



colloquium-journal

ISSN 2520-6990

Międzynarodowe czasopismo naukowe

**Architecture
Medical sciences
Veterinary sciences
Pedagogical sciences
Sociological sciences
Philosophical sciences**

№5(92) 2021

Część 2



ISSN 2520-6990

ISSN 2520-2480

Colloquium-journal №5 (92), 2021

Część 2

(Warszawa, Polska)

Redaktor naczelny - **Paweł Nowak**
Ewa Kowalczyk

Rada naukowa

- **Dorota Dobija** - profesor i rachunkowości i zarządzania na uniwersytecie Koźmińskiego
- **Jemielniak Dariusz** - profesor dyrektor centrum naukowo-badawczego w zakresie organizacji i miejsc pracy, kierownik katedry zarządzania Międzynarodowego w Ku.
- **Mateusz Jabłoński** - politechnika Krakowska im. Tadeusza Kościuszki.
- **Henryka Danuta Stryczewska** – profesor, dziekan wydziału elektrotechniki i informatyki Politechniki Lubelskiej.
- **Bulakh Iryna Valerievna** - profesor nadzwyczajny w katedrze projektowania środowiska architektonicznego, Kijowski narodowy Uniwersytet budownictwa i architektury.
- **Leontiev Rudolf Georgievich** - doktor nauk ekonomicznych, profesor wyższej komisji atestacyjnej, główny naukowiec federalnego centrum badawczego chabarowska, dalekowschodni oddział rosyjskiej akademii nauk
- **Serebrennikova Anna Valerievna** - doktor prawa, profesor wydziału prawa karnego i kryminologii uniwersytetu Moskiewskiego M.V. Lomonosova, Rosja
- **Skopa Vitaliy Aleksandrovich** - doktor nauk historycznych, kierownik katedry filozofii i kulturoznawstwa
- **Pogrebnaya Yana Vsevolodovna** - doktor filologii, profesor nadzwyczajny, stawropolski państwowy Instytut pedagogiczny
- **Fanil Timeryanowicz Kuzbekov** - kandydat nauk historycznych, doktor nauk filologicznych. profesor, wydział Dziennikarstwa, Bashgosuniversitet
- **Kanivets Alexander Vasilievich** - kandydat nauk technicznych, docent wydziału dyscypliny inżynierii ogólnej wydziału inżynierii i technologii państwowej akademii rolniczej w Połtawie
- **Yavorska-Vitkovska Monika** - doktor edukacji, szkoła Kuyavsky-Pomorsk w bidgoszczu, dziekan nauk o filozofii i biologii; doktor edukacji, profesor
- **Chernyak Lev Pavlovich** - doktor nauk technicznych, profesor, katedra technologii chemicznej materiałów kompozytowych narodowy uniwersytet techniczny Ukrainy „Politechnika w Kijowie”
- **Vorona-Slivinskaya Lyubov Grigoryevna** - doktor nauk ekonomicznych, profesor, St. Petersburg University of Management Technologia i ekonomia
- **Voskresenskaya Elena Vladimirovna** doktor prawa, kierownik Katedry Prawa Cywilnego i Ochrony Własności Intelktualnej w dziedzinie techniki, Politechnika im. Piotra Wielkiego w Sankt Petersburgu
- **Tengiz Magradze** - doktor filozofii w dziedzinie energetyki i elektrotechniki, Georgian Technical University, Tbilisi, Gruzja
- **Usta-Azizova Dilnoza Ahrarovna** - kandydat nauk pedagogicznych, profesor nadzwyczajny, Tashkent Pediatric Medical Institute, Uzbekistan

    



INDEX COPERNICUS
INTERNATIONAL

НАУЧНАЯ ЭЛЕКТРОННАЯ
БИБЛИОТЕКА
LIBRARY.RU

«Colloquium-journal»

Wydrukowano w Annapol 4, 03-236 Warszawa Poland, «Interdruk»

E-mail: info@colloquium-journal.org

<http://www.colloquium-journal.org/>

Уста-Азизова Д.А., Хожиева М.

ПОДГОТОВКА ПЕДАГОГОВ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБУЧЕНИЯ КАК ОДНА ИЗ ВАЖНЕЙШИХ ПОТРЕБНОСТЕЙ ОБЩЕСТВА 34

Usta-Azizova D.A., Khozhieva M.

PROFESSIONAL EDUCATION TEACHER TRAINING AS ONE OF THE MOST IMPORTANT NEEDS OF SOCIETY 34

SOCIOLOGICAL SCIENCES

Аллахверанов Э.И.

