

Наукове періодичне видання

МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

Науковий журнал

20 (20) 2020

Львів
2020

Наукове періодичне видання
Медичний форум

Науковий журнал

20 (20) 2020

Редактор, коректор – Римарчук Л.Г.
Верстка-дизайн – Калабухова С.Ю.

Відповідальність за підбір, точність наведених на сторінках журналу фактів, цитат, статистичних даних, дат, прізвищ, географічних назв та інших відомостей, а також за розголошення даних, які не підлягають відкритій публікації, несуть автори опублікованих матеріалів. Редакція не завжди поділяє позицію авторів публікацій. Матеріали публікуються в авторській редакції. Передрукування матеріалів, опублікованих в журналі, дозволено тільки зі згоди автора та видавця. Будь-яке використання – з обов'язковим посиланням на журнал.

Свідоцтво про державну реєстрацію: КВ № 20513-10313Р від 20 грудня 2013 р.
Засновник журналу: «Львівська медична спільнота»

Видавець: «Львівська медична спільнота»
79000, м. Львів, а/с 6153
www.medicinelviv.org.ua
E-mail: journal@medicinelviv.org.ua
Телефон: +38 099 415 06 39

© «Львівська медична спільнота», 2020
© Автори наукових статей, 2020
© Оформлення Яковенко С.А., 2020

ЗМІСТ

Дяк К. В. ЗАГРОЗА ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ У ВАГІТНИХ З АНЕМІЄЮ: СУЧАСНІ АСПЕКТИ ПРОБЛЕМИ.....	4
Ждан В. М., Катеренчук О. І., Іваницький І. В., Кир'ян О. А., Хайменова Г. С. СУЧАСНИЙ СТАН УЯВЛЕНЬ ПРО АНТИТРОМБОЦИТАРНІ ЗАСОБИ В КАРДІОЛОГІЇ ТА ЇХ ВИКОРИСТАННЯ НА ПЕРВИННІЙ ЛАНЦІ.....	7
Коробко Ю. Є., Коноплицький В. С. ДІАГНОСТИКА ГОСТРОГО АПЕНДИЦИТУ У ДІТЕЙ З УРАХУВАННЯМ ВИЗНАЧЕННЯ ІНТЕГРАЛЬНОГО ІНДЕКСУ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ ОРГАНІЗМУ.....	11
Худзій С. С. МОЛЕКУЛЯРНІ АСПЕКТИ ЦИТОКІНОВОЇ СИГНАЛІЗАЦІЇ ЧЕРЕЗ JAK/STAT ШЛЯХ.....	17

Дяк К. В.,
кандидат медичних наук,
асистент кафедри акушерства та гінекології
ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»

ЗАГРОЗА ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ У ВАГІТНИХ З АНЕМІЄЮ: СУЧАСНІ АСПЕКТИ ПРОБЛЕМИ

Анемія є одним з найбільш частих станів, що ускладнюють перебіг вагітності. У статті висвітлено проблему анемії у вагітних з загрозою передчасних пологів. Запропоновано методику лікування анемії у вагітних. Визначено переваги даної методики в порівнянні з загальноприйнятими.

Ключові слова: анемія вагітних, загроза передчасних пологів.

Анемия является одним из наиболее частых состояний, осложняющих течение беременности. В статье освещена проблема анемии у беременных с угрозой преждевременных родов. Предложена методика лечения анемии у беременных. Определены преимущества данной методики по сравнению с общепринятыми.

Ключевые слова: анемия беременных, угроза преждевременных родов.

Anemia is one of the most common conditions that complicate pregnancy. The article highlights the problem of anemia in pregnant women at risk of premature birth. A method of treating anemia in pregnant women is proposed. The advantages of this technique in comparison with the generally accepted ones are determined.

Key words: anemia of pregnant women, threat of premature birth.

Вступ. У світі частота залізодефіцитної анемії (ЗДА) в країнах, що розвиваються коливається від 35 до 75%, а в розвинених складає 18-20%. За висновками експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я, при постановці діагнозу ЗДА за показниками сироваткового заліза і залізовв'язуючої здатності сироватки крові частота захворювання зростає на 49-99% [3, с. 48].

Анемія у вагітних несприятливо впливає на перебіг вагітності, пологів, післяпологового періоду, стан плода та новонародженого, сприяючи збільшенню частоти передчасних пологів, плацентарної недостатності, загрози переривання вагітності, гіпотрофії плода, аномалії пологової діяльності, інфекційних ускладнень у породіль, частоти і обсягу патологічної крововтрати в пологах і післяпологовому періоді [4, с. 288; 5, с. 816].

Залізо не синтезується в організмі людини, а потрапляє лише з продуктами харчування. Жінка споживає щодоби з їжею 10-20 мг заліза, з них засвоюється не більше 2 мг. До 75% здорових жінок втрачають за час менструації 20-30 мг заліза. Така кількість заліза не може бути засвоєно навіть при великому вмісті його в їжі. Виникає дисбаланс, що веде до розвитку анемії.

Транспорт плазмового заліза та його ефективність нерозривно пов'язані з функцією депонування заліза у вигляді феритину і гемосидерину. Основна частина заліза (65%) знаходиться в гемоглобіні, менше в миоглобіні (3,5%), невелика, але функціонально важлива кількість в тканинних ферментах (0,5%), плазмі (0,1%), решта в депо (печінка, селезінка та ін.) – 31%. Всього в організмі людини є 4 г заліза. У вагітних з хронічним гепатитом, гепатоз, при важких токсикозах вагітних виникає порушення депонування в печінці заліза, а також недостатність синтезу білків, що транспортують його – трансферину і феритину. При цьому печінка акумулює певний об'єм цього елемента у вигляді гемосидерину, щоб у момент зниження рівня залі-

за поповнювати його. При нормальному рівні заліза у 2,5–3,5 г близько 70% витрачається на синтез гемоглобіну для переносу кисню еритроцитами з легень у тканини. Відповідно, залізодефіцит може спровокувати кисневе голодування.

Дефіцит заліза в період вагітності може завдати незворотної шкоди здоров'ю плода та новонародженого. Патогенетичною основою цього є тканинна гіпоксія, що викликає порушення процесів гістогенезу плода з ураженням нервової системи та інших життєво важливих органів, що проявляється розвитком у дитини гіпоксичної енцефалопатії та інших неврологічних розладів, соматичних порушень [6, с. 272].

Найчастіше для дослідження обміну заліза в акушерській практиці застосовується визначення ряду показників периферичної крові: гемоглобіну, еритроцитів, кольорового показника, гематокриту. Основними критеріями залізодефіцитної анемії, що відрізняють її від інших патогенетичних варіантів анемії, є: низький колірний показник, гіпохромія еритроцитів, зниження вмісту сироваткового заліза, підвищення загальної залізовв'язувальної здатності сироватки і клінічні ознаки гіпосідероза. Про тяжкість перебігу хвороби судять за рівнем гемоглобіну. Легка ступінь анемії характеризується зниженням гемоглобіну до 110-90 г/л; середня ступінь – від 89 до 70 г/л; важка – 69 г/л і нижче [7, с. 26].

Британські рекомендації наголошують, що нестача заліза має обов'язково поповнюватись і лікуватись. Якщо у жінки рівень гемоглобіну в крові <100 г/л, має бути проведено пероральне лікування та особлива увага повинна приділятися харчуванню пацієнтки. Парентеральне введення препаратів та госпіталізація можливі при непереносимості препаратів чи неефективності терапії.

На особливу увагу заслуговує проблема анемії вагітних, що розвивається на тлі інфекції. З одного боку, відомо, що на тлі анемії збільшується частота і тяжкість інфекційних процесів, як гострих, так і

Таблиця 1

Показники загальноклінічних методів дослідження обстежених вагітних, (M±m)

Показник	22-27 т.+6 дн. (n=23)	28-30 т.+6 дн. (n=15)	31-33 т.+6 дн. (n=18)	34-36 т.+6 дн. (n=12)
Hb, г/л	108,5±30	106,2±31	105,4±58	111,0±10
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	9,3±11,9	12,8±10,7	9,7±5,9	9,0±2,8
Тромбоцити, 10 ⁹ /л	227,1±167	211,7±111	228,5±161	242,5±105

хронічних. Наприклад, Verstraelen H. і співавтори, довели, що латентний дефіцит заліза на початку вагітності є сильним предиктором розвитку бактеріального вагінозу [8, с. 15].

Таким чином, незважаючи на велику кількість досліджень, широкий спектр препаратів заліза на фармацевтичному ринку, відсутність належного ефекту від проведених заходів робить проблему профілактики і лікування анемії при вагітності надзвичайно актуальною і важливою задачею.

Мета дослідження – вивчити роль анемії, як причинного фактора у розвитку загрози передчасних пологів.

Матеріали та методи. Нами проведено ретроспективний аналіз 100 історій пологів і індивідуальних карт вагітних жінок, які перебували з діагнозом несправжні перейми до 37 тижнів гестації в пологовому будинку № 2 м. Чернівці в період з 01.01.2005 по 01.01.2015 рр.

Результати дослідження та їх обговорення. На основі ретроспективного аналізу встановлено, що 68 з 100 обстежених жінок мали рівень гемоглобіну <110 г/л. Таким чином поширеність анемії склала 68%. При цьому необхідно відзначити, що в першому триместрі вагітності анемія була виявлена у 12 жінок з 46 обстежених (26,1%), тільки у 1 вагітної (2,1%) анемія була середнього ступеня тяжкості, у решти пацієнток відзначена легка анемія. Середній рівень гемоглобіну склав 125,2 ± 0,66 г/л. У другому триместрі анемія була встановлена в 18 випадках із 68 обстежених (26,5%), тільки 1 пацієнтка (1,9%) мала анемію середнього ступеня тяжкості, в інших випадках спостерігалася анемія легкого ступеня. Середній рівень гемоглобіну в другому триместрі склав 116,8 ± 0,55 г/л. У третьому триместрі поширеність анемії склала 28 випадках з 52 обстежених (53,8%), з них у 5 пацієнток (7,4%) відзначалася анемія середнього ступеня тяжкості. Середній рівень гемоглобіну в третьому триместрі склав 113,3 ± 0,5 г/л.

Загальний аналіз крові є дуже чутливим відображенням гомеостазу організму. Незважаючи на чутливість його параметрів до змін, асоційованих із вагітністю, результати цього загальноклінічного методу дослідження мали певні відмінності в залежності від терміну гестації (табл. 1).

При аналізі результатів загальноклінічних методів обстеження не виявлено статистично вірогідних відмінностей показників загальних аналізів крові між всіма групами вагітних. Кількість вагітних із анемією також була однаковою в усіх підгрупах в залежності від терміну гестації: 10 – в першій

(43,5%), 4 – в другій (66,7%), 4 – в третій (44,4%), не було – в четвертій підгрупі. Частка вагітних із тяжкою анемією (менше 70 г/л) не перевищувала 2% в кожній групі. Друга підгрупа вирізнялась з-поміж інших незначним збільшенням вмісту лейкоцитів в одинці об'єму, що не було достовірним. Традиційні погляди на передчасну пологову діяльність передбачають роль запальної реакції, переважно інфекційного характеру, тому лейкоцитоз можна вважати проявом такої реакції. Звертають на себе увагу нормальні рівні лейкоцитів в першій, третій та четвертій підгрупах, що підтверджує раніше сформульоване припущення про відсутність системної запальної реакції в ці терміни. Серед вагітних всіх груп вміст тромбоцитів істотно не різнився, розташовуючись на нижній межі фізіологічної норми цього показника.

У терміні пологів анемія була виявлена у 15 з 68 вагітних (22,1%), тільки в 6 випадках вона була середнього ступеня тяжкості. Середня концентрація гемоглобіну склала 118,2 ± 0,76 г/л. Відповідно до критеріїв ВООЗ в післяпологовому періоді діагноз анемії встановлювали при рівні гемоглобіну <100 г/л. У післяпологовому періоді анемія була встановлена в 11 спостереженнях з 68 (16,2%). Середній рівень гемоглобіну 114,7 г/л. Групи вагітних жінок з наявністю або відсутністю анемії не відрізнялись за середнім значенням терміну пологів і маси плода. Оперативне розродження виконувалося в 17,8% випадків в групі жінок з анемією і в 14,3% випадків без анемії. Також в групі вагітних з анемією дещо частіше відзначалися епізоди гострої або загострення хронічної інфекції 70,7%, і 62,3% відповідно. Кореляційний аналіз в групі вагітних з анемією дозволив виявити високу позитивну зв'язок між терміном вагітності і вагою плода ($r = 0,75$, $p < 0,05$), помірну позитивну зв'язок між концентрацією гемоглобіну в терміні пологів і післяпологовому періоді ($r = 0,44$, $p < 0,05$).

Висновок. Таким чином, одержані результати вивчення впливу анемії у вагітних показали поширеність анемії при вагітності вибіркової сукупності становить 68% за даними стаціонару.

Частота анемії під час вагітності зростає від I триместру – 26,1%, II триместрі – 26,5% та в III триместрі – 53,8%, і знижується в терміні пологів до 22,1%. У післяпологовому періоді поширеність анемії знижується до 16,2%. Отримані дані свідчать про ефективність лікування анемії, особливо на стаціонарному етапі, і недостатньо ефективні заходів профілактики анемії під час вагітності.

Також в групі вагітних з анемією дещо частіше відзначалися епізоди гострої або загострення хронічної інфекції 70,7%, і 62,3% відповідно, що підтверджує традиційні погляди на загрозу передчасної пологової діяльності можна вважати проявом такої реакції на фоні анемії.

Література:

1. Бузгалин А. Человек, рынок и капитал в экономике XXI века // Вопросы экономики. – 2017. – № 3. – С. 125-144.
2. Зикунова И. В. Феномен предпринимательской активности в бизнес-цикле постиндустриального развития: монография. – СПб.: Издательство политехнического университета, – 2017. – С. 132.
3. Куликов В.И., Серов В.Н., Соколова М.Ю. Неионные препараты железа в лечении железодефицитной анемии у беременных // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2007. – № 5. – С. 48-52.
4. Радзинский В.Е., Князев С.А., Костин И.Н. Акушерский риск. – М.: ЭКСМО, 2009. – С. 288.
5. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. – М.: Триада-Х. – 1999. – С. 816.
6. Суханова Л.П. Перинатальные проблемы воспроизводства населения в России в переходный период. – М.: Канон+, 2006. – С. 272.
7. Буданов П.В., Мусаев З.М. Проблемы эффективности коррекции (латентного) дефицита железа у беременных. – Трудный пациент № 8–9, ТОМ 9, 2011. – С. 26-31.
8. Viteri, F. E.(1999) Iron supplementation as astrategy for the control of iron deficiency and ferropenicanemia. Arch. Latinoamer. Nutr. 49 (Suppl.). – С. 15–22.

