

**ДОСЛІДЖЕННЯ РОЛІ ПОЛІМОРФІЗМУ rs3200401 ГЕНА ДОВГОЇ НЕКОДУЮЧОЇ РНК MALAT1
У РОЗВИТКУ РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ
Сумський державний університет (м. Суми)**

volkogon_andrei@ukr.net

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Представлена стаття є фрагментом НДР «Роль алельного поліморфізму генів у розвитку патологічних процесів і хвороб» (№ державної реєстрації 0110U005038).

Вступ. Відомо, що протеїн-кодуєчі гени складають лише 3% від усього активного транскриптому. Ретельний аналіз інших продуктів транскрипції за останні роки показав різноманітність їх структури та функцій, а також пролив значне світло на розкриття їх біологічної значимості. На сьогодні існують різні підходи до класифікації так званих некодуєчих РНК (ncRNA), один з яких базується на довжині їх молекул [1,2]. Так, некодуєчі РНК, що мають у своєму складі 200 та більше нуклеотидів мають назву довгих некодуєчих РНК (lncRNA) та становлять найбільшу частку від усіх ncRNAs. У клітинах живих організмів lncRNAs задіяні у реалізації процесів транскрипції, трансляції, епігенетичної регуляції експресії генів, інактивації Х-хромосоми, клітинної диференціації тощо [2-4].

Однією із найвідоміших та найбільш консервативних lncRNA є MALAT1 (metastasis associated lung adenocarcinoma transcript 1), також відома як NEAT2 (noncoding nuclear-enriched abundant transcript 2). Ген MALAT1 містить більше 8 тисяч пар основ, має 2 екзони та розташовується на плюс-ланцюгу 11-ї хромосоми (11q13.1) [5]. Результати кількох досліджень продемонстрували наявність MALAT1 у ядерних параспеклах, що вказало на її причетність до процесингу мРНК [6]. На додаток до цього, експерименти із застосуванням генетичного нокауту показали важливе значення MALAT1 для залучення фактору сплайсингу SR, включаючи SRF1 (Strubbelig-receptor family 1 protein) та SC35 (Serine/arginine-rich splicing factor SC35) до ядерних парагранул [7].

Уперше MALAT1 була ідентифікована у якості прогностичного фактору метастазування у пацієнтів з недрібноклітинним раком легень [8], але більш пізні дослідження продемонстрували значну експресію цієї РНК у клітинах нормальних тканин (міокард, епітелій нирки, епітелій легень, нервова тканина) [9]. На сьогодні показано, що посилена експресія MALAT1 призводить до індукції клітинної проліферації через активацію сигнальних шляхів ERK/MAPK, p53, Wnt/ β -катенін, Вах та може бути причетна до апоптозу пухлинних клітин, їх міграції та інвазії [10]. Нещодавній огляд, виконаний колективом Amodio et al., показав зв'язок рівня експресії MALAT1 з різними видами злоякісних пухлин, таких як рак легень, рак шлунку, рак простати, рак яєчників, рак сечового міхура, саркома та лімфома [2]. Колективом Martens-Uzunova et al. також продемонстрована надмірна експресія MALAT1 у клітинах раку простати (РП) [11]. Крім того, ця lncRNA вважається біомаркером підвищеного ризику розвитку РП, а її високий рівень експресії коре-

лює із гіршим показником виживання у пацієнтів із раком простати та сечового міхура [12,13].

Зв'язок генетичного поліморфізму MALAT1 із різними варіантами злоякісних пухлин є менш дослідженим, а роботи стосовно асоціації поліморфних варіантів гена MALAT1 із ризиком настання раку простати взагалі відсутні.

Мета дослідження – аналіз можливого зв'язку rs3200401-локусу гена довгої некодуєчої РНК MALAT1 з розвитком аденокарциноми простати в українській популяції.

Об'єкт і методи дослідження. У роботі було використано венозну кров 184 пацієнтів із аденокарциномою передміхурової залози (АПЗ) (середній вік \pm SD) $73,03 \pm 7,56$ років), що перебували на лікуванні та/або спостереженні у Сумському обласному клінічному онкологічному диспансері. Остаточний морфологічний діагноз АПЗ був встановлений відповідно до рекомендацій Європейської асоціації урологів (European Association of Urology Guidelines). Усі хворі мали II клінічну стадію раку відповідно до TNM-класифікації злоякісних пухлин.

В якості контролю була використана венозна кров 66 осіб чоловічої статі без онкологічних захворювань (середній вік $76,8 \pm 9,1$ років). Слід вказати, що середній вік контрольної групи був вищим, ніж у пацієнтів із АПЗ. Така обставина дозволила підвищити надійність контролю, оскільки зменшувався ризик виникнення онкологічного процесу у представників цієї групи у подальших етапах їх життя.

Протокол дослідження відповідав Гельсінській декларації та був затверджений Етичним комітетом медичного інституту Сумського державного університету (№4/05.18.09). Від усіх осіб було отримано добровільну письмову інформовану згоду.

