підлітків з ДВ зберігався дефіцит TNF- $\alpha$ , а у юнаків залишались підвищеними рівні IL-1 $\beta$  та IL-6, рівень IL-4 навіть підвищувався порівняно з фазою загострення. IL-4 служить кофактором проліферації В-лімфоцитів, що покояться, індукує в цих клітинах синтез імуноглобулінів, підтримує життєздатність і ріст інтактних Т-клітин, підвищує активність цитотоксичних Т-лімфоцитів (Van Linthout S., 2014). Можна припустити, що тривала інтенсивна стимуляція клітин, що продукують антитіла, призводить до гіперактивації імунної системи з подальшою декомпенсацією і, відповідно, до зниження ефективності відповіді на ушкодження. У зв'язку з цим тривале збільшення продукції IL-4, ймовірно, можна розглядати як фактор, що сприяє хронізації захворювання. Вхідження зазначених показників (IL-4 та IL-6) до групи «Фактору 1», яка відображає залучення до патологічного процесу ФССТ в цілому при значній тривалості процесу, дозволяє розглядати їх зміни як один з факторів хронізації і запропонувати їх визначення для оцінки ризику рецидивування.

Таким чином, виявлені зміни показників обміну СТ та міжклітинних медіаторів при розвитку хронічних та гострих захворювань різної етіології можуть свідчити про порушення загальної схеми регуляції на рівні ФССТ. Ця система включає ряд елементів, при цьому окремі ключові ланки цього механізму, які визначають напрями змін відповідних параметрів, відіграють роль своєрідних тригерів. Встановлено, що багатофакторний процес патогенезу порушень стану СТ пов'язаний з вичерпанням резервів адаптації. Комбінація ушкоджуючих факторів сприяє виходу процесу за межі фізіологічної адаптації та не дозволяє системі відновлюватися. Визначені профілі міжклітинних медіаторів у обстежених хворих свідчать про зміни резервів адаптації організму, що має відобразитися на подальшій динаміці метаболічних процесів СТ.

При вивченні закономірностей метаболізму СТ у практично здорових осіб в залежності від екологічних умов з метою обґрунтування доцільності дослідження функціонального стану СТ для діагностики донозологічних станів та оцінки здоров'я, в тому числі популяційного, встановлено, що рівень антитіл до атипових форм колагену достовірно підвищувався у обстежених 2-ї групи («брудний» район) порівняно з 1 групою («чистий» район) ( $p < 0,05$ ). Поява атипових мінорних форм колагену у осіб, які проживають в районі з підвищеним екологічним навантаженням, може мати особливе значення. Аномалія структури колагену може порушувати організацію надмолекулярних структур та взаємодію колагену з іншими

компонентами СТ. Такого роду порушення часто є первинною основою розвитку патологічних процесів різної етіології.

Рівні ОП і ГАГ у сечі при порівнянні 1 і 2 груп достовірно не відрізнялися, однак ці показники мали тенденцію до збільшення у обстежених з «брудного» району. При аналізі характеру розподілу даних за розробленою нами методикою (Павлов С.Б., 2014), встановлено, що криві суттєво відрізняються. Таким чином, у обстежених 2 групи спостерігалися зміни показників, що характеризують обмінні процеси в СТ. Ймовірно, ці зміни можуть бути розцінені як напруга механізмів адаптації та зниження адаптаційного резерву, що може свідчити про формування предпатологічного стану, обумовленого тривалим впливом екологічного фактора. Можна припустити, що показники, які належать до групи «Фактору 3» (насамперед вміст ОП) та характеризують активацію обміну СТ і ступінь залучення ФССТ, будуть інформативними в популяційних дослідженнях. Вони відображають стан обміну СТ незалежно від конкретної нозології, тобто можуть бути маркерами впливу несприятливих екологічних чинників різної природи, які запускають в організмі людини різні механізми формування патологічних процесів.

Вплив на організм людини шкідливих факторів надзвичайно різноманітний. Однак викликані ними пошкодження ведуть до запуску однотипних механізмів захисту на базових рівнях організації. Різновид шкідливого впливу не є визначальним в порушенні гомеостазу, і дія його реалізується через загальні механізми, одним з визначальних моментів у розвитку яких є реакція СТ, яка бере участь у формуванні практично всіх патологічних процесів на всіх етапах їх розвитку.

Хоча патологічні процеси різної етіології мають свої особливості на рівні організму, на базових рівнях біологічної організації спостерігаються однотипні відповіді на дію пошкоджуючих факторів різної природи. Пошкодження, спричинені інфекційними агентами, травмами, ті, що стали наслідком відповіді на стрес або вплив інших шкідливих факторів, так чи інакше ведуть до взаємообумовлених змін в обміні СТ. Таким чином, порушення метаболізму СТ виявляються пов'язаними з дією будь-яких пошкоджуючих факторів і патологічними процесами в будь-яких органах і тканинах організму.

Отже, молекулярні маркери порушення обміну СТ можуть виявитися унікальними молекулярними індикаторами патологічних процесів різної природи та ризику первинних пошкоджень, які можна виявляти на основі кількісної оцінки функціонального стану СТ.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та сучасне вирішення актуальної проблеми в галузі патологічної фізіології, що полягає у встановленні взаємовідношень цитокінів та інших молекулярних факторів у механізмі участі фізіологічної системи сполучної тканини у розвитку патологічних процесів при ураженнях паренхіматозних органів та кісткової тканини.