Ждан В. М.,
доктор медичних наук, професор,
професор кафедри сімейної медицини і терапії
Української медичної стоматологічної академії

Катеренчук О. І.,
кандидат медичних наук, асистент,
асистент кафедри сімейної медицини і терапії
Української медичної стоматологічної академії

Іваницький І. В.,
кандидат медичних наук, доцент,
доцент кафедри сімейної медицини і терапії
Української медичної стоматологічної академії

Кир'ян О. А.,
кандидат медичних наук, доцент,
доцент кафедри сімейної медицини і терапії
Української медичної стоматологічної академії

Хайменова Г. С.,
кандидат медичних наук, асистент,
асистент кафедри сімейної медицини і терапії
Української медичної стоматологічної академії

СУЧАСНИЙ СТАН УЯВЛЕНЬ ПРО АНТИТРОМБОЦИТАРНІ ЗАСОБИ В КАРДІОЛОГІЇ ТА ЇХ ВИКОРИСТАННЯ НА ПЕРВИННІЙ ЛАНЦІ

У статті подано характеристику сучасних антитромбоцитарних засобів, їх властивості та показання до застосування. Розглянуто диференційні підходи до вибору антитромбоцитарної терапії при різних клінічних ситуаціях.

Ключові слова: антитромбоцитарні препарати, тромбопрофілактика, первинна ланка медичної допомоги.

В статье дана характеристика современных антитромбоцитарных средств, их свойства и показания к применению. Рассмотрены дифференциальные подходы к выбору антитромбоцитарной терапии при различных клинических ситуациях.

Ключевые слова: антитромбоцитарные препараты, тромбопрофилактика, первичное звено медицинской помощи.

The article describes the characteristics of modern antiplatelet agents, their properties and indications for use. Differential approaches to the choice of antiplatelet therapy in different clinical situations are considered.

Key words: antiplatelet drugs, thromboprophylaxis, primary medical care.

Актуальність теми. Антитромбоцитарні засоби є одними з найбільш широко використовуваних медикаментозних засобів в кардіологічній сфері. Значною мірою це обумовлено міцними доказами їх ефективності та безпеки, отриманих в ході клінічних досліджень виконаних протягом цілих десятиліть періоду на багатотисячних популяціях пацієнтів [1-3].

Сучасні клінічні рекомендації чітко визначають спектр показань до призначення антитромбоцитарних засобів, їх дози, тривалість прийому, особливості застосування в окремих клінічних ситуаціях. Однак, різні засоби характеризуються різними механізмами дії, різними фармакокінетичними та фармакодинамічними особливостями, різною ефективністю за різних клінічних ситуацій. Саме тому, сімейний лікар нерідко постає перед вибором, який засіб або яку комбінацію засобів призначити для досягнення терапевтичних цілей без нанесення шкоди пацієнтові [4; 5].

Мета даної роботи. В своїй щоденній клінічній практиці сімейні лікарі часто користуються антитромбоцитарними засобами з метою здійснення первинної та вторинної профілактики пацієнтам

із кардіоваскулярною патологією або ризиком її виникнення. Водночас, за нашими спостереженнями далеко не завжди призначення антитромбоцитарних засобів відповідає принципам доказової медицини, що стосується вибору препарату, їх комбінації та тривалості терапії. Саме тому, ми вирішили приділити увагу цій проблемі, представивши сучасні дані щодо особливостей антиагрегантної терапії. Певною мірою матеріал подано спрощено, однак ми ставимо на меті подати саме найголовніше, що на нашу думку, потребують фахівці первинної ланки.

Основний матеріал. На сьогоднішній день антитромбоцитарні засоби за механізмом своєї дії розподіляються на наступні групи:

1. Блокатори ферменту циклооксигенази (ацетилсаліцилова кислота).
2. Блокатори рецепторів P₂Y₁₂ (тикагрелор, клопідогрель, тиклопідин).
3. Блокатори фосфодіестерази (дипіридамол).
4. Блокатори рецепторів GP_{1b/IIIa} (абциксимаб, тирофібан, ептіфібатид).

Ацетилсаліцилова кислота (АСК). Ключовим механізмом дії є блокада ферменту циклооксигена-

зи, що призводить до зниження синтезу арахідонової кислоти – одного із найважливіших медіаторів агрегації тромбоцитів. Нерідко вважають, що АСК в якості монотерапії є недостатньо ефективним засобом, оскільки впливає лише на один із багаточисленних механізмів тромбоутворення. Водночас, на сьогоднішній день переконливо доведено, що АСК інгібує в тому числі агрегацію тромбоцитів, що стимулюється і іншими медіаторами, наприклад аденозинмонофосфатом, колагеном та адреналіном.

Чи доречним є призначення АСК пацієнтам без серцево-судинних захворювань та цукрового діабету? Це питання потребує уваги, оскільки в практиці кожного сімейного лікаря є пацієнти, які звертаючись на прийом уже ставлять лікаря перед фактом, що здійснюють прийом АСК. При цьому, рішення про прийом АСК пацієнт приймає на основі інформації отриманої з телереклами, від когось з родичів (або сусідів, друзів) або ж на основі власних переконань.

Протягом останніх десятиліть відповідь на це питання була різною, що обумовлено постійним пошуком позитивного балансу між користю призначення АСК та ризиком виникнення побічних ефектів, зокрема кровотеч. Оприлюднені в 2019 році результати клінічних досліджень ARRIVE, ASCEND та ASCEE виявили невинувато підвищений ризик виникнення кровотеч при широкому використанні АСК в якості первинної профілактики. З 2019 року Американська колегія кардіологів / Американська асоціація серця рекомендує розглядати можливість (але не обов'язково – !) призначення АСК в якості засобу для первинної профілактики серцево-судинних захворювань у здорових осіб віком 40-75 років, які мають високий ризик виникнення атеросклеротичних серцево-судинних захворювань ($\geq 10\%$ в 10-тирічний період) за умови низького ризику кровотеч [6].

Нерідко призначення АСК здійснюється пацієнтам із цукровим діабетом за відсутності діагностованих серцево-судинних хвороб. Дійсно, припущення про ефективність АСК в якості засобу для первинної профілактики серцево-судинних захворювань у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу активно обговорювалось в науковому середовищі протягом попередніх десятиліть. Одним з перших досліджень варто відмітити Physicians' Health Study, виконане ще в 1989 році, що виявило статистично доведену користь АСК в профілактиці інфаркту міокарда. Виконані в наступні роки клінічні дослідження (BIP, ETRDS, DAMAD, HOT) встановили позитивний вплив АСК на зниження ризику фатального та нефатального інфаркту міокарда, виникнення і прогресування ретинопатії, ампутації нижніх кінцівок. Водночас, в деяких дослідженнях ефективність застосування АСК щодо первинної профілактики серцево-судинних захворювань не виглядала переконливою (POPADAD, JPAD, BMD, TPT, HOT). В 2002 році було виконано мета-аналіз АТС з переглядом у 2009 році, що підтвердив ефективність первинної профілактики серцево-судинних захворювань шляхом прийому АСК. На сьогоднішній день первинна тромбопрофілактика з використанням АСК у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу показана завжди при: наявності високого

кардіоваскулярного ризику (10-тирічний ризик перевищує 10%), чоловікам старше 50 років та жінкам старше 60 років за наявності хоча би одного вагомого фактору ризику (артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, паління, протеїнурія, захворювання серцево-судинної системи у близьких родичів). Додатково нагадаємо, що АСК сама по собі знижує рівень глюкози в крові, що є хоча і незначно вираженим, але додатковим позитивним ефектом [2; 6].

Найпоширенішою групою пацієнтів на первинній ланці, яким призначається АСК, безумовно, є пацієнти зі стабільними коронарними синдромами. Однак, на перший погляд прийняття нескладного рішення не повинно перетворюватись для сімейного лікаря в рутинне призначення АСК для усіх пацієнтів з підозрою на напади ангінозного болю в грудній клітці. Діагноз стабільного захворювання коронарних артерій потребує обов'язкової верифікації інструментальними методами дослідження (стрес-навантажувальна проба на велоергометрі або тредмілі, КТ-коронарографія з/без кальцій-скорингу, стрес-ехокардіоскопія, холтеровський моніторинг ЕКГ, інвазивна коронарографія), вибір яких повинен здійснюватися на основі пре-тестової оцінки імовірності ішемічної хвороби серця. В частині випадків діагноз не підтвердиться і таким чином пацієнт уникне недоцільного (іноді – передчасного і пожиттєвого) прийому АСК.

Що стосується призначення АСК при гострих коронарних синдромах, безсумнівно, це необхідно здійснювати якомога швидше і в навантажувальній дозі. Припустиме використання парентеральних форм введення АСК, які на сьогоднішній день відсутні в Україні.

Пожиттєвий прийом АСК показаний усім пацієнтам після перенесеного гострого інфаркту міокарда з/без проведеного стентування коронарних артерій за умов відсутності протипоказів.

Окремо зупинимось на призначенні АСК пацієнтам з фібриляцією передсердь (ФП). Шкала CHA₂DS₂-VASC є ключовим інструментом для визначення тактики з профілактики тромботичних ускладнень. Якщо пацієнт набирає 1 бал, лікар постає перед вибором – згідно діючих клінічних рекомендацій припустимо не призначати медикаментозні засоби з тромбопрофілактики взагалі або ж призначити АСК в якості монотерапії. Зауважимо, сімейними лікарями, терапевтами та кардіологами нашої країни зазвичай приймається рішення на користь призначення АСК. В науковій спільноті досі існують різні точки зору щодо оптимальної тактики за таких обставин, однак все частіше і вагоміше лунають заклики щодо призначення новітніх пероральних антикоагулянтів, особливо беручи до уваги тип ФП (існує припущення, що пароксизмальна ФП характеризується більшим ризиком тромбоемболічних ускладнень, аніж персистуюча у такої категорії пацієнтів).

Широке застосування знайшло використання АСК при постійній формі ФП, в тому числі за наявності ≥ 2 балів за шкалою CHA₂DS₂-VASC. Діючі клінічні рекомендації за таких умов надають перевагу новітнім пероральним антикоагулянтним засобам (НОАК) при неклапанних формах ФП, варфарин – при клапанних та комбінацію АСК з клопі-

догрелем як припустиму альтернативу. І тут варто відзначити, що саме останньому варіантові зазвичай віддають перевагу сімейні лікарі і причин цього є декілька. До них можна віднести:

- занепокоєння спричинити велику або малу кровотечу при використанні новітніх пероральних антикоагулянтів або варфарину;

- неможливість регулярного моніторингу міжнародного нормалізаційного співвідношення при призначенні терапії варфарином, внаслідок віддаленості лабораторії від місця проживання або роботи пацієнта;

- занадто висока вартість лікування новітніми пероральними антикоагулянтами, особливо для осіб похилого віку;

Завжди варто спонукати пацієнта до прийому ефективнішого та безпечного НОАК в якості монотерапії, а призначення АСК + клопідогрель розглядати лише як альтернативу. При цьому варто наголосувати пацієнтові на необхідності щоденного і постійного прийому саме цих засобів в комбінації.

Блокатори рецепторів P_2Y_{12} (тикагрелор, клопідогрель, тиклопідин). На сьогоднішній день найчастіше використовуються як доповнення до терапії АСК. [7-9] Першим з медикаментозних засобів цієї групи, що широко використовувався в клінічній практиці є тиклопідин.

Тиклопідин – штучно синтезоване похідне тієнопіридину, що значною мірою блокує активовані P_2Y_{12} -рецептори тромбоцитів, таким чином роблячи їх нечутливим до впливу АДФ, погіршує з'єднання фібриногену з рецепторами $GP_{Ib/IIIa}$. Таким чином, тиклопідин впливає і на агрегацію, і на адгезію тромбоцитів, при цьому абсолютно не впливаючи на метаболізм арахідонової кислоти. Саме це спричинило інтерес щодо використання засобу додатково до АСК з метою ефективнішої антитромбоцитарної терапії. Швидка дія після перорального прийому препарату робила його цікавим в лікуванні гострих коронарних синдромів, однак, внаслідок відносно високої частоти виникнення побічних ефектів (перш за все, нейтропенія, агранулоцитоз, аплазія кісткового мозку) та синтезу ефективніших та безпечніших сполук (зокрема, клопідогрелью) тиклопідин припинив своє існування в лікарських призначеннях, а з 2015 року виробляється в світі лише в незначних кількостях.

Клопідогрель як наступник тиклопідину використовується широко. Основними показаннями до призначення на первинній ланці є:

- як альтернатива АСК при наявності захворювань шлунково-кишкового тракту у пацієнтів з хронічними коронарними синдромами;

- як альтернатива АСК при наявності захворювань шлунково-кишкового тракту у пацієнтів з ФП при І балові за шкалою CHA_2DS_2-VASC (що водночас не має міцної доказової бази);

- як доповнення до АСК з метою позитивної тромбопрофілактики у пацієнтів з ФП;

- в комбінації з АСК щонайменше протягом 1 року після черезшкірних коронарних втручань, обумовлених гострим коронарним синдромом;

- в комбінації з АСК в навантажувальних дозах при наданні невідкладної медичної допомоги при гострих коронарних синдромах.

Варто відмітити, що далеко не всі пацієнти відповідають на лікування клопідогрелем і відповідно, зберігають підвищений ризик серцево-судинних подій, що обумовило потребу в пошуку можливих патофізіологічних механізмів. Як відомо, клопідогрель є про-ліками, що активуються при метаболізмі через систему цитохрому P_{450} в печінці. При цьому наявність деяких ізоформ цитохрому асоціюється зі зниженою антиагрегантною ефективністю клопідогрелю. Це спонукало до розгляду можливості впровадження в клінічну практику рутинної агрегометрії тромбоцитів та генетичного тестування, що все ж виявилось невиправданим з фінансових причин. На сьогоднішній день ці методи не стали скринінговими, однак можуть використовуватись лікарями вибірково при клінічній потребі [10; 11].