Забір венозної крові для генотипування проводили у стерильних умовах у моновети об'ємом 2,7 мл із додаванням 11,7 мМ ЕДТА ("Sarstedt", Німеччина). Виділення ДНК з крові здійснювали із використанням наборів GeneJET Whole Blood Genomic DNA Purification Mini Kit (ThermoFisher Scientific, США).

Визначення розподілу алелів за rs3200401-поліморфізмом гена MALAT1 було реалізоване за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі (Real-time PCR) із використанням наборів GeneJET Whole Blood Genomic DNA Purification Mini Kit (ThermoFisher Scientific, США) і Taq-Man Assays (TaqMan[®] SNP Assay C_3246069_10). Ампліфікація шуканої ділянки гена MALAT1 складалася з 50 циклів: початкова денатурація – 95°C (20 с), денатурація – 95°C (30 с) гібридизація та елонгація – 60,0°C (30 с). Аналіз отриманих даних було проведено із використанням програмного забезпечення 7500 Fast Real-time PCR Software.

Більшу частину статистичного аналізу було здійснено із використанням програми SPSS (версія 17.0). Для перевірки відповідності розподілу алелів рів-

новазі Харді-Вайнберга та для порівняння розподілу генотипів у групах порівняння застосовували χ^2 -критерій Пірсона. Порівняння показників середніх значень між двома групами здійснювали за допомогою t-критерію Стьюдента (аналіз на нормальність розподілу був виконаний із використанням тесту Шапіро-Вілка). Для визначення ризику настання АПЗ розраховували відношення шансів (OR) та 95% довірчий інтервал (CI) в рамках домінантної, рецесивної, наддомінантної та адитивної моделей успадкування. Мультиваріабельна логістична регресія була використана з метою аналізу зв'язку rs3200401-локусу гена *MALAT1* з розвитком АПЗ в умовах поправки на такі фактори ризику як вік, паління та вживання алкоголю. Усі тести були двосторонніми, значення $P < 0,05$ були прийнятні як значущі.

Результати досліджень та їх обговорення. Розподіл алелів та генотипів за rs3200401-поліморфним сайтом гена *MALAT1* у дослідній і контрольній групах а також результати їх порівняння представлені у таблиці 1. Показано, що розподіл алелів у групі

Таблиця 1.
Розподіл алелів та генотипів за rs3200401-локусом гена *MALAT1* у пацієнтів з АПЗ та в контрольній групі

Генотип	АПЗ (n = 184)		Контроль (n = 66)		P_{HWE}	P
	n	%	n	%		
Генотипи						
CC	116	63	39	59,1	-	0,005
CT	64	34,8	19	28,8		
TT	4	2,2	8	12,1		
Алелі						
C	296	80	97	73	0,034	0,095
T	72	20	35	27		

Примітки: n – кількість осіб у підгрупі; АПЗ – аденокарцинома передміхурової залози; P_{HWE} – статистично значущість відмінностей розподілу алелів від очікуваних за законом Харді-Вайнберга; P – статистично значущість відмінностей розподілу алелів та генотипів між групами порівняння.

контролю відхилявся від рівноваги Харді-Вайнберга ($P = 0,034$). Порівняльний аналіз розподілу алелів за вивчених поліморфізмом між пацієнтами з АПЗ і групою осіб контролю не виявив достовірної різниці ($P = 0,095$). Натомість, відмінність розподілу генотипів за локусом rs3200401 гена *MALAT1* між групами порівняння була статистично значимою ($P = 0,005$).

У таблиці 2 представлені результати аналізу асоціації генотипів за rs3200401-сайтом гена *MALAT1* із ризиком настання АПЗ в рамках різних моделей успадкування. До поправки на негенетичні фактори ризику зв'язок досліджуваного поліморфного сайту із розвитком АПЗ був встановлений для рецесивної та адитивної моделей. Так, було виявлено, що у гомозигот за мінорним Т-алелем ризик настання раку простати значущо менший, якщо порівнювати з носіями основного С-алеля ($OR_c = 0,161$; 95% CI = 0,047-0,555; $P_c = 0,004$) та гомозиготами

за С-алелем ($OR_c = 0,168$; 95% CI = 0,048-0,589; $P_c = 0,005$). Після поправки на вік пацієнтів, наявність у них звички палити та вживати алкоголь загальна картина результатів практично не змінилась: $OR_n = 0,164$; 95% CI = 0,047-0,577; $P_n = 0,005$ – для рецесивної моделі; $OR_n = 0,170$; 95% CI = 0,048-0,609; $P_n = 0,006$ – для адитивної моделі. Зв'язку генотипів за поліморфізмом rs3200401 гена *MALAT1* з ризиком розвитку АПЗ в рамках інших моделей успадкування виявлено не було як до, так і після поправки на коваріати.