1. Встановлено, що при експериментальному моделюванні патології нирок відбувається порушення механізмів регуляції сполучної тканини, які здійснюються цитокінами, на рівні фізіологічної системи сполучної тканини. Відбувається збільшення рівнів адипокінів (адипонектину в – 1,2 рази, вісфатину в – 2 рази), спостерігається взаємозв'язок між про- та протизапальними цитокінами (IL-17 та IL-1RA ( $r = -0,58$ )). Ці зміни захоплюють найбільшу за масою сполучної тканини – кісткову тканину. При цьому активується регуляторна ланка кісткової тканини цитокінами за шляхом RANK-RANKL-OPG, має місце позитивна кореляція між RANKL та профібротичним TGF- $\beta$ 1 ( $r = 0,61$ ), TGF- $\beta$ 1 та адипонектином ( $r = 0,47$ ).

2. Моделювання патології органів панкреатодуоденальної зони та фіброзу печінки призводить до розвитку деструктивно-дистрофічних змін, найбільш виражених у печінці, які супроводжуються підвищенням екскреції оксипроліну з сечею за рахунок зв'язаної фракції (у 2,3 рази). Гостра хірургічна травма призводить до структурних та функціональних порушень у печінці та підшлунковій залозі, які зберігаються значний (4 місяці) проміжок часу.

3. Порушення механізмів репаративної регенерації і вихід патологічного процесу на системний рівень визначається розладом взаємодії клітин сполучної тканини з тромбоцитами. Механізм впливу реалізується через систему цитокінів, які мають тісні кореляційні зв'язки з функціональною активністю тромбоцитарної ланки гемостазу (негативна кореляція між рівнем IL-4 і ступенем ( $r = -0,63$ ) та швидкістю агрегації ( $r = -0,56$ ), рівнем IL-6 і часом досягнення максимального ступеня агрегації ( $r = -0,79$ )). Встановлено, що при моделюванні порушень стану кісткової тканини, хронічної патології органів панкреатодуоденальної зони та фіброзу печінки механізми гемостазу впливають на активацію проліферативних процесів у сполучній тканині та проявляються зниженням функціональної активності тромбоцитів (зниження ступеня агрегації в 1,8 рази, часу досягнення максимального ступеня агрегації в 3,6 рази).

4. У хворих на гідронефроз встановлена активація регуляторного шляху RANK-RANKL-OPG, що свідчить про залучення механізмів регулювання на рівні фізіологічної системи сполучної тканини, у тому числі в кістковій тканині. Основою цього процесу є дисбаланс у системі цитокінів – IL-1RA, IL-17 та вісфатину, а також дисбаланс (негативна кореляція) між рівнями TGF- $\beta$ 1 та адипонектину ( $r = -0,29$ ).

5. У хворих з обструктивною патологією панкреатодуоденальної зони розвиток і тяжкість післяопераційних ускладнень залежать від ступеня вираженості вихідного дисбалансу цитокінового профілю, в тому числі зниження рівня протизапального захисту. Розвиток обструкції на тлі хронічних захворювань цієї області супроводжувався появою в крові антитіл до атипівих форм колагену, що може вести до порушення репаративної регенерації та розвитку аутоімунних ушкоджень.

6. На основі аналізу кореляційних зв'язків та метааналізу всіх отриманих даних, було виявлено три основні групи показників, що віддзеркалюють стереотипні механізми регуляції фізіологічної системи сполучної тканини.

Група 1 відповідає механізмам, які діють на рівні фізіологічної системи сполучної тканини в цілому. Зрив цих адаптаційних механізмів веде до хронізації патологічного процесу та підвищення ризику ускладнень та рецидивів. До неї

належать рівні вісфатину, ІЛ-4, ІЛ-6, TGF- $\beta$ 1, маса та щільність кістки, параметри агрегації тромбоцитів при концентрації індуктора (АДФ) 10 мкмоль/л, які є основними молекулярними посередниками зриву природного перебігу репаративної регенерації.

Група 2 відповідальна за компенсаторні механізми, що діють на рівні фізіологічної системи сполучної тканини при достатньому рівні фізіологічних резервів, при якому пошкодження локалізоване, а на системному рівні – компенсоване. До неї входять: рівні ІЛ-1, рецепторного антагоніста ІЛ-1 (ІЛ-1RA), RANKL, кальцитоніну та параметри агрегації тромбоцитів при концентраціях індуктора 2,5 та 10 мкмоль/л. Показники групи 2 є найбільш значимими критеріями для оцінки зниження ризику розвитку ускладнень у ході моніторингу захворювань.

Група 3 відповідає різкій активації обмінних процесів на рівні фізіологічної системи сполучної тканини, при яких задіяна більшість шляхів регулювання, зі зміщенням у бік превалювання синтезу над розпадом. Вона поєднує рівні ІЛ-17, OPG, RANKL, адипонектину, паратиреоїдного гормону, усіх фракцій оксипроліну та параметрів агрегації тромбоцитів при концентраціях індуктора 2,5 та 5 мкмоль/л. Показники цієї групи найбільш інформативні для оцінки залученості фізіологічної системи сполучної тканини в патологічний процес на ранніх стадіях його розвитку, включаючи донозологічні стани.