Прасургель – новітній антитромбоцитарний препарат, що також є про-ліками, з ефектами подібними до клопідогрелю, однак з вираженішим антитромбоцитарним ефектом та швидшим настанням дії, що і обумовило, перш за все, його використання в комбінації з АСК при наданні невідкладної медичної допомоги пацієнтам з гострим коронарним синдромом з можливістю невідкладного проведення черезшкірного коронарного втручання (ЧШКВ). Прасургель виявився ефективнішим за клопідогрель при супутньому прийомі АСК пацієнтами після ЧШКВ, однак не серед пацієнтів з гострим коронарним синдромом, яким ЧШКВ не проводилось. На сьогоднішній день препарат не зареєстрований в Україні.

Тикагрелор. Засіб має низку якісних відмінностей від клопідогрелю та прасургелю, зокрема є активною субстанцією, характеризується зворотньою блокадою агрегації тромбоцитів, має прогнозовану дію та швидке настання ефекту. Крім того, позитивно впливає на локальний внутрішньосудинний метаболізм аденозину, вірогідно сприяючи і вазодилатації. Тикагрелор не виявився ефективнішим за АСК при прямому порівнянні в якості монотерапії серед пацієнтів з виконаним ЧШКВ. Однак, при сумісному використанні з АСК достовірно і суттєво знижував ризик несприятливих клінічних подій у пацієнтів з гострим коронарним синдромом та після перенесеного інфаркту міокарда незалежно від того виконувалась раніше ЧШКВ, чи ні. На сьогоднішній день оптимальніше використовувати тикагрелор замість клопідогрелю при наданні невідкладної допомоги пацієнтові з гострим коронарним синдромом (в навантажувальній дозі), а також в довготривалій тромбопрофілактиці після перенесеного інфаркту міокарда. Стримуючими факторами є вища ціна препарату, достовірно вищий ризик виникнення не-фатальних кровотеч та задишка (здатна погіршувати якість життя).

Інші засоби з антитромбоцитарною дією. В даній статті ми не будемо розглядати інші засоби антитромбоцитарної дії (наприклад, індометацин, дипіридамо́л, силденафі́л, епоростенол, інфліксимаб, абциксимаб та інші), які не використовуються на первинній ланці з метою профілактики кардіоваскулярних подій, хоча для деяких з них наявна міцна доказова база в специфічних сферах терапії.

Підсумовуючи, відмітимо, що призначення анти-тромбоцитарної терапії потребує зваженого підходу з врахуванням наявності показань до призначення та переважанні потенційного ризику над шкодою і завжди повинно бути індивідуалізоване [12; 13].

Сучасні медикаментозні засоби можуть безпечно використовуватись при регулярній оцінці стану пацієнта з призначенням мінімальних доз, що забезпечують необхідну ефективність та за необхідності поєднуватись із гастропротекцією (наприклад, інгібіторами протонної помпи). Необхідно мотивувати пацієнтів до прийому анитромбоцитарних засобів протягом відповідного часу, запобігаючи необгрунтованій відмові від прийому ліків.

Висновки. В своїх висновках ми би хотіли наголосити на ключових положеннях здійснення оптимальної терапії анитромбоцитарними засобами на первинній ланці:

1. АСК є препаратом першого вибору для застосування практично в усіх пацієнтів з показаннями до призначення анитромбоцитарної терапії, враховуючи доведену клінічну ефективність, безпечність та вартість такої терапії.
2. Надавати перевагу використанню тикагрелору або празугрелю додатково до АСК при наданні невідкладної медичної допомоги пацієнтам з го-

стрим коронарним синдромом, лише за неможливості – клопідогрель як альтернатива.

3. Надавати перевагу кишковорозчинним формам АСК при необхідності здійснення довготривалого прийому з метою профілактики гастропатії.

4. Віддавати перевагу тикагрелору або празугрелю (за доступності) в доповнення до АСК для довготривалого прийому пацієнтами після гострих коронарних подій та ЧШКВ.

5. Віддавати перевагу тикагрелору в доповнення до АСК для довготривалого прийому пацієнтами після гострого коронарного синдрому незалежно від виконаного ЧШКВ.

6. За неможливості використання тикагрелору або празугрелю в подвійній терапії з АСК, здійснювати призначення клопідогрелю.

7. Розглядати призначення комбінації аспірину з клопідогрелем з метою тромбопрофілактики при ФП і кількістю балів ≥ 2 за шкалою CHA₂DS₂-VASC лише за неможливості використання НПО-АК або варфарину.

8. Приймати рішення про необхідність призначення АСК з метою тромбопрофілактики при ФП і кількістю балів 1 за шкалою CHA₂DS₂-VASC, враховуючи особливості клінічної характеристики пацієнта.

Література:

1. Gremmel T, Michelson AD, Frelinger AL, Deepak LB. Novel aspects of antiplatelet therapy in cardiovascular disease Res Pract Thromb Haemost. 2018 Jul; 2(3): 439–449.
2. Serrano CV Jr, Soeiro AM, Leal TCAT, et al. Statement on Antiplatelet Agents and Anticoagulants in Cardiology – 2019. Arq Bras Cardiol. 2019;113(1):111–134. Published 2019 Aug 8. doi:10.5935/abc.20190128/
3. Актуальні питання кардіології в практиці сімейного лікаря [Електронний ресурс] / В. М. Ждан, В. І. Доценко, Є. М. Кітура, М. Ю. Бабаніна, О. Є. Кітура, Г. В. Волченко, М. В. Ткаченко, Л. М. Шилкіна ; УМСА, (Вчена рада УМСА Протокол № 9 від 15 травня 2019 р.). – Полтава : УМСА, 2019. – Режим доступу: http://www.umsa.edu.ua/kafhome/kaf_simmed/kaf_simmed_cd01.html/
4. Нетьаженко Н.В. Оцінка ефективності анитромбоцитарних препаратів у неврологічній та кардіологічній практиці: стан проблеми, гендерні відмінності, можливості оптимізації / Український неврологічний журнал. – 2015. – № 2. – С. 14–18.
5. Michelson AD. Antiplatelet therapies for the treatment of cardiovascular disease. Nat Rev Drug Discov. 2010;9:154–69.
6. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2019;March 17:[Epub ahead of print].
7. Consensus Document ANMCO/ANCE/ARCA/GICR-IACPR/GISE/SICOA: Long-term Antiplatelet Therapy in Patients with Coronary Artery Disease. Eur Heart J Suppl. 2018 May; 20(Suppl F): F1–F74. Published online 2018 May 31. doi: 10.1093/eurheartj/suy019/
8. Levine GN, Bates ER, Bittl JA, et al. 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: a Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2016;68:1082–115/
9. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: the Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2018;39:213–60/
10. Gremmel T, Panzer S. Clinical, genetic and confounding factors determine the dynamics of the in vitro response/non response to clopidogrel. Thromb Haemost. 2011;106:211–8.
11. Ostrowska M, Kubica J, Adamski P, et al. Stratified Approaches to Antiplatelet Therapies Based on Platelet Reactivity Testing. Front Cardiovasc Med. 2019;6:176. Published 2019 Dec 3. doi:10.3389/fcvm.2019.00176/
12. Gurbel PA, Myat A, Kubica J, Tantry US. State of the art: Oral antiplatelet therapy. JRSM Cardiovasc Dis. 2016;5:2048004016652514. Published 2016 Jun 1. doi:10.1177/2048004016652514.
13. Winter MP, Kozi ski M, Kubica J, Aradi D, Siller-Matula JM. Personalized antiplatelet therapy with P2Y12 receptor inhibitors: benefits and pitfalls. Postepy Kardiol Interwencyjne. 2015;11(4):259-280. doi:10.5114/pwki.2015.55596.

Коробко Ю. Є.,
аспірант кафедри дитячої хірургії
Вінницького національного медичного університету
імені М. І. Пирогова

Коноплицький В. С.,
доктор медичних наук,
професор кафедри дитячої хірургії
Вінницького національного медичного університету
імені М. І. Пирогова

ДІАГНОСТИКА ГОСТРОГО АПЕНДИЦИТУ У ДІТЕЙ З УРАХУВАННЯМ ВИЗНАЧЕННЯ ІНТЕГРАЛЬНОГО ІНДЕКСУ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ ОРГАНІЗМУ

Стаття присвячена дослідженню особливостей гемограми при різних формах гострого апендициту на основі вивчення індексів ендогенної інтоксикації організму. Проведені дослідження периферійної крові у 400 дітей з підозрою на гострий апендицит, середній вік яких склав $12,6 \pm 1,2$ р., в результаті яких визначені достовірні відмінності між різними інтегральними показниками ендотоксикозу організму, а саме індексу співвідношення лейкоцитів і ШОЕ та індексу зсуву лейкоцитів, які враховують всі чинники гемограми.

Метою роботи була розробка інтегрального індексу інтоксикації організму при гострому апендициті у дітей та прогнозування на його основі різних форм ускладненого перебігу захворювання з урахуванням показників розширеного загального аналізу периферійної крові.

Інтегральний підхід до інтерпретації показників ендогенної інтоксикації за даними гемограми на основі величини сумарного індексу ендогенної інтоксикації дозволяє оцінити виразність ендотоксемії, на основі якої можливо спрогнозувати наявну форму патології та своєчасно обрати необхідну лікувальну тактику. Перевищення величини запропонованого сумарного індексу ендогенної інтоксикації організму більше ніж в два рази засвідчує у дитини наявність рівня ендотоксикозу характерного для деструктивних форм гострого апендициту, перевищення індексу більше ніж в 2,5 рази вказує на можливий ускладнений перебіг патології у вигляді перитоніту.

Ключові слова: діти, гострий апендицит, ендогенна інтоксикація, індекс.

Статья посвящена исследованию особенностей гемограммы при разных формах острого аппендицита на основании изучения индексов эндогенной интоксикации организма. Проведенные исследования периферической крови у 400 детей с подозрением на острый аппендицит, средний возраст которых составлял $12,6 \pm 1,2$ лет в результате которых определены достоверные отличия между разными интегральными показателями эндотоксикоза организма, а именно индекса соотношения лейкоцитов и СОЭ и индекса сдвига лейкоцитов, которые учитывают все факторы гемограммы.

Целью работы – разработка интегрального индекса интоксикации организма при остром аппендиците у детей и прогнозирование на основании его различных форм осложненного заболевания, с учетом показателей расширенного общего анализа периферической крови.

Интегральный подход к интерпретации показателей эндогенной интоксикации по данным гемограммы на основании суммарного индекса эндогенной интоксикации позволяет оценить степень эндотоксемии, на основании которой можно прогнозировать существующую форму патологии и своевременно выбирать необходимую медицинскую тактику. Превышение значения предлагаемого суммарного индекса эндогенной интоксикации организма более чем в два раза показывает, что ребенок имеет уровень эндотоксикоза, характерный для деструктивных форм острого аппендицита, превышающий индекс более чем в 2,5 раза, указывает на возможное наличие осложнений в виде перитонита.

Ключевые слова: дети, острый аппендицит, эндогенная интоксикация, индекс.

The article is devoted to the study of the features of the hemogram in various forms of acute appendicitis based on the study of indices of endogenous intoxication of the body. Peripheral blood studies were performed in 400 children with suspected acute appendicitis, whose average age was 12.6 ± 1.2 years, as a result of which significant differences were determined between different integral indicators of endotoxemia of the body, namely the leukocyte-ESR index and the shift index leukocytes, which take into account all the factors of the hemogram.

The aim of the work was to develop an integrated index of intoxication of the body in acute appendicitis in children and predict on its basis various forms of complicated disease, taking into account the indicators of general analysis of peripheral blood.

An integrated approach to the interpretation of indicators of endogenous intoxication based on the value of the total index of endogenous intoxication allows to assess the severity of endotoxemia, based on which it is possible to predict the existing form of pathology and timely choose the necessary treatment tactics. Exceeding the value of the proposed total index of endogenous intoxication of the body more than twice indicates that the child has the level of endotoxemia characteristic of destructive forms of acute appendicitis, exceeding the index more than 2.5 times indicates a possible complicated pathology in the form of peritonitis.

Key words: children, acute appendicitis, endogenous intoxication, index.

Вступ. Діагностика гострого апендициту залишається важливою проблемою сучасної хірургії дитячого віку. Діагностика гострого апендициту у дітей ускладнена в зв'язку із значними анатомічними відмінностями та фізіологічними особливостями дитячого організму, що призводить до затримки термінів хірургічного лікування та відповідно до підвищеного ризику розвитку ускладнень [1, с. 268].

Крім того, диференційна діагностика патологічних процесів, які схожі на гострий апендицит, в деяких випадках являє собою велику проблему, особливо у дітей молодшої вікової групи [2, с. 912; 3, с. 131; 4, с. 74].

З метою інтегральної оцінки клінічних та лабораторних ознак при гострих запальних процесах в черевній порожнині, хірургам для стратифікації пацієнтів було запропоновано ряд діагностичних шкал (ДШ), в тому числі для діагностики гострого апендициту, такі як Alvarado, Fenyó, Lindberg, Eskelien, Christian та ін. [5, с. 42]. Однак, систематизований огляд 14 діагностичних шкал гострого апендициту (2013), в якості найбільш об'єктивних та роботоспроможних визначив діагностичні шкали Alvarado, Fenyó та Eskelien за умов комплексної оцінки лабораторних даних та додаткових клінічних візуальних методів дослідження [6, с. 13; 7, с. 711]. В педіатричній практиці запропонована діагностична шкала Lintula, чутливість якої за даними рандомізованого дослідження склала 87%, специфічність 59% та точність 74% [8, с. 164]. Крім того, швидке визначення показників, які входять до діагностичних шкал не завжди доступне, що пов'язано з можливостями лабораторій медичних закладів, тривалістю досліджень та оцінкою їх результатів в бальній системі, які іноді є досить суб'єктивними.

Лише клінічні прояви симптомокомплексу ендогенної інтоксикації малоспецифічні, в тому числі при гострому апендициті, а визначення інтегральних показників ендотоксикозу дозволяє оцінити стан хворого, не залучаючи спеціальні методи дослідження, за даними загального клінічного аналізу крові [9, с. 66]. Одночасно з тим, проблема застосування лабораторних досліджень крові в діагностиці гострого апендициту полягає в їх низькій специфічності та чутливості [10, с. 23].