СОЦИАЛЬНАЯ АДАПТАЦИЯ ВОЕННОСЛУЖАЩИХ УВОЛЕННЫХ С ВОЕННОЙ СЛУЖБЫ 37

Allahveranov E.I.

SOCIAL ADAPTATION OF MILITARY SERVICES DISCARDED FROM MILITARY SERVICE 37

PHILOSOPHICAL SCIENCES

Гнатюк Е.М.

ОНТОЛОГИЗАЦІЯ ТЕКСТУ В ГЕРМЕНЕВТИЦІ М. ГАЙДЕГГЕРА ТА Г.-Г. ГАДАМЕРА 39

Gnatyuk E.M.

ONTOLOGIZATION OF THE TEXT IN THE HERMENEUTICS OF M. HEIDDEGER AND G.-G. GADAMER 39

Чоп Т.О.

КОНЦЕПЦІЯ УКРАЇНСЬКОГО ФУТУРИЗМУ В КОНТЕКСТІ ТЕОРІЇ ПЕРФОРМАТИВНОСТІ 42

Chop T.O.

CONCEPT OF UKRAINIAN FUTURISM IN THE CONTEXT OF THEORIS OF PERFORMANCE 42

MEDICAL SCIENCES

Антонів А.А., Коцюбійчук З.Я., Бабюк Т.І., Копчук Т.Г.

РОЛЬ РОЗЛАДІВ ГЕМОСТАЗУ У ПАТОГЕНЕЗІ ПРОГРЕСУВАННЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ ЗА КОМОРБІДНОСТІ З ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК 45

Antoniv A.A., Kotsyubiychuk Z.Y., Babiuk T.I., Kopchuk T.G.

ROLE OF HEMOSTASIS DISORDERS IN PATHOGENESIS OF NON-ALCOHOL FATTY LIVER DISEASE PROGRESS ON THE BACKGROUND OF CHRONIC KIDNEY DISEASE 45

Антонів А.А., Коцюбійчук З.Я., Возняк О.П., Копчук Т.Г.

РОЛЬ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ВИНИКНЕННІ ТА ПРОГРЕСУВАННІ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ ТА ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК 49

Antoniv A.A., Kotsyubiychuk Z.Y., Vozniak O.P., Kopchuk T.G.

THE ROLE OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN THE DEVELOPMENT AND PROGRESSION OF NON-ALCOHOL FATTY DISEASE OF LIVER AND CHRONIC DISEASE 49

Каньовська Л.В., Новицька І.О., Пьонтик М., Микитюк Н.

ХОЛЕСТЕРОЗ ЖОВЧНОГО МІХУРА ЯК ОДИН ІЗ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЧНИХ ПРОЯВІВ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ 54

Kanovska L.V., Novitska I. O., Pontyk M., Mykytjuk H.

CHOLESTEROL OF THE GALLBLADDER AS ONE OF THE GASTROENTEROLOGICAL MANIFESTATIONS OF METABOLIC SYNDROME 54

Shnaider S.A., Tkachenko Ye.K., Niepriakhina O.V., Zavoiko D.S., Nikolaienko K.V.

PERIODONTAL PROTECTION PROPERTIES OF THE COMPLEX OF VITAMIN D3 METABOLITES WITH VIKASOL UNDER CONDITIONS OF EXPERIMENTAL PERIODONTITIS 57

Shnaider S.A., Niepriakhina O.V., Gorokhivski V.N., Savielieva N.N., Tkachenko Ye.K.

THE EFFECT OF A COMPLEX OF POLYUNSATURATED FATTY ACIDS WITH A-TOCOPHEROL ON THE STATE OF PERIODONTAL BONE TISSUE IN EXPERIMENTAL CHOLESTEROL ATHEROSCLEROSIS IN RABBITS 60

Diagnosis and Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. // Am. J. Gastroenterol. – 2012. – №107. – P. 811–826.

8. Cohen E et al. A longitudinal assessment of the natural rate of decline in renal function with age. // J Nephrol. – 2014. – Vol. 27, №6. – P. 635–641.

9. Eckardt KU, Coresh J, Devuyst O, et al. Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden. // Lancet. – 2013. – №382. – P. 158–169.

10. Festi D., Schiumerini R., Scaiola E., Colecchia A. Letter: FibroTest for staging fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease - authors' reply. // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2013. – Vol. 37, №6. – P. 656–657.

11. Gambino R., Cassader M., Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. // Ann. Med. – 2011. – №43. – P. 617–649.

12. Lichtinghagen R., Pietsch D., Bantel H., et al. The Enhanced Liver Fibrosis (ELF) score: normal values, influence factors and proposed cut-off values. // J. Hepatol. – 2013. – Vol. 59, №2. – P. 236–242.