7. При значних обсягах ураження і тривалості захворювання виявляється залучення в розвиток патологічного процесу фізіологічної системи сполучної тканини в цілому, тобто її реакція поряд з реакціями інших органів та систем при запаленні є одним з важливих компонентів синдрому системної запальної відповіді. В залежності від реактивності організму і особливостей пошкодження змінюється перебіг процесу та ступінь залучення системи сполучної тканини, що є важливим фактором хронізації патологічного процесу і ризику рецидивування.

8. В рамках запропонованого напрямку доведено значення ступеня залучення сполучної тканини та діагностична цінність показників обміну сполучної тканини (оксипроліну та глікозаміногліканів) щодо ранньої діагностики нефросклерозу у хворих на хронічний пієлонефрит, ренальної остеодистрофії у хворих з хронічною нирковою недостатністю, патологічних процесів різної інтенсивності в шлунку, ролі міжклітинних медіаторів у механізмі репаративної регенерації у підлітків з дуоденальною виразкою, у дітей з кардіопатією та остеопенією на тлі недиференційованої дисплазії сполучної тканини. Доведена можливість використання оксипроліну, глікозаміногліканів та антитіл до атипичних форм колагену як молекулярних маркерів фізіологічної системи сполучної тканини для діагностики донозологічних станів та оцінки популяційного здоров'я.

## **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Результати проведених фундаментальних досліджень доцільно використовувати як вихідні для подальших наукових досліджень з тактики діагностики і моніторингу фіброзно-склеротичних змін паренхіматозних органів (нирки, печінка, підшлункова залоза) на ранніх стадіях, до розвитку клінічних

проявів їх функціональної недостатності. Для практичного використання може бути рекомендовано визначення добової оксипролінурії. Метод неінвазивний і поєднує достатню інформативність з доступністю.

2. Виявлені особливості взаємозв'язку між реакцією системи сполучної тканини на пошкодження і функціональною активністю тромбоцитарної ланки гемостазу потребують урахування цих механізмів при прогнозуванні перебігу хронічних захворювань паренхіматозних органів і порушень стану кісткової тканини.

3. Особливості стану та реакції сполучної тканини на рівні міжклітинних медіаторів в умовах обструктивних захворювань органів панкреатодуоденальної зони та гідронефрозу роблять важливим включення до комплексу обстеження методів дослідження регулювання на рівні фізіологічної системи сполучної тканини. Інформативним критерієм для оцінки вираженості порушень ремоделювання сполучної тканини і визначення ризику розвитку рецидиву стриктур сечоводу є відношення рівнів TNF- $\alpha$ /IL-10 та пептиднозв'язаного і вільного оксипроліну в сироватці крові. Для оцінки ризику післяопераційних ускладнень у хворих на обструктивні захворювання органів панкреатодуоденальної зони доцільно враховувати рівні IL-1 $\beta$ , 2, 4, 6, 8, TNF- $\alpha$  та антитіл до атипових форм колагену в сироватці крові.

4. Для оцінки популяційного здоров'я в якості кількісного інтегративного показника доцільним є використання молекулярних маркерів порушення обміну сполучної тканини, а саме добової екскреції оксипроліну, глікозаміногліканів з сечею та рівня антитіл до атипових форм колагену в сироватці крові.

## СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Павлов С.Б. Содержание кортизола, паратиреоидного гормона и кальцитонина в крови больных хроническим пиелонефритом при развитии нефросклероза / С.Б. Павлов // Клини. лаб. диагностика. – 1997. – №11. – С.21–24.

2. Павлов С.Б. Суточная оксипролинурия в ранней диагностике нефросклероза при хроническом пиелонефрите / С.Б. Павлов // Клини. лаб. диагностика. – 1997. – № 8. – С. 24–34.

3. Павлов С.Б. Экскреция гликозаминогликанов с мочей у больных хроническим пиелонефритом и хроническим гломерулонефритом / С.Б. Павлов // Клиническая медицина. – 1998. – № 2. – С. 41–43.

4. Павлов С.Б. Гормональные нарушения у больных хроническим пиелонефритом с нефросклерозом и почечной недостаточностью / С.Б. Павлов // Врачебное дело. – 1998. – № 1. – С. 139–142.

5. Павлов С.Б. Значение суточной оксипролинурии для ранней диагностики нефросклероза у больных хроническим пиелонефритом / С.Б. Павлов // Клиническая лабораторная диагностика. – 1998. – № 4. – С. 23–24.

6. Павлов С.Б. Экологический риск для здоровья населения / С.Б. Павлов, Г.Б. Павлова // Довкілля та здоров'я. – 2005. – № 4 (35). – С.69–74.