Розробка достовірного та доступного алгоритму діагностики гострого апендициту, в тому числі з урахуванням інтегральних показників гемограми, який би дозволив в короткі терміни вирішити питання про доцільність виконання апендектомії, залишається на сьогоднішній день невирішеною проблемою дитячої хірургії.

Обґрунтування дослідження. В процесі філогенезу у людини сформувалась важлива базова біологічна функція – ендоекології (забезпечення “чистоти” внутрішнього середовища організму), яка згідно до сучасних уявлень підтримує гомеостаз на молекулярному рівні, обмежуючи перевищення меж будь-яких метаболітів та фізико-хімічних параметрів [11, с. 152].

Реалізація функції ендоекології відбувається за рахунок двох неспецифічних біологічних реакцій: екскреції та запалення. При перевищенні величин біологічно активних частинок в 70 кД (межа для проходження через нефрон), до утилізації мета-

болітів долучаються клітини пухкої сполучної тканини (нейтрофіли, макрофаги, ендотеліальні клітини). Перша ланка такого механізму – сегментарні нейтрофіли, мають рецептори для ідентифікації патогенів, через що реакції гранулоцитарної системи вважаються неспецифічними, так як можуть розвинути у відповідь на різноманітні інфекційні (віруси, бактерії та їх токсини) і неінфекційні (фізичне навантаження, травма, гіпоксія, стрес) фактори. Зважаючи на цей факт, будь які лейкоцитарні індекси необхідно розглядати лише у якості клітинних маркерів реактивності гранулоцитарної системи, які в деяких випадках не відображають наявність ендогенної інтоксикації, особливо при зменшенні їх рівнів нижче середньо визначених величин [11, с. 152; 12, с. 25].

Це характерно для розвитку гострого апендициту, при якому надлишкове утворення метаболітів не завжди має лавиноподібний характер, а ендогенна інтоксикація може мати латентний перебіг, але з високим навантаженням на системи елімінації, що важко визначити на ранніх стадіях розвитку патології та спрогнозувати її перебіг в подальшому лише по змінам в лейкограмі [13, с. 423].

Ендогенна інтоксикація, як будь який токсикоз це каскадний, стадійний, схильний до прогресування генералізований процес, зумовлений накопиченням в кров'яному руслі токсичних речовин у концентраціях, які перевищують функціональні можливості природних систем детоксикації з послідовним пошкодженням інших органів та систем організму. При цьому одним із органів мішеней є кістковий мозок в якому при наявності ендогенної інтоксикації подразнюються одночасно червоний та білий його паростки, що проявляється певними змінами в гемограмі. Аналіз складових гемограми в динаміці перебігу запального процесу у інтегральному обчисленні дозволить визначити наявність гострого апендициту у дітей.

Мета дослідження: розробка інтегрального індексу інтоксикації організму при гострому апендициті у дітей та прогнозування на його основі різних форм ускладненого перебігу захворювання з урахуванням показників розширеного загального аналізу периферійної крові.

Матеріали і методи. Всього в дослідження було долучено 400 осіб, яких були розділено на 4 групи, по 100 дітей: I група – практично здорові діти; II група – пацієнти з госпіталізованими у хірургічне відділення з абдомінальним больовим синдромом, у яких за результатами клініко-лабораторних досліджень в динаміці патології не було виявлено; III група – пацієнти оперовані з приводу деструктивних форм гострого апендициту, перебіг якого не був ускладнений перитонітом; IV група – пацієнти оперовані з приводу деструктивних форм гострого апендициту, перебіг якого був ускладнений перитонітом різної поширеності. Діти із катаральними формами гострого апендициту в дослідження не залучались. Середній вік пацієнтів склав 12,6±1,2 років.

Критерієм для включення у вибірку була письмова добровільна згода батьків пацієнта та наявність технічної можливості провести весь комплекс дослідницьких заходів при госпіталізації.

Проведено аналіз гематологічних показників крові у всіх пацієнтів чотирьох груп дослідження (індексу співвідношення лейкоцитів і ШОЕ (ІСЛШОЕ) та індексу зсуву лейкоцитів (ІЗЛ) за Н.И. Ябучинським). Зразки крові на дослідження брали безпосередньо при госпіталізації пацієнтів на стаціонарне лікування. Дослідження крові проводили стандартними методами: ШОЕ мікрометодом Т.П. Панченкова, підрахунок кількості лейкоцитів у камері Н.К. Горяєва, імерсійна диференціальна мікроскопія забарвлених мазків крові на бінокулярному мікроскопі.

Розрахунок ІСЛШОЕ проводили за формулою $ІСЛШОЕ = \frac{Л \times ШОЕ}{100}$, де: Л – кількість лейкоцитів; ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів. А розрахунок ІЗЛ проводили за формулою $ІЗЛ = \frac{e + b + n + c + y + m}{(мон + лім)}$, де e – еозинофіли; б – базофіли; п – паличкоядерні нейтрофіли; с – сегментоядерні нейтрофіли; мц – мієлоцити; мон – моноцити; лім – лімфоцити [14, с.59].

Для оцінки достовірності зроблених висновків відносно різниць порівнюваних вибірок в роботі обчислювались похибки визначення середніх – *m*, які рекомендовані статистичною теорією оцінювання. Ці ж оцінки *m* використовувались в дослідженні для підтвердження достатності об'єму вибірки вимірювання. Кількість спостережень вважали достовірними при значенні середньоквадратичного відхилення ($p < 0,05$).

Результати дослідження. Внаслідок дії специфічних збудників та факторів запалення при запальних захворюваннях причиною лейкоцитозу є стимуляція лейкопоетичної функції кровотворних органів зумовлюючи клінічну хвороби. У дітей молодшої вікової групи кількість лімфоцитів з віком зменшується при одночасному збільшенні нейтрофілів, і з 4 – 6 років на тлі збільшення числа нейтрофілів продовжує зменшуватись кількість лімфоцитів, і продовжується цей процес до початку підліткового періоду.

Стосовно рівня лейкоцитів периферійної крові, то їх референтна кількість в нормі має певну тенденцію до змін, а саме зменшення їх кількості із віком, від $6,0 - 17,5 \times 10^9/л$ в 1 рік і до $4,5 - 10,0 \times 10^9/л$ в 16 років, досягаючи «дорослих» показників у віці 18–21 рік. Крім того, термін «лейкоцитоз» має більш багатогранну трактовку ніж «... збільшення загальної кількості лейкоцитів периферійної крові більше середнього рівня норми», згідно влучного вислову О.В. Николаєва та співавт., (2016) [15, с. 128]. В дослідженні Kessler N. et al.

(2004) за участю пацієнтів віком від 15 до 83 років з підозрою на гострий апендицит виявлено, що наявність лейкоцитозу в межах більше $10 \times 10^9/л$ для діагностики апендициту мав чутливість 77%, а специфічність – 63%, тобто приблизно у одного із чотирьох хворих з апендицитом підвищений лейкоцитоз відсутній [18, с. 472; 19, с. 297].

Разом із тим, будь-яка орієнтація тільки на кількість лейкоцитів достатньо ненадійна, через часту неадекватну реакцію на інфекцію, яка пов'язана з віком, статтю, тривалістю інфекційного процесу, наявністю супутньої патології та ін. [16, с. 196]. За даними групи російських авторів, наявність лейкоцитозу $> 10 \times 10^9/л$ при наявності інших клінічних проявах гострого апендициту, в діагностичному аспекті має чутливість лише 85% при специфічності 74% [17, с. 784].

Другим лабораторним клінічно-значимим показником гемограми є ШОЕ – неспецифічний показник запалення, величина якого залежить від багатьох фізіологічних та патологічних факторів, статі, тривалості безпосереднього проведення дослідження (осідання еритроцитів відбувається в три фази, які мають різну швидкість), пора доби, білковий склад плазми (гострофазні білки прискорюють ШОЕ). При гострих запальних процесах зміна ШОЕ спостерігається через 24 години після початку гіпертермії та збільшення кількості лейкоцитів. Зменшення кількості еритроцитів крові призводить до прискорення ШОЕ, а збільшення відповідно сповільнює швидкість седиментації.

Стосовно змін лейкограми, то підвищення сумарного відсоткового вмісту нейтрофілів понад норми у кожного хворого свідчить лише про можливість розвитку в організмі запального процесу.

Тому на першому етапі реалізації мети нашого дослідження нами вивчалась динаміка рівнів ІСЛШОЕ та ІЗЛ для визначення їх спроможності в якості маркерів ендогенної інтоксикації при різних формах гострого апендициту у дітей.

В таблиці № 1 для порівняння наведені величини ІСЛШОЕ та ІЗЛ при госпіталізації у пацієнтів всіх груп спостереження.

Отримані дані довели той факт, що динаміка аналізованих показників мала позитивний приріст в усіх групах дослідження, який свідчив про їх спроможність в якості маркерів ендотоксикозу в перекібі гострого апендициту у дітей.

Беручи до уваги отримані дані та інформаційні повідомлення інших дослідників, нами запропоновано інтегральний сумарний індекс ендогенної інтоксикації (СІЕІ), в якому були враховані всі складові гемограми, і який обраховували за формулою:

Таблиця 1

Величини ІСЛШОЕ та ІЗЛ при госпіталізації у пацієнтів всіх груп порівняння

Показники ендогенної інтоксикації організму (ум. од.)	Норма	При підозрі на гострий апендицит	P	Гострий апендицит без перитоніту	P	Гострий апендицит + перитоніт	P
	n=100	n=100		n=100		n=100	
ІСЛШОЕ	0,32±0,01	1,13±0,15	<0,05	1,29±0,14	<0,05	2,19±0,32	<0,05
ІЗЛ	2,52±0,1	3,48±0,51	>0,05	5,76±0,89	<0,05	5,46±0,48	<0,05

Величина СІЕІ при госпіталізації у пацієнтів всіх груп порівняння

Сумарний показник ендogenous інтоксикації організму	Норма	При підозрі на гострий апендицит	P	Гострий апендицит без перитоніту	P	Гострий апендицит + перитоніт	P
	n=100	n=100		n=100		n=100	
СІЕІ (ум. од.)	1,42±0,06	2,31±0,32	<0,05	3,52±0,45	<0,05	3,80±0,31	<0,05

$$СІЕІ = \frac{ІСЛШОЕ + ІЗЛ}{2} = \left(\frac{Л \times ШОЕ}{100} + \frac{(e + б + n + c + ю + мц)}{(мон + лім)} \right) / 2,$$

де: СІЕІ – сумарний індекс ендogenous інтоксикації; Л – кількість лейкоцитів; ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів; е – еозинофіли; б – базофіли; n – паличкоядерні нейтрофіли; с – сегментоядерні нейтрофіли; мц – мієлоцити; мон – моноцити; лім – лімфоцити; СІЕІ в нормі складає 1,42±0,06 ум. од.

Дослідження розрахункових величин СІЕІ при різних формах патології чітко визначило наявність позитивно спрямованої динаміки (табл. 2).

Наявність такої позитивної динаміки СІЕІ вказує на наявність та збільшення величини ендogenous інтоксикації при зростанні явищ тканинної деструкції, що розцінене в якості прямої ознаки автоінтоксикації.

Обговорення результатів. Таблиця № 1 наглядно відображає збільшення в 3,53 рази величини ІСЛШОЕ в II групі відносно I групи (відповідно 1,13±0,15 ум. од. проти 0,32±0,01 ум. од. (p<0,05)); в 4,03 рази в III групі (відповідно 1,29±0,14 ум. од. проти 0,32±0,01 ум. од. (p<0,05)); в 6,84 рази в IV групі (відповідно 2,19±0,32 ум. од. проти 0,32±0,01 ум. од. (p<0,05)).

Практично аналогічна динаміка визначена при аналізі величини ІЗЛ, а саме збільшення в 1,38 рази величини показника в II групі відносно до норми (відповідно 3,48±0,51 ум. од. проти 2,52±0,1 ум. од. (p>0,05)); в 2,29 рази в III групі (відповідно 5,76±0,89 ум. од. проти 2,52±0,1 ум. од. (p<0,05)); в 2,17 рази в IV групі (відповідно 5,46±0,48 ум. од. проти 2,52±0,1 ум. од. (p<0,05)).

Така суттєва позитивна динаміка показників ІСЛШОЕ та ІЗЛ як маркерів ендogenous інтоксикації при гострому апендициті у дітей була характерною і для запропонованого інтегрального СІЕІ.

В II групі пацієнтів величина СІЕІ була збільшена лише в 1,63 рази у порівнянні з групою контролю (відповідно 2,31±0,32 ум. од. проти 1,42±0,06 ум. од. (p<0,05)).

В III групі величина СІЕІ була більшою у 2,48 рази за рівень показника I групи порівняння (відповідно 3,52±0,45 ум. од. проти 1,42±0,06 ум. од. (p<0,05)).

В IV групі рівень СІЕІ перевищував вже в 2,68 рази величину показника в I групі порівняння (відповідно 3,80±0,31 ум. од. проти 1,42±0,06 ум. од. (p<0,05)).

Отримана динаміка інтегрального СІЕІ клінічно корелювала із даними проведених інструментальних досліджень та інтраопераційних знахідок. Більше ніж двократне збільшення величини СІЕІ в III та IV групах засвідчує високу ступінь активності запального процесу.

При виборі будь якого діагностичного індексу повинна враховуватись його чутливість та специфічність. Чутливість індексу дає позитивний результат при наявності патологічного процесу, а специфічність необхідна для підтвердження діагнозу, який запропонований на основі інших даних.

Бажано, щоб діагностичний індекс одночасно був і високочутливим і високоспецифічним. Зазвичай досягти цього важко, але можливий компроміс між ними, особливо в тих випадках, коли клінічні дані приймають значення в певному інтервалі.

Чутливість та специфічність діагностичного індексу на першому етапі дослідження визначалась шляхом складання таблиці, в яку вносили кількість справжньо-позитивних, хибно-позитивних, хибно-негативних та справжньо-негативних результатів (рис. 1).

Питання про «справжність» та «хибність» результатів нами вирішувалось при порівнянні обчислень результатів гемограми із інтраопераційними знахідками.