13. NASH is an inflammatory disorder: pathogenic, prognostic and therapeutic implications / G.C.Farrell, D.van Rooyen, L.Gan, S.Chitturi // Gut Liver. – 2012. – Vol.6, №2. – P.149–171.

14. Pagadala M.R. The relevance of liver histology to predicting clinically meaningful outcomes in nonalcoholic steatohepatitis / M.R. Pagadala, A.J.McCullough // Clin. Liver Dis. – 2012. – Vol.16, №3. – P. 487–504.

15. Nascimbeni F., Pais R., Bellentani S. et al. From NAFLD in clinical practice to answers from guidelines. // J. Hepatol. – 2013. – Vol. 59, №4. – P. 859–871.

16. Webb M., Yeshua H., Zelber-Sagi S. et al. Diagnostic value of a computerized hepatorenal index for sonographic quantification of liver steatosis. // Am. J. Roentgenol. – 2009. – Vol. 192, №4. – P. 909–914.

**Антонів А.А.,
Коцюбійчук З.Я.,
Возняк О.П.,
Копчук Т.Г.**

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»

РОЛЬ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ВИНИКНЕННІ ТА ПРОГРЕСУВАННІ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ ТА ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК

**Antoniv A.A.,
Kotsyubiychuk Z.Y.,
Vozniak O.P.,
Kopchuk T.G.**

Bukovynian State Medical University

THE ROLE OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN THE DEVELOPMENT AND PROGRESSION OF NON-ALCOHOL FATTY DISEASE OF LIVER AND CHRONIC DISEASE

Анотація.

У статті наведено теоретичне узагальнення дослідження особливостей функціонального ендотелію за коморбідності хронічної хвороби нирок (ХХН): хронічного пієлонефриту з ожирінням та неалкогольної жирової хвороби печінки (НАСЖХП) залежно від її форми та від стадії ХХН, який характеризується наростаючої дисфункції ендотелію, яка виникає внаслідок впливу метаболічної інтоксикації (гіперліпідемія, постпрандіальна гіперглікемія, зростання ступеня ІР, гіперлептинемія, дефіцит адипонектину, посилення оксидативного та нітрозитивного (гіперактивація іNOS) стресу, і полягає у зниженні ендотелійзалежної вазодилатації плечової артерії, дефіциті синтезу та ліберації монооксиду нітрогену (ендотелійрелаксуючого фактора) внаслідок дефіциту ендотеліальної NO-синтази, істотного зростання пулу злуцених ендотеліоцитів, які циркулюють у крові.

Abstract.

The article presents a theoretical generalization of the study of the functional endothelium in the comorbidity of chronic kidney disease (CKD): chronic pyelonephritis with obesity and nonalcoholic fatty liver disease (COPD) depending on its form and the stage of CKD, which is characterized by increasing dysfunction. intoxication (hyperlipidemia, postprandial hyperglycemia, increased IR, hyperleptinemia, adiponectin deficiency, increased oxidative and nitrosative (hyperactivation of iNOS) stress, and is to reduce endothelium-dependent vasodilatation of the brachial artery monocytes, deficiency and deficiency). synthase, a significant increase in the pool of exfoliated endothelial cells circulating in the blood.

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

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

Вступ. Актуальність дослідження проблеми поєданого перебігу хронічної хвороби нирок (ХХН) із неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП) у хворих на ожиріння істотно зросла в останній час у зв'язку із щорічним підвищенням захворюваності на кожну патологію зокрема, частоти даного виду коморбідності (15–30 %), значним переліком ускладнень внаслідок їх прогресування [1–8]. Істотну роль у патогенезі НАЖХП та ХХН на тлі ожиріння відіграє ендотеліальна дисфункція (ЕД), яка виникає внаслідок порушення структурно-функціональних властивостей ендотелію, і призводить до розладів місцевої регуляції тонусу судин унаслідок порушення ліберації ендотелійрелаксуючого фактора – NO. Крім функції універсального вазодилататора NO володіє антиагрегантними, антиадгезивними, антипроліферативними властивостями, бере участь в окиснювально-відновних процесах. Водночас, для хворих на ожиріння характерна ЕД із розитком дефіциту NO в крові, що є передумовою розвитку мікро- та макроангіопатій, ХХН: діабетичної нефропатії, а функціональний стан ендотелію та активність iNOS, eNOS, ендотеліну-1, їх роль у патогенезі прогресування НАЖХП та ХХН на тлі ожиріння не вивчалися.