7. Помилки агрегатометрії / С.Б. Павлов, Н.М. Бабенко, М.В. Кумечко, Л.В. Черних // Лабораторна діагностика. – 2010. – № 3 (53). – С. 56–58.
8. Павлов С.Б. Актуальные вопросы преаналитического этапа лабораторных исследований / С.Б. Павлов, Н.М. Бабенко, М.В. Кумечко // Лабораторна діагностика. – 2011. – № 1(55). – С. 54–56.
9. Павлов С.Б. Роль интерлейкинов 4 и 6 в механизмах развития нарушений обмена костной ткани / С.Б.Павлов // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2012. – Т. 7. – № 4. – С. 116–120.
10. Анализ погрешностей дозирования и способы их минимизации / С.Б. Павлов, М.В. Кумечко, Л.В. Черных, Н.М. Бабенко // Клиническая лабораторная диагностика. – 2013. – № 2. – С. 44–47.
11. Особенности использования контрольных материалов в системе управления качеством лабораторных исследований / С.Б. Павлов, Н.М. Бабенко, М.В. Кумечко, Л.В. Черных // Лабораторная диагностика. – 2013. – № 1(63). – С. 48–51.
12. Павлов С.Б. Участие паратиреоидного гормона и кальцитонина в регуляции метаболизма костной ткани при моделировании его нарушений / С.Б. Павлов // Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – Вип. 2(100). – С. 185–189.
13. Павлов С.Б. Роль обменных процессов соединительной ткани в развитии патологических процессов различной степени тяжести в ободочной кишке / С.Б. Павлов, Н.М. Бабенко, М.В. Кумечко // Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – Вип.2. – Т. 2(101). – С. 133–136.
14. Павлов С.Б. Изменения метаболизма костной ткани при моделировании почечной недостаточности / С.Б.Павлов // Перспективи медицини та біології. – 2013. – Т. V. – №. 1. – С. 91–95.
15. Интерлейкіни 4 та 6 та агрегація тромбоцитів при моделюванні порушень кісткової тканини під впливом глюкокортикоїдів / С.Б. Павлов, А.В. Гончарова, М.В. Кумечко [та ін.] // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2013. – Т. 8. – № 1. – С. 59–63.
16. Взаємозв'язки між рівнем інтерлейкінів та функціональною активністю тромбоцитів при моделюванні порушень обміну кісткової тканини / С.Б. Павлов, А.В. Гончарова, М.В. Кумечко, Т.В. Фролова // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – Вип. 3, Т. 2 (111). – С. 203–207.
17. Роль цитокинов в ремоделировании костной ткани при моделировании хронического заболевания почек / С.Б. Павлов, М.В. Кумечко, А.В. Гончарова [та ін.] // Вятский медицинский вестник. – 2014. – № 2. – С. 24–27.
18. Павлов С.Б. Использование маркеров атипичных клеток для оценки адаптационных возможностей организма / С.Б. Павлов, М.В. Кумечко, Н.М. Бабенко // Клиническая информатика и телемедицина. – 2014. – Т. 10. – Вып. 11. – С. 89–94.
19. Павлов С.Б. Участь адипокінів у регуляції кісткового ремоделювання при його порушенні дією глюкокортикоїдів / С.Б. Павлов, А.В. Гончарова, М.В. Кумечко // Проблеми остеології. – 2014. – Т. 17. – № 1. – С. 27–29.
20. Савенков В.І. Особливості метаболізму сполучної тканини у хворих при гідронефрозі / В.І. Савенков, С.Б. Павлов // Клінічна хірургія. – 2014. – № 10. – С. 51–53.

21. Савенков В.І. Зміни профілю цитокінів у хворих при гідронефрозі, яким показано оперативне втручання / В.І. Савенков, С.Б. Павлов // *Клінічна хірургія*. – 2014. – № 11. – С. 58–61.
22. Роль остеопротегерину в механізмах розвитку вторинного остеопорозу при моделюванні хронічної хвороби нирок / С.Б. Павлов, А.В. Гончарова, М.В. Кумечко, Н.М. Бабенко // *Проблеми остеології*. – 2014. – № 2 (17). – С. 27–29.
23. Павлов С.Б. Роль обменных процессов соединительной ткани в развитии патологических процессов разной интенсивности в желудке / С.Б. Павлов // *ScienceRise. Medical Science*. – 2015. – № 2/4(7). – С. 19–23.
24. Павлов С.Б. Роль остеопротегерина, RANKL и интерлейкина-17 в механизмах нарушения костного метаболизма / С.Б. Павлов, Н.М. Бабенко, М.В. Кумечко // *Актуальные проблемы транспортной медицины*. – 2015. – № 3. – Т. 1 (41-1). – С. 132 – 136.
25. Павлов С.Б. Зміни стану сполучної тканини і функціональної активності тромбоцитів у щурів при моделюванні патології органів панкреатодуоденальної зони / С.Б. Павлов, О.Б. Літвінова, Н.Г. Семко // *Клінічна та експериментальна патологія*. – 2015. – Т.14. – № 2. – С. 139–143.
26. Павлов С.Б. Регуляция ремоделирования кости цитокинами при иммобилизационном стрессе, сочетанном с воспалением / С.Б. Павлов, А.В. Гончарова, М.В. Кумечко // *Цитокины и воспаление*. – 2015. – Т.14. – № 2. – С. 49–53.
27. Експериментальне моделювання розвитку вторинного остеопорозу при різних видах запального процесу / О.М. Хвисьюк, С.Б. Павлов, Н.М. Бабенко [та ін.] // *Проблеми остеології*. – 2015. – Т. 18. – № 4. – С. 19 – 22.
28. Pavlov S.B. Violation of collagen metabolism in the development of renal scarring in patients with chronic pyelonephritis / S.B. Pavlov, W. Zukow // *Journal of Education, Health and Sport*. – 2016. – Vol. 6. – № 6. – P. 263–278.
29. Features cytokine profile in patients with pathological processes in obstructivnymi pancreatoduodenal area in terms of reactions of functional system for damage connective tissue / S.B. Pavlov, G.B. Pavlova, A.N. Veligotsky, W. Zukow // *Journal of Education, Health and Sport*. – 2016. – Vol. 6. – № 7. – P. 610–629.
30. Порушення регуляторних механізмів ремоделювання кісткової тканини в умовах експериментальної хронічної хвороби нирок / С.Б. Павлов, М.В. Кумечко, О.Б. Літвінова [та ін.] // *Фізіол. журн*. – 2016. – Т. 62. – № 3. – С. 54–59.
31. Pavlov S.B. Study the role of intercellular mediators in the metabolism of connective tissue in children with cardiomyopathy and osteopeny / S.B. Pavlov, G.B. Pavlova // *Journal of Education, Health and Sport*. – 2016. – Vol. 6. – № 9. – P. 902–916.
32. Pavlov S.B. Studying the role of intercellular mediators in the mechanism of formation of duodenal ulcer in adolescents / S.B. Pavlov, G.B. Pavlova, L.A. Strashok // *Journal of Education, Health and Sport*. – 2016. – Vol. 6. – № 10. – P. 625–636.
33. Pavlov S.B. Cytokine profile in patients with hydronephrosis transformation before and after surgery / S.B. Pavlov, V.I. Savenkov, G.B. Pavlova // *Journal of Education, Health and Sport*. – 2017. – Vol. 7. – № 1. – P. 300–316.