		ГОСТРИЙ АПЕНДИЦИТ	
		Присутній	Відсутній
Індекс	Позитивний	Справжньо-позитивний a	Хибно-позитивний b
	Негативний	Хибно-негативний c	Справжньо-негативний d

Рис. 1. Співвідношення між результатами діагностичного індексу за наявністю гострого апендициту

На другому етапі розраховували чутливість та специфічність окремих симптомів за формулами:

$S_e = a/(a+c)$, де S_e – чутливість; a – кількість справжньо-позитивних результатів індексу; c – кількість хибно-негативних результатів індексу.

$S_p = d/(b+d)$, де S_p – специфічність; b – кількість хибно-позитивних результатів індексу; d – кількість справжньо-негативних результатів індексу.

Згідно вимог доказової медицини значимість інтегрального СІЕІ визначається за наступними критеріями: чутливість (S_e); специфічність (S_p); прогностична цінність позитивного (+PV) та негативного (-PV) результату; відношення правдоподібності позитивного (LR+) та негативного (LR-) результатів [20, с. 199].

Друга частина роботи базувалась на результатах визначення СІЕІ в II, III та IV групах пацієнтів, загальна кількість яких складала 300 дітей. Серед всіх пацієнтів даних груп справжньо-позитивні результати (**a**) визначені у 184 пацієнтів, хибно-негативні (**c**) – у 16, хибно-позитивні (**b**) – у 8 та справжньо-негативні (**d**) у 92 дітей.

Після відповідних обчислень отримані наступні результати:

Чутливість (S_e) = $a/(a+c) = 186/200 = 0,93$ або 93%;

Специфічність (S_p) = $d/(b+d) = 92/100 = 0,92$ або 92%;

Розповсюдженість захворювання (P) = $(a+c)/(a+b+c+d) = (184+16)/(184+16+8+92) = 200/300 = 0,67$;

Відношення правдоподібності негативного результату тесту (LR-) = $(c/(a+c))/(d/(d+b)) = (16/200)/(92/100) = 0,08/0,92 = 0,09$;

Прогностична цінність негативного результату тесту (PV-) = $c/(c+d) = 16/108 = 0,15$.

Відношення правдоподібності позитивного результату тесту (LR+) = $(a/(a+c))/(b/(b+d)) = (184/200)/(8/100) = 0,92/0,08 = 11,5$;

Прогностична цінність позитивного результату тесту (PV+) = $a/(a+b) = 184/192 = 0,96$.

Отримані дані засвідчили, що інтегральний СІЕІ у дітей при гострому апендициті володіє високою чутливістю (93%) та специфічністю (92%).

Висновки. При ускладненому перебігу гострого апендициту вогнище інфекції є однією з основних причин у виникненні та розвитку ендогенної інтоксикації, рівень якої пов'язаний із важкістю тканинного руйнування. Інтегральний підхід до інтерпретації показників ендогенної інтоксикації за даними гемограми на основі величини СІЕІ дозволяє оцінити виразність ендотоксемії, на основі якої можливо спрогнозувати наявну форму патології та своєчасно обрати необхідну лікувальну тактику. Перевищення величини запропонованого сумарного індексу ендогенної інтоксикації організму більше ніж в два рази засвідчує у дитини наявність рівня ендотоксикозу характерного для деструктивних форм гострого апендициту, перевищення індексу більше ніж в 2,5 рази вказує на можливий ускладнений перебіг патології у вигляді перитоніту. Введення розробленого сумарного індексу ендогенної інтоксикації в алгоритм гострого апендициту дозволить покращити результати ранньої діагностики та в певній мірі спрогнозувати форму патології та її перебіг у дітей.

Застосування запропонованого інтегрального СІЕІ у поєднанні з результатами клінічних обстежень даними додаткових методів обстеження дозволяють своєчасно та точно встановити діагноз гострого апендициту у дітей, уникати невіправданих оперативних втручань на органах черевної порожнини.

Література:

1. Keyzer C, Gevenois PA. Imaging of Acute Appendicitis in Adults and Children. Springer. 2016;268. Available from: DOI: 10.1007/978-3-642-17872-6.
2. Zatevahin II, Kirienko AI, Kubyishkin VA. Abdominalnaya hirurgiya. Natsionalnoe rukovodstvo. Kratkoe izdanie. Moskva: GEOTAR-Media; 2016. 912 p.
3. Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, et al. The Journal of Pain. 2016;17(2):131-157. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpain.2015.12.008>.
4. Panasyuk AI, Shurygina IA, Byrgazov RO, Grigoryev YG. Chronic appendicitis. definition, diagnosing and treatment. Russian Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care". 2016;3:74-78.
5. Kaminskiy MN, Vavrinchuk SA. Sravnitel'naya otsenka i optimizatsiya diagnosticheskikh shkal ostrogo appenditsita. Molodoy ucheniyu. 2017;42:42-55. Available from: <https://moluch.ru>.
6. Timerbulatov SV, Timerbulatov VM, Sagitov RV, Mekhdiev DI, Sakhautdinov RM. Acute Appendicitis: Clinical Laboratory, Laparoscopic, Pathomorphological Parallels. Creative surgery and oncology. 2019;9(1):13-17. Available from: <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-1-13-17>.
7. Wilasrusmee C, Anothaisintawee T. Diagnostic Scores for Appendicitis: A Systematic Review of Scores' Performance. British Journal of Medicine & Medical Research. 2014;4(2):711-730.
8. Lintula H, Pesonen E. A diagnostic score for children with suspected Appendicitis. Langenbecks Arch Surg. 2005;390:164-170.
9. Konopliitsky VS, Motygin VV, et al. Mathematical modeling for prediction of complicated acute appendicitis in children. Perioperaciina Medicina. 2018;1:66-69. Available from: DOI: 10.31636/prmd.v1i1.10.
10. Vakulchuk VG, Statskevich SYu, Polityko DD. Analysis of the results of using the pediatric appendicitis score in the differential diagnosis of abdominal pain in children aged 5-17 years. Paediatric surgery. 2019;2(63):23-28. Available from: DOI 10.15574/PS.2019.63.23.
11. Sidelnikova VI, Chernitskiy AE, Retskiy MI. Endogennaya intoksikatsiya i vospalenie: posledovatel'nost reaktivnykh i informativnykh markerov. Selskohozyaystvennaya biologiya. 2015;50(2):152-161.
12. Lee ACW. Diagnosing Infections from the Peripheral Blood Smear. HK J Paediatr (new series). 2018;23:25-28.
13. Çınar H, Ayg n A, Derebey M, et al. Significance of hemogram on diagnosis of acute appendicitis during pregnancy. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg. 2018;24(5):423-428. Available from: doi: 10.5505/tjtes.2018.62753.

14. Tarasenko AV, Alekseev SA, Fiodorov VN, Dudko AA. Evaluation of endogenous intoxication and necrotizing pancreatitis patients adverse outcomes forecasting. *Voennaj medicina*. 2016;2:59–62.
15. Nikolaeva OV, Kucheryavenko MA, Shutova NA, et al. *Patofiziologiya sistemyi krovi*. Harkov: Tipografiya Madrid; 2016. P. 2, *Narusheniya v sisteme leykotsitov*; 128 p.
16. Sovtsov SA. *Ostryiy appenditsit. Klinika, diagnostika, lechenie*. Chelyabinsk; 2016. 196 p.
17. Razumovskogo AYU, editor. *Detskaya hirurgiya. Nats. Rukovodstvo*. IG «GEOTAR-Media»; 2016. 784 p.
18. Kessler N. Appendicitis: evaluation of sensitivity, specificity and predictive values of US, Doppler US and laboratory findings / N. Kessler, C. Cyteval, B. Gallix [et al.] // *Radiology*. – 2004. – Vol. 230, № 2. – P. 472–478.
19. Борис Б. Обследование взрослых пациентов по поводу острой боли в животе / Б. Борис // *Медицина світу*. – 2008. – Т. 25, № 6. – С. 297–304.
20. Изосимова, Т. Н. Об одном методе компьютерного анализа диагностических тестов / Т. Н. Изосимова, В. Г. Вакульчик, И. А. Хмурчик // *Актуальные проблемы математики и компьютерного моделирования : сб. науч. тр. / ГрГУ им. Я. Купалы*. – Гродно, 2007. – С. 199–204.

Худзій С. С.,
молодший науковий співробітник
лабораторії молекулярної генетики
ДУ «Інститут патології крові
та трансфузійної медицини НАМН України»

МОЛЕКУЛЯРНІ АСПЕКТИ ЦИТОКІНОВОЇ СИГНАЛІЗАЦІЇ ЧЕРЕЗ JAK/STAT ШЛЯХ

Цитокини – велика група білків, пептидів або глікопротеїнів, які секретуються специфічними клітинами імунної системи. Цитокини є категорією сигнальних молекул, які опосередковують та регулюють імунітет, запалення та кровотворення. Характерними ознаками цитокінів є функціональна плейотропія та надмірність. Кожен цитокин продукується різними типами клітин і діє на широкий спектр клітин та тканин-мішеней. Спочатку вважалося, що кожен цитокин має специфічний рецептор і унікальну систему передачі сигналу. Однак, широкі дослідження цитокінів та їх рецепторів показали, що багато цитокінів мають спільні рецепторні субодиниці та систему передачі сигналу, а біологічні функції одного цитокину можуть змінюватися залежно від стану клітин. Для розуміння плейотропії та надмірності, а також специфічності цитокінів важливими є знання про структуру та функції цитокінових рецепторів. Серед шляхів трансдукції сигналу нещодавно вивчений JAK/STAT шлях, що індукує активацію рецепторних комплексів та транскрипцію різних генів, сприяє подальшому розумінні механізмів дії цитокінів. В статті розглядаються молекулярні деталі сигнального каскаду, спричиненого цитокинами. Описується будова білків, включаючи рецептори, кинази та фактори транскрипції, які ініціюють і поширюють сигналізацію, та регуляторні білки, які контролюють її.

Ключові слова: цитокинова сигналізація, JAK/STAT шлях, цитокин, цитокиновий рецептор, Янус тирозинкіназа (JAK), сигнальні трансдуктори та активатори транскрипції (STAT), білки-супресори цитокинової сигналізації (SOCS).

Цитокины – большая группа белков, пептидов или гликопротеинов, которые секретируются специфическими клетками иммунной системы. Цитокины представляют собой категорию сигнальных молекул, которые опосредуют и регулируют иммунитет, воспаление и кроветворение. Характерными признаками цитокинов является функциональная плейотропия и избыточность. Каждый цитокин продуцируется различными типами клеток и действует на широкий спектр клеток и тканей-мишеней. Сначала считалось, что каждый цитокин имеет специфический рецептор и уникальную систему передачи сигнала. Однако, широкие исследования цитокинов и их рецепторов показали, что многие цитокины имеют общие рецепторные субъединицы и систему передачи сигнала, а биологические функции одного цитокина зависят от состояния клеток. Для понимания плейотропии и избыточности, а также специфики цитокинов важны знания о структуре и функции цитокиновых рецепторов. Среди путей трансдукции сигнала недавно открыт JAK/STAT путь, который непосредственно связывает активацию рецепторных комплексов и транскрипцию различных генов, способствует дальнейшему пониманию механизмов действия цитокинов. В статье рассматриваются молекулярные детали сигнального каскада, вызванного цитокинами. Описывается строение белков, включая рецепторы, киназы и факторы транскрипции, которые инициируют и распространяют сигнализацию, и регуляторные белки, которые контролируют ее.

Ключевые слова: цитокиновая сигнализация, JAK/STAT путь, цитокин, цитокиновый рецептор, Янус тирозинкіназа (JAK), сигнальные трансдукторы и активаторы транскрипции (STAT), белки-супресоры цитокиновой сигнализации (SOCS).

Cytokines are a large group of proteins, peptides or glycoproteins that are secreted by specific cells of immune system. Cytokines are a category of signaling molecules that mediate and regulate immunity, inflammation and hematopoiesis. The characteristic features of cytokines are functional pleiotropy and redundancy. Each cytokine is produced by a variety of cell types and acts on a wide range of target cells and tissues. It was originally thought that each cytokine has a specific receptor and a unique signal transduction system. However, extensive studies on cytokines and their receptors revealed that many cytokines share receptor subunits and signal transduction system, and that biological functions of a single cytokine can vary depending on the status of the cells. Therefore, it is important to know the structure and function of cytokine receptors to understand the pleiotropy and redundancy as well as specificity of cytokines. Among signal transduction pathways, recently identified JAK/STAT pathway, which connects activation of the receptor complexes and transcription of various genes directly, would give us further insights in the mechanisms of cytokine action. The molecular details of the cytokine-induced signaling cascade are considered in the article. Describes the architectures of the proteins involved, including the receptors, kinases, and transcription factors that initiate and propagate signaling and the regulatory proteins that control it.

Key words: cytokine signaling, JAK/STAT pathway, cytokine, cytokine receptor, Janus tyrosine kinase (JAK), signal transducers and activators of transcription (STAT), suppressors of cytokine signaling proteins (SOCS).

Цитокини – секретійні глікопротеїни, що діють як міжклітинні месенджери для контролю кровотворної та імунної систем та відповіді на запалення. Встановлено, що біологічна активність цитокінів проявляється тільки після зв'язування зі своїми рецепторами, розміщеними на поверхні мембран клітин-мішеней [1, с. 1985]. Багато

внутрішньоклітинних сигнальних шляхів ведуть від поверхневих рецепторів до ядра, де вони змінюють транскрипцію генів. Одним із найбільш безпосередніх шляхів є сигнальний каскад JAK/STAT. JAK/STAT шлях активується більше, ніж 50 цитокинами та гормонами, які зв'язуються рецепторами цитокінів, індукуючи проліферацію, дифе-

ренціювання, ріст або апоптоз їх цільових клітин [1, с. 1984; 2, с. 48; 3, с. 2].

JAK/STAT сигналізація починається з активації JAK-кіназ шляхом зв'язування ліганду, такого як фактори росту, інтерферони або інтерлейкіни зі специфічними трансмембранними рецепторами. Широкий спектр рецепторів, що пов'язані з активацією JAK/STAT сигнального каскаду при онкологічних захворюваннях, узагальнені в таблиці 1.

Рецептори цитокінів, ймовірно, є найбільш відомою родиною трансмембранних рецепторів, пов'язаних з JAK-активацією. Оцінка ре-

акції на цитокінову стимуляцію у поколінні нокаутованих мишей суттєво сприяли нашому розумінню про взаємозв'язок між JAK і цитокіновими рецепторами [4, с. 3–5].