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

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

При надходженні хворих у стаціонар визначали маркери пошкодження паренхіми печінки за загальноприйнятим переліком активності ферментів (аланінамінотрансфераза, аспартатамінотрансфераза, обчислення коефіцієнту де Рітиса, гама-глутамілтрансфераза, лужна фосфатаза), вмістом у крові білірубину; маркерів функціонального стану

печінки (вміст у крові альбумінів, фракцій білірубину, протромбіновий час), функціонального стану нирок (вміст у крові креатиніну, цистатину, сечовини, обчислення швидкості клубочкової фільтрації), ліпідограми, іонограми, глікемічного профілю крові, обчислення індексів інсулінорезистентності. Для визначення структурних змін паренхіми печінки та нирок проводили УСГ дослідження. З метою кількісної оцінки змін ехогенності печінки використовували метод еходенситометрії із обчисленням гепато-ренального індексу (GPI) (Webb M. et al., 2009). Для оцінки наявності та ступеня стеатозу гепатоцитів проводили біохімічний Стеато-тест, для оцінки стадії фіброзу печінки використовували Фібротест (T.Poynardt, Франція) в умовах лабораторії Sinevo.

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

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

хворих на НАСП ($p<0,05$). При порівнянні показника ЕЗДА у хворих на НАСГ та НАСГ із ХХН встановлено істотне зниження відповідно у 1,3 та 2,0 рази ($p<0,05$), а у пацієнтів з ізольованою ХХН – зниження у 1,6 рази ($p<0,05$) із наявністю вірогідної різниці із хворими групи НАСГ та ХХН ($p<0,05$).

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

Аналіз маркерів синтетичної функції ендотелію вказує на істотніше зниження вмісту NO у крові (у 1,9 рази, $p<0,05$) у хворих на НАСП із ХХН, ніж у пацієнтів з НАСП без коморбідності (у 1,4 рази, $p<0,05$) та за умов ізольованого перебігу ХХН (у 1,9 рази, $p<0,05$). Водночас, у хворих на НАСГ із ХХН та ожирінням вміст NO у крові був істотно нижчий від показника у ПЗО (у 2,2 рази, $p<0,05$), а у хворих на НАСГ – відповідно у 1,7 рази ($p<0,05$) (табл. 1). Пояснити причини дефіциту NO у хворих на дану коморбідність НАЖХП можна дослідивши активність NO-синтаз. Згідно з отриманими даними (табл. 1), активність iNOS у крові у хворих на НАСП була істотно підвищена (у 2,3 рази, $p<0,05$) а у хворих на НАСП із ХХН перевищувала показник у ПЗО у 3,6 рази ($p<0,05$) із наявністю міжгрупової різниці ($p<0,05$).

У хворих на НАСГ та НАСГ із ХХН співвідношення активності iNOS склало відповідно 3,8 та 4,9 рази ($p<0,05$), а у пацієнтів з ізольованою ХХН – зростання у 3,3 рази ($p<0,05$) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($p<0,05$). Встановлена індукція активності iNOS крові у хворих на НАЖХП та ХХН не призвела до корекції вмісту NO та забезпечення адекватної вазодилатації. Активація прозапальної iNOS, ймовірно, підвищує вплив факторів агресії відносно ендотелію (індукція запалення, атерогенезу, зростання інтенсивності нітрозитивного стресу із перетворенням більшої частини NO на токсичний пероксинітрит, індукція колагеноутворення в печінці та нирках) із прогресуванням ЕД, атеросклерозу, ПКН та ниркової дисфункції.

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

Аналіз результатів досліджень функціонального стану ендотелію за показником активності eNOS у лімфоцитах вказує на її вірогідний дефіцит