34. Mikhailov B.V. Characteristic of immune status of the population living in the territory with a quickly changing ecological conditions (International Congress of Pathophysiology) / B.V. Mikhailov, S.B. Pavlov // Pathophysiology. – 1998. – Vol. 5. – Suppl. 1. – P. 157.

35. Khvisyuk N.I. Change of a synthesised collagen isotopes spectrum in the intervertebral disk under influence of environmental chemical pollution factors (International Congress of Pathophysiology) / N.I. Khvisyuk, S.B. Pavlov // Pathophysiology. – 1998. – Vol. 5. – Suppl. 1. – P. 130.

36. Попов О.И. Анализ состояния здоровья населения в районах Харьковской области / О.И. Попов, С.Б. Павлов // Эпидемиология, экология и гигиена: Сб. матер. итог. регион. научно-практ. конф. – Вып. 5. – Харьков, 2002. – С. 154–156.

37. Сравнительная характеристика цитокинового профиля сыворотки крови у больных острым и хроническим ларингитом / Г.И. Гарюк, Е.А. Куликова, С.Б. Павлов, Л.В. Черных // Післядипломна медична освіта: досвід і перспективи: 36. матер. науково-метод. конф. присвяч. 85-річчю ХМАПО. – Харків, 2008. – С. 38–39.

38. Актуальные вопросы агрегатометрии / С.Б. Павлов, Н.М. Бабенко, М.В. Кумечко, Л.В. Черных // «Актуальні питання клінічної лабораторної діагностики»: Матер. науково-практ. конф. – Харків, 2010. – С.48–49.

39. Особенности функциональной активности тромбоцитов при экспериментальном моделировании нарушений состояния костной ткани / С.Б. Павлов, А.В. Гончарова, Т.А. Блажко [та ін.] / Остеопороз: від дитинства до старості: матеріали науково-практ. конф. з міжнародною участю, 13-14 березня 2012 р., м. Харків // Проблеми остеології. – 2012. – Т. 15. – № 1. – С. 92–93.

40. Павлов С.Б. Удосконалення системи підготовки лікарів з питань остеопорозу / С.Б. Павлов, А.В. Гончарова, Н.Г. Семко // Сучасна післядипломна освіта: досягнення, проблеми, перспективи: матеріали навч.-наукової конф., 7-8 листопада 2013 р., Харків. – 2013. – С. 132–133.

41. Особенности выбора и применения контрольных материалов в системе управления контролем качества / С.Б. Павлов, Н.М. Бабенко, М.В. Кумечко, Т.А. Хлебосолева // Сучасна післядипломна освіта: досягнення, проблеми, перспективи: матеріали навч.-наукової конф., 7-8 листопада 2013 р., Харків. – 2013. – С. 161 – 162.

42. Агрегатометрія: розуміння, проблеми, перспективи / С.Б. Павлов, Н.М. Бабенко, М.В. Кумечко, Л.В. Черних // Сучасна післядипломна освіта: досягнення, проблеми, перспективи: матеріали навч.-наукової конф., 7-8 листопада 2013 р., Харків. – 2013. – С. 203–204.

43. Роль гормональной регуляции в метаболизме костной ткани при моделировании его нарушений [Короткі повідомлення] / С.Б. Павлов, А.В. Гончарова, М.В. Кумечко [та ін.] // Проблеми остеології. – 2013. – Т. 16. – № 2. – С. 56.