Біологічні ефекти цитокінів опосередковуються через специфічні клітинні рецепторні комплекси, що зв'язують цитокіни з дуже високою афінністю, причому деякі цитокіни можуть використовувати загальні субодиниці рецепторів. Кожен цитокін зв'язується зі своїм специфічним рецепторним комплексом, однак, всі рецептори цитокінів можуть бути поділені на п'ять основних груп. Найбільш по-

Таблиця 1

Короткий огляд рецепторів, що беруть участь в активації JAK/STAT сигнального шляху при онкологічних захворюваннях

Рецептори	Онкотип*	Активовані JAK	Активовані STAT	
G-білкові рецептори (GPCR)	5-HT2AR	Рак молочної залози	JAK2	STAT3
	CCR 2	Плоскоклітинний рак	JAK2	STAT3
	CCR 5	Рак молочної залози	JAK1	STAT5
	CXCR4	Рак молочної залози	JAK2,3	STAT1,2,3,5
	PAFR	Рак молочної залози; гепатоцелюлярний рак	JAK2; TYK2	STAT1,2,3,5
	PAR 1	Рак молочної залози	JAK2	STAT1,3
	BDKRB2 (B2R)	Рак яєчників; підшлункової залози	TYK2	STAT3
Цитокінові рецептори	AT1 R	Рак молочної залози	JAK2; TYK2	STAT1,2,3,5
	IL-2 R	Гліома; рак молочної залози	JAK1,2,3	STAT1,3,4,5
	IL-3 R	Онкогематологія	JAK1,2	STAT5
	IL-4 R	Рак шийки матки; яєчників; печінки	JAK1,3	STAT6
	IL-5 R	Лейкемія	JAK1,2	STAT1,5
	IL-6 R	Рак молочної залози	JAK1,2; TYK2	STAT1,3
	IL-7 R	Множинні типи	JAK1,3	STAT1,3,5
	IL-9 R	Рак яєчників; підшлункової залози	JAK1,3	STAT1,3,5
	IL-10 R (α & β)	Множинні типи	JAK1; TYK2	STAT1,3
	IL-11 R	Рак молочної залози; простати	JAK1,2	STAT1,3
	IL-12 R	Рак яєчників; меланома	JAK2; TYK2	STAT1,3,4,5
	IL-13 R	Множинні типи	JAK1,2; TYK2	STAT1,3,5,6
	IL-15 R	Колоректальний рак	JAK1,3	STAT3,5
	IL-20 R	Множинні типи	JAK1	STAT1,3
	IL-21 R	Множинні типи	JAK1,3	STAT1,3,5
	IL-22 R	Колоректальний рак	JAK1; TYK2	STAT3
	IL-23 R	Плоскоклітинний рак; рак молочної залози	JAK2; TYK2	STAT1,3,4,5
	IL-24 R	Множинні типи	JAK1	STAT3
	IL-27 R	Множинні типи	JAK1,2; TYK2	STAT1,2,3,4,5
	IL-31 R	Лімфома	JAK1,2	STAT1,3,5
	IFN α & β	Множинні типи	JAK1; TYK2	STAT1,2,3,4,5
	IFN γ	Множинні типи	JAK1,2	STAT1,3,5
	IFNλ (IL28/29)	Множинні типи	JAK1; TYK2	STAT1,2
	GM-CSFR	Меланома	JAK2	STAT5
	G-CSFR	Рак шийки матки; щитовидної залози	JAK1,2	STAT1,3,5
	Leptin R	Рак молочної залози	JAK2	STAT3

Продовження таблиці 1

Рецептори тирозинкіназ	EGFR	Множинні типи	JAK1,2	STAT1,3
	Insulin R	Множинні типи	JAK2	STAT1
	FGFR	Множинні типи	JAK2	STAT1,3
	PDGFR	Гліома; рак молочної залози	JAK2	STAT1,3,5,6
	VEGFR	Усі солідні пухлини	JAK2	STAT1,3,5
	TrkR	Рак молочної залози	JAK2	STAT3
Гомодимерні рецептори гормонів	TieR	Множинні типи	–	STAT1
	EPOR	Рак молочної залози	JAK2	STAT3,5
	PRLR	Рак молочної залози	JAK2	STAT1,3,5
	GHR	Множинні типи	JAK2	STAT1,3,5
TrpR	Мієлопроліферативні неоплазії	JAK2; TYK2	STAT1,3,5	

* Хоча рецептори, включені до таблиці, явно виражені у кількох типах раку, зазначений онкотип пов'язаний із посиланням на JAK/STAT сигнальний шлях.

ширений, так званий, перший тип рецепторів, що характеризується наявністю двох позаклітинних доменів, один з яких містить загальну амінокислотну послідовність Trp-Ser-X-Trp-Ser (WSXWS). Другий тип рецепторів також має два позаклітинних домени з великою кількістю консервативних цистеїнів. Третій тип представлений рецепторами цитокінів, що відносяться до групи фактора некрозу пухлин. Четвертий тип рецепторів цитокінів належить до надродини імуноглобулінових рецепторів, що містять позаклітинні домени, що нагадують

будову доменів молекул імуноглобулінів. Нарешті, п'ятий тип рецепторів, який зв'язує молекули родини хемокинів, представлений білками, що мають 7 трансмембранних доменів і проводять сигнал за участю G-білків [3, с. 1–3; 5, с. 16–18].

Таким чином, існує величезна кількість цитокінових рецепторів, які відрізняються між собою за особливостями будови та функціями, які вони виконують. Однак, наявність загальних структур в рецепторах може обумовлювати функціональну схожість ряду цитокінів. Прикладом

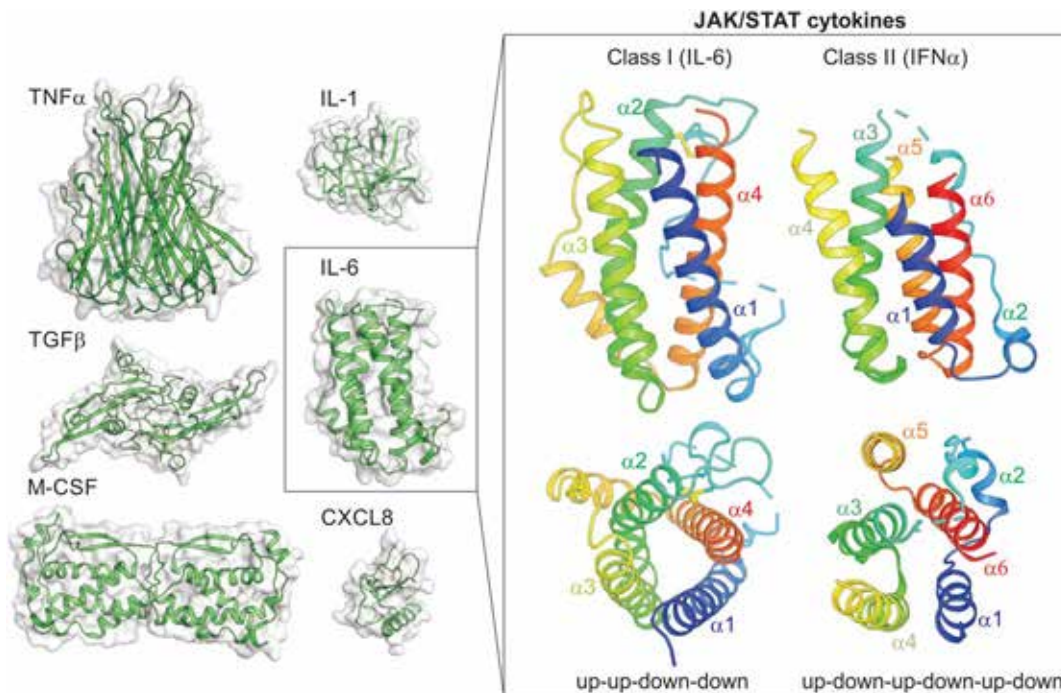


Рис. 1. Цитокіни. Структура представників родини TNF α (ФНПа – фактор некрозу пухлин альфа), TGF β -родини (ТФР β – трансформуючий фактор росту бета), IL-1-подібних цитокінів, хемокинів (CXCL8), цитокінів, що сигналізують через рецептор тирозинкіназ (M-CSF, M-КСФ – макрофагальний колонієстимулюючий фактор) або через JAK/STAT шлях (IL-6) показані зліва. Цитокіни JAK/STAT каскаду є спіральними цитокінами, які можна розділити на два класи. Приклади цих двох класів показані праворуч

Цитокини, що передають сигнал через JAK/STAT систему

Скорочення	Назва	Основні функції
Цитокини I класу Родина IL-2 IL-2	Інтерлейкін-2	Продуктується активованими Т-хелперами (Th1). Проліферація та активація Т- і В-лімфоцитів, НК-клітин. Участь у всіх запальних та алергічних реакціях, протипухлинному імунітеті
IL-4	Інтерлейкін-4	Продуктується Т-лімфоцитами, зокрема, Th2 (другого типу). Стимулює ранні етапи диференціювання В-лімфоцитів
IL-7	Інтерлейкін-7	Продуктується клітинами стромы кісткового мозку, селезінки, тимусу і ін. органів. Сприяє проліферації попередників В- і Т-лімфоцитів
IL-9	Інтерлейкін-9	Продуктується Т-хелперами. Сприяє диференціації і проліферації В- і Т-лімфоцитів
IL-15	Інтерлейкін-15	Виділяється макрофагами, активує проліферацію Т-лімфоцитів, Т-хелперів 1 типу, їх диференціювання в НК-клітини
IL-21	Інтерлейкін-21	Продуктується активованими Т-лімфоцитами та впливає на проліферацію Т-іВ-лімфоцитів, цитолітичну активність НК-клітин
Родина IL-3 IL-3	Інтерлейкін-3	Продуктується, головним чином, Т-лімфоцитами. Проліферація і диференціація гемопоетичних клітин (мультиростковий колоніестимулюючий фактор)
IL-5	Інтерлейкін-5	Продуктується Т-лімфоцитами (Th2). Активує В-лімфоцити та сприяє росту еозинофілів
GM-CSF	Гранулоцитарно-макрофагальний колоніестимулюючий фактор (ГМ-КСФ)	Мультиростковий гемопоетичний фактор, зокрема, моноцитів, нейтрофілів, еозинофілів та базофілів
Родина IL-6 IL-6	Інтерлейкін-6	Продуктується Т-лімфоцитами, моноцитами, макрофагами. Посилення диференціації В-лімфоцитів і посилення активації Т-лімфоцитів; індукція гострофазної відповіді; стимуляція росту і диференціації гемопоетичних попередників
LIF	Фактор інгібування лейкемії	Плейотропний; імплантація бластоцисти, ремоделювання кісток, ЦНС
CNTF	Нейротрофічний фактор	Фактор росту нейронів
CT1	Кардіотрофін 1	Фактор росту міоцитів серця
CLC	Кардіотрофінподібний цитокін	Неврологічний фактор росту
OSM	Онкостатин М	Плейотропний; формування кісток
IL-31	Інтерлейкін-31	Продуктується Т-лімфоцитами (Th2), моноцитами / макрофагами. Біологічна дія поширюється на шкіру, легені, нервову систему, кишечник
NP	Нейропоетин	Нейронний фактор росту
G-CSF	Гомодимерний гранулоцитарний колоніестимулюючий фактор (Г-КСФ)	Стимулює вироблення гранулоцитів, мобілізує стовбурові клітини
EPO	Еритропоетин	Стимулює утворення еритроцитів
TPO	Тромбопоетин	Стимулює утворення мегакаріоцитів / тромбоцитів
GH	Гормон росту	Ріст
PRL	Пролактин	Вироблення молока
LEP	Лептин	Регулює апетит
Інші IL-12	Інтерлейкін-12	Гетеродимер; продуктується активованими В-лімфоцитами, моноцитами, макрофагами. Викликає проліферацію активованих Т-лімфоцитів і НК-клітин
IL-13	Інтерлейкін-13	Виділяється Т-лімфоцитами (Th2), індукує диференціацію В-лімфоцитів, секрецію IgM, IgE, IgG4

Продовження таблиці 2

IL-23	Інтерлейкін-23	Гетеродимер; продукується макрофагами, дендритними клітинами. Стимулює швидке збільшення Т-лімфоцитів пам'яті. Бере участь в аутоімунному запаленні, специфічному для мозку
TSLP	Тимус-стромальний лімфопоетин	Запальний; стимулює Т- і В-лімфоцити
Цитокіни II класу Інтерферон I типу IFN α	Інтерферон alpha (23 підтипи)	Противірусна дія; секретується лімфоцитами, фібробластами та моноцитами
IFN β	Інтерферон beta	Противірусна дія; виражений скрізь
IFN ϵ	Інтерферон epsilon	Противірусна дія; виражений у жіночому репродуктивному тракті
IFN κ	Інтерферон kappa	Противірусна дія; секретується кератиноцитами
IFN ω	Інтерферон omega	Противірусна дія; секретується лейкоцитами
Інтерферон II типу IFN γ	Інтерферон gamma	Продукується Т-лімфоцитами і NK-клітинами. Регулює специфічну імунну відповідь та неспецифічну резистентність
Інтерферон III типу IFN λ 1	Інтерферон lambda 1	Противірусна дія; подібний до типу I, але діє на кілька типів клітин
IFN λ 2	Інтерферон lambda 2	Противірусна дія; подібний до типу I, але діє на кілька типів клітин
IFN λ 3	Інтерферон lambda 3	Противірусна дія; подібний до типу I, але діє на кілька типів клітин
Родина IL-10 IL-10	Інтерлейкін-10	Продукується Т-лімфоцитами (Th2), володіє протизапальними властивостями; пригнічує активацію макрофагів
IL-19	Інтерлейкін-19	Гомологічний IL-10, 9; підтримує баланс між Th1 і Th2. Може відігравати роль в імунному запаленні; діє на клітини шкіри
IL-20	Інтерлейкін-20	Є гомологом IL-10; посилює хемотаксис нейтрофілів в зону запалення; діє на клітини шкіри
IL-22	Інтерлейкін-22	Гомологічний IL-10; продукується Th1-клітинами; діє на клітини шкіри
IL-24	Інтерлейкін-24	Специфічно стимулює апоптоз пухлинних клітин без участі лімфоцитів чи ін. клітин імунної системи; діє на клітини шкіри
IL-26	Інтерлейкін-26	Продукується NK-клітинами, макрофагами, Th17-клітинами; виявляє антимікробну дію

подібної організації рецепторів цитокінів служить будова рецепторного комплексу IL-2. Цікавим виявилось відкриття того факту, що окремі субодиниці рецепторного комплексу IL-2 є загальними для IL-2 і деяких інших цитокінів. Так, β -ланцюг є одночасно компонентом рецептора для IL-15, а γ -ланцюг служить загальною субодиницею рецепторів для IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 та IL-21. Це означає, що всі згадані цитокіни, рецептори яких також складаються з 2–3 індивідуальних поліпептидів, використовують γ -ланцюг в якості компонента своїх рецепторів, причому, компонента, відповідального за проведення сигналу. У всіх випадках специфічність взаємодії кожного цитокіну забезпечується іншими субодиницями, що відрізняються за структурою [3, с. 3–4; 6, с. 3].