(табл. 1). Так, у хворих на НАСП встановлено зниження активності фермента в лімфоцитах у 1,4 рази ($p<0,05$), хворих на НАСП із ХХН – у 2,0 рази ($p<0,05$), хворих на НАСГ – у 1,8 рази ($p<0,05$), хворих на НАСГ із ХХН – у 2,9 рази ($p<0,05$), у пацієнтів з ізольованим перебігом ХХН – зниження склало 1,9 рази ($p<0,05$) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($p<0,05$) із хворими на НАСГ та ХХН. Зниження активності eNOS якраз і призвело до зниження генерації NO ендотелієм та порушення ендотеліозалежних дилатаційних реакцій. Водночас, у обстежених хворих вміст ET-1 перевищував показник у ПЗО відповідно у хворих на НАСП – у 1,5 рази, хворих на НАСП із ХХН – у 2,0 рази із наявністю вірогідної різниці ($p<0,05$). У хворих на НАСГ вміст ET-1 перевищував показник у ПЗО – у 2,5 рази, у пацієнтів з НАСГ та ХХН – у 3,1 рази, а в групі хворих на ХХН та нормальною масою тіла – у 2,2 рази ($p<0,05$). Проведені дослідження вказують на взаємозумовленість порушення функціонального стану ендотелію у хворих на НАЖХП та ожиріння з розвитком та прогресуванням ХХН. Генерація нейтрофілами під час загострення ХХН у хворих на НАСП та НАСГ значної кількості АФК та нітрогену та гіперпродукція NO лімфоцитами унаслідок активації iNOS із прогресуючим ушкодженням ендотелію (зниження активності eNOS та зростання кількості злущених ендотеліоцитів) призводить до істотної ЕД (зниження співвідношення NO до ET-1 3,0 у ПЗО проти зниження до відповідно 0,8 та 0,4, тобто у 3,8 та 7,5 рази, $p<0,05$), що супроводжується вазоспазмами внаслідок гіперпродукції ET-1 та дефіциту NO, істотними розладами плинності крові та підсилення процесів адгезії формених елементів до судинної стінки, які переважно перебувають у спазмованому стані. Зазначені обставини, ймовірно, відіграють вирішальну патогенетичну роль у розвитку АГ у хворих на ХХН. Максимальні прояви ЕД серед груп порівняння були нами встановлені у хворих на НАСП із ХХН та НАСГ із ХХН, де була встановлена грубі розлади ендотеліозалежної вазодилатації плечової артерії: відповідно показник знижався у 1,7 та 2,0 рази ($p<0,05$), що вказує на роль ЕД у патогенезі розладів судинного тонуусу та АГ. Таким чином, у хворих на НАЖХП із супровідним ожирінням та ХХН було встановлено стан гіперагрегації тромбоцитів, плазмової гіперкоагуляції, зокрема активації 2-ї та 3-ї фаз коагуляційного гемостазу, зниження антикоагулянтного потенціалу крові, пригнічення фібринолітичної активності плазми крові, яка виникає за рахунок гальмування ферментативного, Хагеман-залежного фібринолізу, які є найбільш вираженими за супровідної ХХН.

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

У групі хворих на НАСГ із ХХН ЕЗДА чітко залежить від стадії ХХН і вірогідно знижується від I до II та від II до III стадії ХХН ($p<0,05$) (табл. 2). Кількість циркулюючих ендотеліоцитів у хворих на

НАСП зростають при прогресуванні від I до II та від II до III стадії ХХН ($p < 0,05$), у той час, коли у хворих на НАСГ – такої залежності немає: показник зростає від I до III стадії ХХН ($p < 0,05$).

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

Висновки: У пацієнтів з НАЖХП та ХХН у осіб з ожирінням встановлені наступні порушення: наростаючої дисфункції ендотелію, яка виникає внаслідок впливу метаболічної інтоксикації (гіперліпідемія, постпрандіальна гіперглікемія, зростання ступеня ІР, гіперлептинемія, дефіцит адипонектину, посилення оксидативного та нітрозитивного (гіперактивація iNOS) стресу), і полягає у зниженні ендотеліозалежної вазодилатації плечової артерії, дефіциті синтезу та ліберації монооксиду нітрогену (ендотелійрелаксуючого фактора) внаслідок дефіциту ендотеліальної NO-синтази, істотного зростання пулу злущених ендотеліоцитів, які циркулюють у крові. Встановлені розлади дисфункції ендотелію є істотними патогенетичними чинниками та індукторами прогресування НАСЖХП та ХХН на тлі ожиріння

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

Перспектива подальших досліджень в зазначеному напрямку полягає в дослідженні показників

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

References

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

Таблиця 1

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

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

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

Таблиця 2

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

Показники од. вимір	ПЗО	Групи обстежених хворих					
		Хворі на НАСП, ХХН			Хворі на НАСГ, ХХН		
		I ст. (n=45)	II ст.,	III ст. n	I ст.,	II ст., n	III ст. n
ЕЗДА ПА, %							
КЦЕ $\times 10^4$ /л							
NO, мкмоль/л							
пл, нмоль/хвхл							
лім, пмоль/хв х мг білка							
eNOS пл, пмоль/хв х мг білка							
ЕТ-1, пмоль/л							

Примітки: 1. *- зміни вірогідні у порівнянні із показником у ПЗО ($p<0,05$);
 зміни вірогідні у порівнянні із показником у групі пацієнтів I стадії ХХН ($p<0,05$); 3. *** - зміни вірогідні у порівнянні із показником у групі пацієнтів II стадії ХХН ($p<0,05$).