44. Роль профілів міжклітинних медіаторів при порушенні ремоделювання кісткової тканини під дією глюкокортикоїдів / С.Б. Павлов, А.В. Гончарова, М.В. Кумечко [та ін.] / Вікові аспекти захворювань кістково-м'язової системи:



матеріали науково-практ. конф. з міжнародною участю, 10-11 квітня 2014 р., Харків // Проблеми остеології. – 2014. – Т. 17. – № 1. – С. 62–63.

45. Павлов С.Б., Литвинова О.Б. Особенности запуска фибротических процессов при моделировании хронической патологии соединительной ткани панкреатодуоденальной зоны / С.Б. Павлов, О.Б. Литвинова // Нові завдання сучасної медицини: матеріали III міжнародної науково-практ. конф., 22-23 квітня 2016 р., Херсон: Видавничий дім «Гельветика», 2016. – С. 69–71.

46. Павлов С.Б. Оксипролинурия как маркер склеротического процесса в почках / С.Б. Павлов / Матеріали науково-практичної конференції «XV читання ім. В.В. Підвисоцького», 26-27 травня 2016 р., Одеса 2016. – С. 268–269.

47. Активация фиброза почек и резорбции кости межклеточными медиаторами / С.Б. Павлов, Н.М.Бабенко М.В. Кумечко [и др.] / Патофізіологія і фармація: шляхи інтеграції: тези доповідей VII Національного конгресу патофізіологів України з міжнародною участю (5-7 жовтня 2016 р.). – Харків: Вид-во НФаУ, 2016. – С. 176.

Дек. патент на винахід 47450А Україна, МПК G01N 33/48. Спосіб оцінки екологічного ризику в популяції / С.Б. Павлов, Л.В. Матюша, Н.М. Бабенко, С.В. Кочкіна – № 2001096072; заявл. 04.09.2001; опубл. 15.07.2002, Бюл. № 7.

Патент на к/модель 77372 Україна, МПК G01N 33/86 (2006.01). Спосіб оцінки агрегаційної активності тромбоцитів / С.Б. Павлов, Н.М. Бабенко, М.В. Кумечко, Л.В. Черних – №u201209532; заявл. 06.08.2012; опубл. 11.02.2013, Бюл. № 3.

Патент на к/модель 91794 Україна, МПК G01N 33/48 (2006.01). Спосіб оцінки ризику розвитку остеопорозу у експериментальних тварин / С.Б. Павлов, М.В. Кумечко, А.В. Гончарова, Н.М. Бабенко – № u201402625; заявл. 17.03.2014; опубл. 10.07.2014, Бюл. № 13.

Патент на к/модель 94465 Україна, МПК A61B 17/00, A61K 31/00 (2014.01). Спосіб профілактики рубцево-склеротичних змін у післяопераційному періоді у хворих на гідронефроз / В.М. Лісовий, В.І. Савенков, С.Б. Павлов – № u201406694; заявл. 16.06.2014; опубл. 10.11.2014, Бюл. № 21.

## АНОТАЦІЯ

**Павлов С.Б. Механізми участі фізіологічної системи сполучної тканини у формуванні патологічних процесів. – Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора біологічних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія. – Сумський державний університет. – Суми, 2017.

Дисертація присвячена вирішенню актуальної проблеми встановлення ролі стереотипних реакцій сполучної тканини як фізіологічної системи в розвитку патологічного процесу. Сформульовані загальні принципи оцінки стану фізіологічної системи сполучної тканини та визначена її роль у розвитку патологічного процесу в паренхіматозних органах (нирки, печінка, підшлункова залоза) і кістковій тканині. Вперше вивчена роль регуляторного шляху RANK-RANKL-OPG при експериментальному моделюванні патології нирок, встановлена його активація та наявність взаємозв'язку з про- та протизапальними цитокінами, у тому числі позитивна кореляція між RANKL і профібротичним TGF- $\beta$ 1 ( $r = 0,61$ ).

Виявлені нові патогенетичні механізми порушення стану кісткової тканини, розвитку фіброзу печінки та підшлункової залози, пов'язані зі зниженням функціональної активності тромбоцитів. Встановлено, що механізми гемостазу впливають на активацію проліферативних процесів у сполучній тканині.

Можливість перенесення отриманих даних на організм людини уточнювалася на клінічному матеріалі. Виявлена роль стану фізіологічної системи сполучної тканини у розвитку ускладнень і рецидивів у хворих з гідронефротичною трансформацією нирок, встановлена активація регуляторного шляху RANK-RANKL-OPG у хворих на гідронефроз. Показана взаємодія різних механізмів регуляції фізіологічної системи сполучної тканини при розвитку патології органів панкреатодуоденальної зони. На основі оцінки стану фізіологічної системи сполучної тканини запропоновані методи прогнозування хірургічних ускладнень та рецидивів захворювання.