Серед рецепторів цитокінів існують ще 2 загальні рецепторні субодиниці, що передають сигнал після взаємодії з різними цитокінами. Це загальна рецепторна субодиниця β c (gp140) для ре-

цепторів IL-3, IL-5 і гранулоцитарно-макрофагального колоніестимулюючого фактора (ГМ-КСФ), а також рецепторна субодиниця gp130, загальна для представників родини IL-6. Наявність загальної сигнальної субодиниці в рецепторах цитокінів служить одним з підходів для їх класифікації, тому що дозволяє знайти спільні особливості і в будові лігандів, і в біологічних ефектах [3, с. 1–2; 4, с. 4].

Цитокінові рецептори активують JAK/STAT шлях через різноманітність комбінацій різних JAK та STAT білків, що підкреслює різнобічність цього шляху. Рецептори, які пов'язані з активацією JAK можуть бути класифіковані як рецептори інтерлейкінів (IL-R), рецептори інтерферонів (IFN-R) та рецептори колоніестимулюючих факторів (CSFR) [4, с. 3–4; 7, с. 350].

Більшість цитокінів, що передають сигнал через JAK/STAT систему (табл. 2), є невеликими спіральними білками, що складаються приблизно з 150–200 амінокислот. Вони поділені

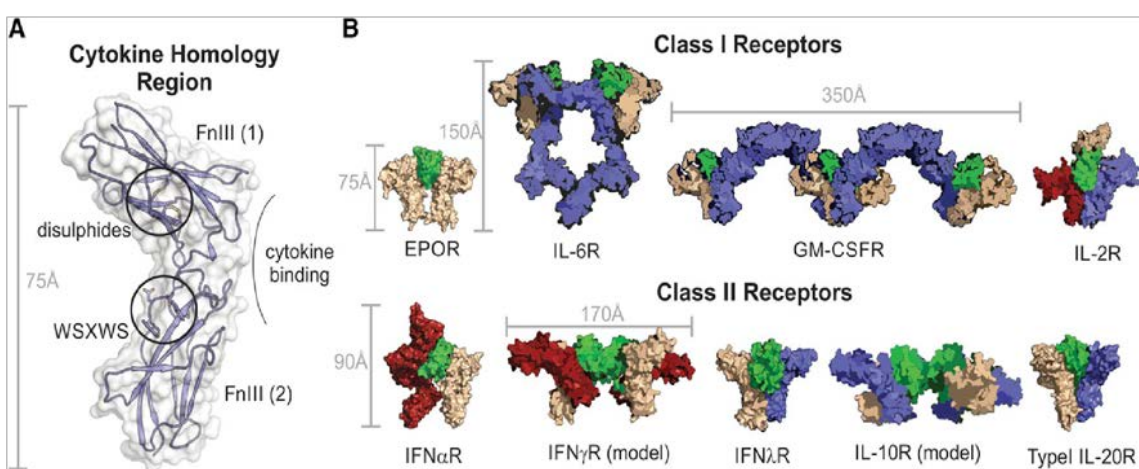


Рис. 2. Область гомології цитокінів (з англ. – cytokine homology region, CHR) є основою всіхрецепторів цитокінів. (A) CHR від рецептора класу I (рецептор гормону росту) показаний з двома доменами FnIII, дисульфідними зв'язками та послідовністю WSXWS (послідовність амінокислотних залишків: триптофан, серин, будь-яка амінокислота, триптофан, серин). Всі рецептори містять CHR, проте багато рецепторів, особливо тих, які розпізнають цитокіни класу I, мають додаткові FnIII- та Ig-домени, що призводить до значної різноманітності організації рецепторів та їх стехіометрії. (B) Структура та моделі різноманітного спектру цитокінів: рецепторні комплекси

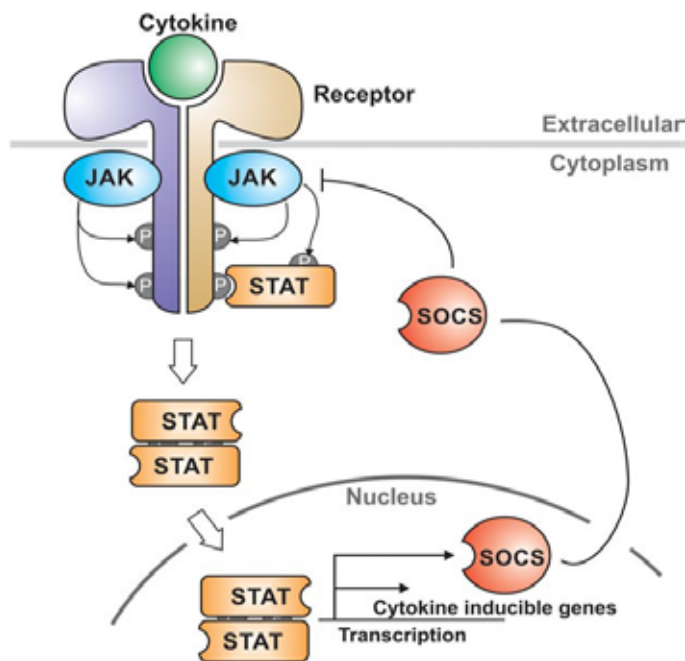


Рис. 3. JAK/STAT шлях.

Схема сигнального каскаду, індукованого цитокінами, які передають сигнал через JAK/STAT шлях. Цитокін зв'язується зі специфічним рецептором та викликає трансактивацію асоційованих Янус-кіназ (JAK). Активовані JAK-кінази фосфорилують тирозини на внутрішньоклітинних доменах рецептора, які взаємодіють з факторами транскрипції STAT – сигнальними трансдукторами та активаторами транскрипції. STAT-білки транслокуються в ядро і регулюють транскрипцію генів, що реагують на цитокіни. Білки SOCS є прямими мішенями STAT-білків та діють як інгібітори негативного зворотного зв'язку для вимкнення сигнального каскаду

на два класи з врахуванням особливостей будови їхніх рецепторів (рис. 1). Цитокини I класу складаються з чотирьох α -спіралей у характерній конфігурації «вгору-вгору-вниз-вниз». Деякі з них, такі як IL-5, існують у димерній формі, проте топологія зберігається. Незвичайна конфігурація «вгору-вгору-вниз-вниз» потребує двох довгих петель для з'єднання пар «вгору-вгору» і пар «вниз-вниз». Для цитокинів II класу, одна або обидві ці петлі замінюються додатковою α -спіраллю, що утворена 5–6 спіралями загалом влаштованими антипаралельно. Знову ж таки, деякі цитокини (такі як IFN γ та IL-10) функціонують у формі димерів [1, с. 1985–88].

Цитокинові рецептори складаються з декількох (зазвичай, двох) білкових ланцюгів. Ці рецепторні ланцюги – однопрохідні трансмембранні білки I типу із збереженими внутрішньоклітинними та позаклітинними особливостями. Позаклітинні домени містять ділянку, яку називають гемопоетичним доменом або областю гомології цитокинів (з англ. – cytokine homology region, CHR) [3, с. 2],

утвореною парою доменів фібронектину III типу (Fibronectin, FnIII), орієнтованих майже під прямим кутом один до одного (рис. 2) [1, с. 1990].

Домени FnIII – невеликі домени, що складаються приблизно зі 100 залишків фібронектину, які формують β -сендвіч. Основний сайт зв'язування цитокинів знаходиться на стику між двома доменами FnIII всередині CHR-ділянки, а гнучкі, варіабельні петлі від кожного домену визначають специфічність на цьому сайті зв'язування. CHR-ділянки рецепторів цитокинів I класу містять чотири збережених цистеїни, розташовані в послідовності CX_(9–10)-CXWX_(26–32)-CX_(10–15)-C у межах першого FnIII-домену (формує дві внутрішньодомени дисульфідні зв'язки) та послідовність WSXWS у другому FnIII-домени. CHR-ділянки рецепторів II класу не містять послідовності WSXWS, хоча вони теж мають збережені цистеїни, однак вони розташовані по-іншому. На внутрішньоклітинному рівні рецептори I та II класів містять послідовності, що дозволяють приєднувати JAK-кінази та STAT-білки [1, с. 1988; 3, с. 2–3].

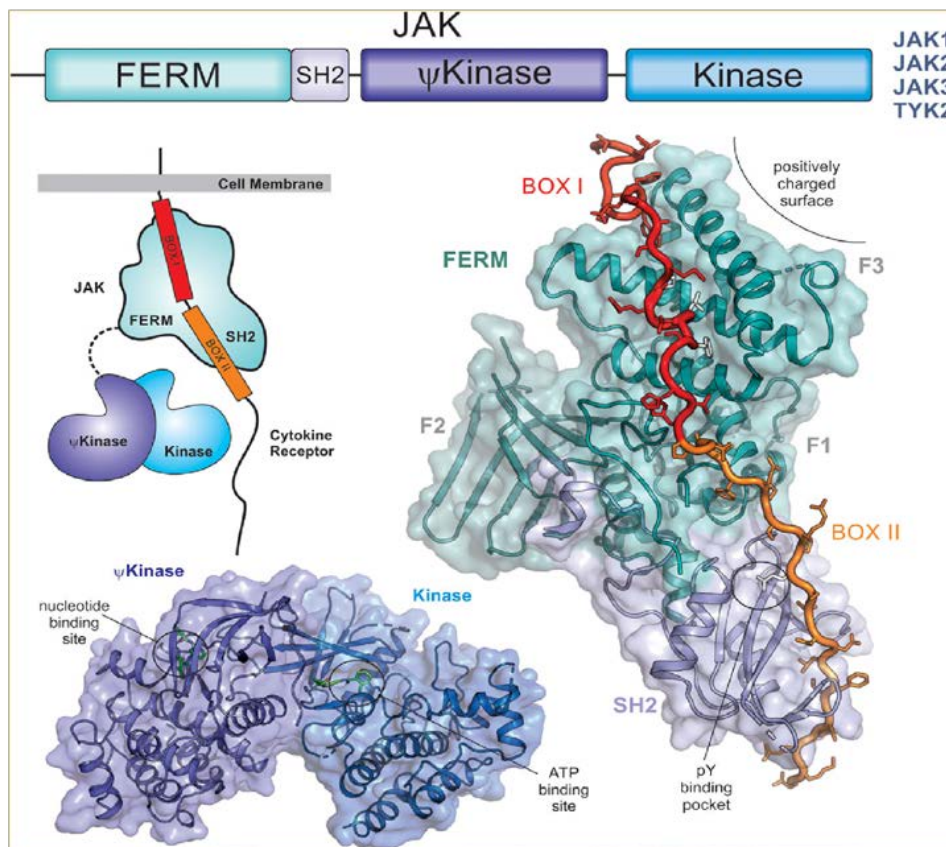


Рис. 4. Янус-кінази (JAK-кінази). Є чотири представники родини JAK-кіназ (JAK1, JAK2, JAK3 і TYK2) та всі вони мають спільну доменну організацію (вгорі). Домени FERM і SH2 приєднують JAK-кіназу до рецептора, зв'язуючи Box I та Box II, відповідно (структура зображена праворуч). Псевдокіназний домен (ψ kinase) регулює активність каталітично активного кіназного домену через досі незрозумілий механізм. Відносна орієнтація N- та C-кінцевих частин білка JAK-кінази невідома (схематично зазначена зліва)

Молекулярні аспекти JAK/STAT шляху вперше були досліджені у лабораторіях Джеймса Дарнелла, Джорджа Старка і Яна Керра більше двох десятиліть тому [8, с. 3–9]. Механізм сигналізації JAK/STAT порівняно простий: цитокіну для отримання відповіді потрібно лише три компоненти (рецептор, кіназа та фактор транскрипції) (рис. 3). Однак біологічні наслідки шляху ускладнені через його перехресну взаємодію з іншими сигнальними шляхами [9, с. 1].

Зв'язування цитокіну зі своїми рецепторами викликає фосфорилування залишків тирозину і активацію JAK-тирозинкіназ (названих так завдяки присутності в одній молекулі двох гомологічних, одночасно функціонуючих кіназних доменів), асоційованих з рецепторами цитокінів [4, с. 6–7; 10, с. 20; 11, с. 2].

Система молекул JAK/STAT представлена чотирма тирозинкіназами: JAK1, JAK2, JAK3 і TYK2 (рис. 4). Кінази JAK1, JAK2 і TYK2 експресуються конститутивно в багатьох типах клітин, тоді як ек-

спресія кінази JAK3 індукцибельна і пов'язана тільки з клітинами гемопоетичного походження [6, с. 2; 12, с. 315]. Переважно усі цитокинові рецептори асоційовані з однією або кількома JAK-кіназами. Для прикладу, рецептори до IFN α асоційовані з JAK1 і TYK2, а рецептори до IFN γ – з JAK1 і JAK2. Відповідно, миші з дефектом по JAK1 не відповідають на жоден із цих інтерферонів. Рецептор для гормону еритропоєтину (EPOR), який стимулює виживання, проліферацію та диференціацію клітин-попередників еритроцитів, асоційований лише з JAK2. У мишей, дефектних по JAK2, розвиток еритроцитів не відбувається і вони гинуть на ранньому етапі розвитку [10, с. 19].