Проведений метааналіз отриманих даних, на основі якого за допомогою факторного аналізу встановлені основні групи показників (факторів), які відображають основні напрямки патологічного процесу, опосередковані реакцією фізіологічної системи сполучної тканини. Доповнені наукові дані про механізми хронізації патологічного процесу при захворюваннях нирок, показано, що зміни функціонального стану сполучної тканини можуть бути кількісно зафіксовані навіть у разі уповільненого патологічного процесу в невеликому за масою органі. Доповнені наукові дані про роль та ступінь залученості порушень регуляторної функції фізіологічної системи сполучної тканини у розвиток захворювань шлунково-кишкового тракту, в тому числі дуоденальної виразки. Показана роль і значення зниження фізіологічних резервів фізіологічної системи сполучної тканини для збільшення ризиків захворюваності в популяції. Запропоновано метод оцінки ризиків для популяційного здоров'я населення на основі аналізу фізіологічних резервів фізіологічної системи сполучної тканини.

**Ключові слова:** фізіологічна система сполучної тканини, регуляторні шляхи, цитокіни, фіброгенез, патогенетичні механізми.

## АННОТАЦІЯ

**Павлов С.Б. Механизмы участия физиологической системы соединительной ткани в формировании патологических процессов. – Рукопись.**

Диссертация на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.03.04 – патологическая физиология. – Сумской государственной университет. – Сумы, 2017.

Диссертация посвящена решению актуальной проблемы – установления роли стереотипных реакций соединительной ткани как физиологической системы в развитии патологического процесса. Изучались механизмы регуляции на уровне межклеточных медиаторов и других молекулярных факторов на моделях патологии паренхиматозных органов (почки, печень, поджелудочная железа) и костной ткани в эксперименте. Возможность переноса полученных данных на организм человека уточнялась на клиническом материале.

Установлено, что при моделировании патологии почек нарушаются механизмы регуляции соединительной ткани, которые осуществляются цитокинами, увеличиваются уровни адипокинов, активируется регуляторное звено костной ткани – путь RANK-RANKL-OPG, имеет место положительная корреляция между RANKL и висфатином ( $r = 0,48$ ), профибротическим TGF- $\beta$ 1 и адипонектином ( $r = 0,47$ ).

Моделирование патологии органов панкреатодуоденальной зоны и фиброза печени приводит к развитию деструктивно-дистрофических изменений, наиболее выраженных в печени, которые сопровождаются повышением экскреции оксипролина с мочой за счет связанной фракции.

Нарушение репаративной регенерации и выход патологического процесса на системный уровень определяется расстройством взаимодействия клеток соединительной ткани с тромбоцитами. Механизм влияния реализуется через систему цитокинов, которые имеют тесные корреляционные связи с функциональной активностью тромбоцитарного звена гемостаза. При моделировании нарушений состояния костной ткани, хронической патологии органов панкреатодуоденальной зоны и фиброза печени механизмы гемостаза влияют на активацию пролиферативных процессов в соединительной ткани, что проявляется снижением функциональной активности тромбоцитов.

В группе больных с гидронефрозом установлена активация регуляторного пути RANK-RANKL-OPG, что свидетельствует о вовлечении механизмов регулирования на уровне физиологической системы соединительной ткани. Основой этого процесса является дисбаланс в системе цитокинов – IL-1RA, IL-17 и висфатина, а также дисбаланс (отрицательная корреляция) между уровнями TGF- $\beta$ 1 и адипонектина ( $r = -0,29$ ).

У больных с обструктивной патологией панкреатодуоденальной зоны развитие и тяжесть послеоперационных осложнений зависят от степени выраженности исходного дисбаланса цитокинового профиля, в том числе снижения уровня противовоспалительной защиты. Развитие обструкции на фоне хронических заболеваний этой области сопровождалось появлением в крови антител к атипичным формам коллагена, что может вести к нарушению репаративной регенерации и развитию аутоиммунных повреждений.

На основе анализа корреляционных связей и метаанализа данных определены три группы показателей, отражающих стереотипные механизмы регуляции физиологической системы соединительной ткани. Группа 1 – соответствует механизмам, которые действуют на уровне физиологической системы соединительной ткани в целом. Срыв этих адаптационных механизмов ведет к хронизации патологического процесса и повышению риска развития осложнений и рецидивов. К ней относятся уровни висфатина, IL-4, IL-6, TGF- $\beta$ 1, масса и плотность кости, параметры агрегации тромбоцитов при концентрации индуктора 10 мкмоль/л, которые являются основными молекулярными посредниками срыва естественного течения репаративной регенерации.

Группа 2 – соответствует компенсаторным механизмам, действующим на уровне физиологической системы соединительной ткани при достаточном уровне физиологических резервов, при котором повреждение локализовано, а на системном

уровне – компенсировано. В нее входят: уровни IL-1, IL-1RA, RANKL, кальцитонина и параметры агрегации тромбоцитов при концентрациях индуктора 2,5 и 10 мкмоль/л. Показатели группы 2 являются наиболее значимыми критериями для оценки снижения риска развития осложнений в ходе мониторинга заболеваний.

Группа 3 – соответствует резкой активации обменных процессов на уровне физиологической системы соединительной ткани, при которых задействовано большинство путей регулирования, со смещением в сторону преобладания синтеза над распадом. Группа 3 объединяет уровни IL-17, OPG, RANKL, адипонектина, паратиреоидного гормона, всех фракций оксипролина и параметров агрегации тромбоцитов при концентрациях индуктора 2,5 и 5 мкмоль/л. Показатели этой группы наиболее информативны для оценки вовлеченности физиологической системы соединительной ткани в патологический процесс на ранних стадиях его развития, включая донозологические состояния.