JAK-кінази є рецептор-асоційованими цитозольними тирозинкіназами. Вони сполучаються з аутофосфорильованими активованими рецепторними тирозинними протеїнкіназами через наявний у їхньому складі SH2-домен і, у свою чергу, самі підлягають активації шляхом фосфорилування тирозинкіназною активністю рецепторів [11, с. 2; 13, с. 1–2].

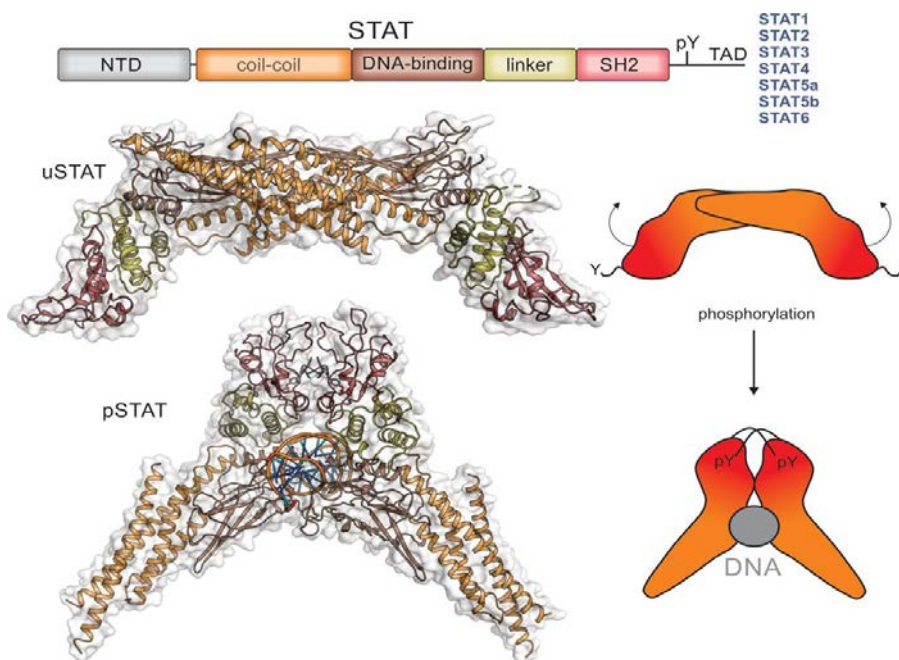


Рис. 5. STAT-білки (STATs). Сигнальні трансдуктори та активатори транскрипції (STAT) – родина латентних факторів транскрипції, що активуються фосфорилуванням після впливу цитокінів. Однакова доменна структура характерна для всіх STAT-білків та схематично показана вгорі. Нефосфорильований STAT (uSTAT) існує як антипаралельний димер у цитоплазмі. SH2-домен uSTAT зв'язується з фосфотирозинами цитокинових рецепторів, що дозволяє JAK-кінази фосфорилувати специфічний тирозин, що розташований між SH2-доменом та доменом трансактивації (TAD). Потім цей фосфотирозин націлюється на SH2-домен іншого мономера, індукуючи значне обертання між двома субодиницями димеру і дозволяє фосфорильованому STAT (pSTAT) здійснити зв'язування ДНК відповідною димерною структурою (зображено нижче). Схоже, що N-кінцевий домен STAT не формує стабільної взаємодії з рештою молекули. TAD-домен неструктурований, проте дозволяє зв'язувати допоміжні фактори

Ген JAK2 розташований на хромосомі 9 (9p24) у людей, включає 25 екзонів, а білок, синтезований цим геном, містить 1132 амінокислотних залишки із загальною масою 120–140 кДа. Структурно він складається з семи гомологічних ділянок (JH1–7) [7, с. 350], які формують чотири домени: кіназний (JH1), псевдокіназний (JH2), домен з гомологією Src онкобілка (SH2-подібний домен; JH3–4), FERM-домен гомології (JH5–7; F – білок 4.1, E – езрин, R – радиксин, M – мезин) [13, с. 1–2; 14, с. 2; 15, с. 2].

Домен JH1 з вуглеводного закінчення молекули є типовою тирозинкіназою з каталітичною активністю і дуже схожий з каталітичним доменом тирозинкінази епідермального фактора росту, JH2 структурно схожий на тирозинкіназний домен, але позбавлений каталітичної активності та виконує регуляторні функції активності. SH2 домен полегшує зв'язування інших білків з JAK, домен FERM взаємодіє з трансмембранними білками – рецепторами деяких цитокінів, регулюючи активність JAK-кінази [4, с. 6–7; 16, с. 2].

Домен FERM і SH2 формують єдину структурну одиницю, яка залучає так звані Box I та Box II цитоплазматичні ділянки цитокінових рецепторів (рис. 4, праворуч). Відомо, що зв'язування рецепторів та специфічність визначається виключно FERM і SH2 доменами JAK, хоча детермінанти специфічності не є повністю зрозумілими. У 2014 р. з'ясована аутоінгібуюча взаємодія між доменами JH2 і JH1. У цій внутрішньомолекулярній взаємодії N-кінець домену JH2 взаємодіє з N-кінцем і шарнірною ділянкою JH1 [15, с. 2; 16, с. 2].

Кіназа JAK1 асоційована з внутрішньоклітинними доменами специфічних субодиниць рецепторів з групи лігандів γ -ланцюга, тоді як сам γ -ланцюг асоційований з JAK3. Винятком є лише одне: JAK3 також взаємодіє з β -ланцюгом рецептора IL-2 та IL-15. Таким чином, JAK3 є єдиною сигнальною молекулою, пов'язаною із загальним γ -ланцюгом кількох рецепторів цитокінів. Однак JAK-тирозинкінази є неактивними до того часу, поки рецептори не агрегують під дією цитокінів. Після агрегації відбувається активація JAK за рахунок їх трансфосфорильовання. Активовані JAK фосфорилують величезну кількість залишків тирозину в цитоплазматичній частині рецепторів. Пізніше до цих фосфотирозинів приєднуються молекули білків, відомих під загальною назвою STAT-білки (signal transducers and activators of transcription – сигнальні трансдуктори й активатори транскрипції). Наступні події в передачі внутрішньоклітинного сигналу пов'язані з молекулами STAT, вперше відкритими при вивченні передачі сигналу від рецепторів IFN- α [11, с. 2–3].

Родина цитоплазматичних молекул STAT у ссавців складається з 7 білків: STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5a, STAT5b і STAT6, що взаємодіють з фосфорильованими цитокіновими рецепторами за участю JAK-кіназ [6, с. 2]. Білки STAT є тран-

скрипційними факторами, що також володіють SH2-доменами, які опосередковують їхнє сполучення з фосфотирозинвмісними послідовностями [13, с. 1–2]. На рисунку 5 зображена доменна структура STAT-білків. Два структурні компоненти цих білків роблять їх унікальними серед усіх інших факторів транскрипції: SH2-домен (складається з двох α -спіралей і β -листа і містить приблизно 575–680 амінокислотних залишків) та C-кінцевий специфічний тирозин, що розташований між SH2-доменом та доменом трансактивації (TAD), що фосфорилується активованими JAK-кіназами (рис. 5, вгорі). Після фосфорильовання білки STAT формують стабільні гомодимери або гетеродимери з іншими STAT-білками через взаємодію доменів SH2 [4, с. 7; 10, с. 20].

STAT-білки знаходяться в цитоплазмі клітин в неактивній формі у вигляді мономерів, хоча, неканонічний механізм активації вказує на наявність фосфорильованих STAT у ядрі. Наступне фосфорильовання STAT призводить до їх димеризації і транслокації в ядро, де вони зв'язуються з коактиваторами транскрипції, взаємодіють з промоторними ділянками і регулюють експресію генів (рис. 5, нижче). Активація JAK1 і JAK3 призводить до фосфорильовання сигнальних молекул STAT5a і STAT5b, а також STAT1 і STAT3, що беруть участь в регуляції проліферації і інших функцій лімфоцитів [4, с. 7; 11, с. 2].

Різні JAK-кінази і різні фактори транскрипції STAT «працюють» при різних рецепторах для цитокінів. Цитокіни самі по собі неспецифічні за антигенами, проте їх ефекти реалізуються в нормі антигеннаправлено.

Весь сигнальний процес строго контролюється протеїнами тирозинфосфатаз (PTP), білками-супресорами цитокінових сигналів (SOCS), а також протеїновими інгібіторами активованих STAT (транскрипційні репресори PIAS) [7, с. 350–351; 10, с. 21–22]. Для того, щоб сигналізація була належним чином вимкнена, ряд білків діють для послаблення сигналів цитокінів на декількох рівнях шляху.

Супресори цитокінової сигналізації (SOCS) є інгібіторами негативного зворотного зв'язку сигнального каскаду [2, с. 57; 7, с. 350]. Загальне правило цитокінової сигналізації (хоча є винятки) полягає в тому, що кожен цитокін зв'язується зі специфічним рецептором, що, в свою чергу, індукуює активацію специфічних JAK-кіназ та STAT-білків, і в результаті сигналізація вимикається, головним чином, за участю SOCS-білків [1, с. 1985; 17, с. 1–2].

Цілком очевидним є те, що сучасна уява про біологічну роль цитокінів ґрунтується на даних структурного аналізу їх молекул та вивченні механізмів внутрішньоклітинної передачі сигналів, які викликані їх дією. Вивчення нових представників родин цитокінів, з'ясування невідомих раніше біологічних функцій та їх значення в патології, відкриває нові можливості впливу на цитокіни та їх рецептори з терапевтичною метою.

Література:

1. Morris R. The molecular details of cytokine signaling via the JAK/STAT pathway. / Morris R., Kershaw N.J., Babon J.J. // *Protein Sci.* – 2018. – № 27(12). – P. 1984–2009. doi:10.1002/pro.3519.
2. Hammarén H.M. The regulation of JAKs in cytokine signaling and its breakdown in disease. / Hammarén H.M., Virtanen A.T., Raivola J., Silvennoinen O. // *Cytokine.* – 2019. – № 118. – P. 48–63. doi:10.1016/j.cyto.2018.03.041.
3. Wang X. Structural biology of shared cytokine receptors. / Wang X., Lupardus P., Laporte S.L., Garcia K.C. // *Annu Rev Immunol.* – 2009. – № 27. – P. 29–60. doi:10.1146/annurev.immunol.24.021605.090616.
4. Bousoik E. "Do We Know Jack" About JAK? A Closer Look at JAK/STAT Signaling Pathway. / Bousoik E., Montazeri Aliabadi H. // *Front Oncol.* – 2018. – № 8. – P. 287. doi:10.3389/fonc.2018.00287.
5. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции. / А.С. Симбирцев // *Цитокины и воспаление.* – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 16–21.
6. Babon J.J. The molecular regulation of Janus kinase (JAK) activation. / Babon J.J., Lucet I.S., Nicola N.A., Varghese L.N. // *Biochem J.* – 2014. – № 462 (1). – P. 1–13. doi:10.1042/BJ20140712.
7. de Freitas R.M. Myeloproliferative neoplasms and the JAK/STAT signaling pathway: an overview. / de Freitas R.M., da Costa Maranduba C.M. // *Rev Bras Hematol Hemoter.* – 2015. – № 37(5). – P. 348–353. doi:10.1016/j.bjhh.2014.10.001.
8. Stark G.R. The JAK-STAT pathway at twenty. / Stark G.R., Darnell J.E. // *Immunity.* – 2012. – № 36(4). – P. 503–514. doi:10.1016/j.immuni.2012.03.013.
9. Xin P. The role of JAK/STAT signaling pathway and its inhibitors in diseases. / Xin P., Xu X., Deng C., et al. // *Int Immunopharmacol.* – 2020. – № 80. – P. 106210. doi:10.1016/j.intimp.2020.106210.
10. Ward A.C. The Jak-Stat pathway in normal and perturbed hematopoiesis. / Ward A.C., Touw I., Yoshimura A. // *Blood.* – 2000. – № 95(1). – P. 19–29.
11. Seif F. The role of JAK-STAT signaling pathway and its regulators in the fate of T helper cells. / Seif F., Khoshmirsafa M., Aazami H., Mohsenzadegan M., Sedighi G., Bahar M. // *Cell Commun Signal.* – 2017. – № 15 (1). – P. 23. doi:10.1186/s12964-017-0177-y.
12. Меликян А.Л. Биология миелолипролиферативных заболеваний. / Меликян А.Л., Суборцева И.Н. // *Клиническая онкогематология.* – 2016. – № 9(3). – С. 314–325.
13. Raivola J. Characterization of JAK1 Pseudokinase Domain in Cytokine Signaling. / Raivola J., Haikarainen T., Silvennoinen O. // *Cancers (Basel).* – 2019. – № 12(1). – P. 78. doi:10.3390/cancers12010078.
14. Hammarén H.M. Janus kinase 2 activation mechanisms revealed by analysis of suppressing mutations. / Hammarén H.M., Virtanen A.T., Abraham B.G., Peussa H., Hubbard S.R., Silvennoinen O. // *J Allergy Clin Immunol.* – 2019. – № 143(4). – P. 1549–1559. doi:10.1016/j.jaci.2018.07.022.
15. Hubbard S.R. Mechanistic Insights into Regulation of JAK2 Tyrosine Kinase. / S.R. Hubbard // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2018. – № 8. – P. 361. doi:10.3389/fendo.2017.00361.
16. Ferrao R.D. Receptor-mediated dimerization of JAK2 FERM domains is required for JAK2 activation. / Ferrao R.D., Wallweber H.J., Lupardus P.J. // *Elife.* – 2018. – № 7. – P. 38089. doi:10.7554/eLife.38089.
17. Kershaw N.J. Regulation of Janus kinases by SOCS proteins. / Kershaw N.J., Murphy J.M., Lucet I.S., Nicola N.A., Babon J.J. // *Biochem Soc Trans.* – 2013. – № 41 (4). – P. 1042–1047. doi:10.1042/BST20130077.

НОТАТКИ

Наукове періодичне видання
Медичний форум
Науковий журнал

20 (20) 2020

Підписано до друку 29.07.2020 р. Формат 70x108/16.
Папір офсетний. Цифровий друк. Ум.-друк. арк. 3,25.
Тираж 100 прим.

Видавник: «Львівська медична спільнота»

79000, м. Львів, а/с 6153

www.medicinelviv.org.ua

E-mail: journal@medicinelviv.org.ua

Телефон: +38 099 415 06 39