При значительных объемах повреждения и длительности заболевания выявляется вовлечение в развитие патологического процесса физиологической системы соединительной ткани в целом, то есть ее реакция наряду с реакциями других органов и систем при воспалении является одним из важных компонентов синдрома системного воспалительного ответа (SIRS). В зависимости от реактивности организма и особенностей повреждения изменяется ход процесса и степень вовлечения системы соединительной ткани, что является важным фактором хронизации и риска рецидивирования.

Доказано значение степени вовлечения соединительной ткани и диагностическая ценность показателей её обмена (оксипролина и гликозаминогликанов) для ранней диагностики нефросклероза у больных хроническим пиелонефритом, ренальной остеодистрофии у больных с хронической почечной недостаточностью, патологических процессов разной интенсивности в желудке; роль межклеточных медиаторов в механизме репаративной регенерации у подростков с дуоденальной язвой, у детей с кардиопатией и остеопенией на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Доказана возможность использования оксипролина, гликозаминогликанов и антител к атипичным формам коллагена в качестве молекулярных маркеров для диагностики донозологических состояний и оценки популяционного здоровья.

Ключевые слова: физиологическая система соединительной ткани, регуляторные пути, цитокины, фиброгенез, патогенетические механизмы.

## ANNOTATION

**Pavlov S.B. Participation mechanisms of the physiological system of connective tissue in the formation of pathological processes. – A manuscript.**

Dissertation for the doctor of biological science degree by speciality 14.03.04 – Pathological Physiology. – Sumy State University. – Sumy, 2017.

Dissertation is devoted to solving the urgent problem of establishing the role of the stereotypical reactions of connective tissue as a physiological system in the development of the pathological processes. General principles for the assessment of the physiological system of connective tissue are formulated, and its role in the development of the

pathological processes in the parenchymatous organs (kidney, liver, pancreas) and bone is determined. We first studied the role of regulatory path RANK-RANKL-OPG in experimental modeling of renal diseases, its activation and the relationship with pro- and anti-inflammatory cytokines, including a positive correlation between RANKL and profibrogenic TGF- $\beta$ 1 ( $r = 0,61$ ). New pathogenetic mechanisms of disturbances of condition of bone tissue are identified and development of fibrosis of the liver and pancreas, associated with a decrease in the functional activity of platelets is made. It is established that the hemostasis mechanisms influence the activation of proliferative processes in the connective tissue.

Possibility of transferring the data on the person was specified on the clinical material. Role of the state of the physiological system of connective tissue in the development of complications and recurrences in patients with hydronephrotic transformation of the kidneys is detected; activation regulatory path RANK-RANKL-OPG in patients with hydronephrosis is established. Interrelation of the various mechanisms of regulation of the physiological system of connective tissue in the development of pathology of the pancreatoduodenal zones' organs is shown. Based on the assessment of the physiological system of connective tissue the methods for predicting surgical complications and recurrence of the disease are proposed.

Conducted meta-analysis of the obtained data, on the basis of which with the help of factor analysis, the main groups of indicators (factors) are established, which reflect the main directions of the pathological process, mediated reactions in physiological system of the connective tissue. Augmented scientific data on the mechanisms of chronization of the pathological process in diseases of the kidneys is supplemented; it is shown that changes of the functional state of the connective tissue can be quantitatively recorded even in the case of a sluggish pathological process in the small mass organ. Augmented scientific data on the role and degree of involvement of the regulatory function damages of the physiological system of connective tissue in the development of diseases of the gastrointestinal tract, including duodenal ulcer is supplemented. Role and significance of the decline in physiological reserves of the physiological system of connective tissue to increase the risk of morbidity in the population is shown. Method of risk assessment for population health based on the analysis of physiological reserves of the physiological system of the connective tissue is proposed.

**Key words:** physiological system of the connective tissue, the regulatory path, cytokines, fibrogenesis, pathogenetic mechanisms.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

АДФ – аденозиндифосфат  
ГАГ – глікозаміноглікани  
ГАГс – глікозаміноглікансульфати  
ДВ – дуоденальна виразка  
ДСТ – дисплазія сполучної тканини  
ОП – оксипролін  
ПДЗ – панкреатодуоденальна зона  
ПТГ – паратиреоїдний гормон  
РЕА – раково-ембріональний антиген  
СТ – сполучна тканина  
ФССТ – фізіологічна система сполучної тканини  
ХНН – хронічна ниркова недостатність  
ХП – хронічний пієлонефрит  
ХХН – хронічна хвороба нирок  
GM-CSF – granulocyte macrophage colony-stimulating factor (гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор)  
IGF – insulin-like growth factor (інсуліноподібний фактор росту)  
IL – інтерлейкін  
INF- $\gamma$  – інтерферон- $\gamma$   
M-CSF – macrophage colony-stimulating factor (макрофагальний колонієстимулюючий фактор)  
OPG – остеопротегерин  
RANK – receptor activator of nuclear factor kappa-B (рецептор-активатор ядерного фактора-kB)  
RANKL – receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (ліганд рецептора-активатора ядерного фактора-kB)  
SIRS – systemic inflammatory response syndrome (синдромом системної запальної відповіді)  
TGF – трансформуючий фактор росту  
TNF – фактор некрозу пухлини