Поліморфний сайт rs3200401 гена *MALAT1* являє собою заміну цитозину на тимін у 65504361-у положенні плюс-ланцюга 11-ї хромосоми. На сьогодні відомі три основні варіанти транскриптів *MALAT1*, кожен з яких має відповідне розміщення досліджуваного поліморфного локусу: варіант 1 (NR_002819.4) – 6624C>T, варіант 2 (NR_144567.1) – 6390C>T та варіант 3 (NR_144568.1) – 6147C>T. Було встановлено, що різні регіони молекули *MALAT1* володіють неоднорідною афінністю до низки молекул, що визначає їх задіяність у різноманітних регуляторних процесах. Групою Miyagawa et al. було описано два ключові фрагменти у складі *MALAT1* – регіон Е (нуклеотиди 1961-3040) та регіон М (нуклеотиди 6008-7011) [14]. Останні детермінують локалізацію та функціонування *MALAT1* у ядерних спеклах. Спираючись на ці дані, колектив Wang et al. припустив, що поліморфний варіант rs3200401 може впливати на приєднання основного компоненту ядерних спеклів SC35 до М-регіону *MALAT1*. Результати експериментів показали, що нуклеотидна заміна rs3200401 C > T призводить до підвищення мінімальної вільної енергії молекули *MALAT1*, що змінює її структуру та ускладнює її зв'язування із фактором SC35. Порушення взаємодії між *MALAT1* та SC35 у кінцевому рахунку призводить до пригнічення альтернативного сплайсингу пре-мРНК та експресії генів, причетних до пухлинних метастазів. Автори зробили висновок, що такий ефект може пояснити як зменшення активності пухлинної агресії так і кращий рівень виживання у пацієнтів з аденокарциномою легенів, що є носіями мінорного Т-алеля [15].

Отримані у нашій роботі дані вказують на те, що існує значуща різниця в розподілі генотипів за rs3200401-сайтом гена *MALAT1* між хворими з АПЗ та чоловіками групи контролю серед населення Північно-Східного регіону України. Було продемонстровано, що особи із ТТ-генотипом мають значно менший

Таблиця 2.
Аналіз зв'язку rs3200401-сайту гена *MALAT1* із розвитком АПЗ в рамках різних моделей успадкування

Модель	P_c	OR_c (95% CI)	P_n	OR_n (95% CI)
Домінантна	0.571	0.847 (0.477-1.504)	0.536	0.832 (0.464-1.491)
Рецесивна	0.004	0.161 (0.047-0.555)	0.005	0.164 (0.047-0.577)
Наддомінантна	0.376	1.319 (0.715-2.436)	0.422	1.29 (0.693-2.401)
Адитивна ^a	0.005	0.168 (0.048-0.589)	0.006	0.17 (0.048-0.609)
	0.698	1.132 (0.605-2.121)	0.751	1.109 (0.587-2.093)

Примітки: 95% CI – 95% довірчий інтервал; P_c – спостережене значення P (без поправки на коваріати); OR_c – спостережене відношення шансів; P_n – значення P після поправки на вік, звичку паління та вживання алкоголю; OR_n – відношення шансів після поправки на коваріати. ^aПерший рядок в адитивній моделі відображає порівняння ТТ-генотипу з СС-генотипом, другий рядок – порівняння СТ-генотипу з СС-генотипом.

ризик розвитку аденокарциноми простати, якщо порівнювати з чоловіками, що є носіями основного С-алеля.

На сьогоднішній день існує незначна кількість робіт, присвячених вивченню ролі поліморфного сайту rs3200401 гена MALAT1 у розвитку різних онкологічних процесів. При цьому більшість результатів цих досліджень у повній мірі співпадають з такими, що отримані у нашій роботі. Так, Peng et al. показали, що гетерозиготи СТ мають менший ризик настання раку молочної залози, порівняно із гомозиготами СС. Цікаво, що при цьому гаплотипний аналіз показав, що носії варіанту $C_{rs3200401}G_{rs619586}G_{rs7027113}$ також мають низький ризик розвитку раку молочної залози [16]. Колектив Wang et al. встановив, що пацієнти із аденокарциномою легенів, які є носіями мінорного Т-алеля за rs3200401-локусом мають значущо довшу медіану виживання, порівняно із носіями СС-генотипу. Поряд із цим зв'язку вказаного поліморфного сайту з виживанням пацієнтів із плоскоклітинним раком шкіри виявлено не було [15].

Слід вказати, що у нашому дослідженні існує кілька обмежень, які мають бути врахованими для більш релевантного оцінювання одержаних результатів. Було виявлено, що розподіл алелів за поліморфним

сайтом rs3200401 гена MALAT1 у групі контролю не відповідав рівновазі Харді-Вайнберга. Така обставина може бути пояснена тим, що із загальної групи контролю для проведення даного дослідження нами були вибрані лише особи чоловічої статі, що не може цілком відображати реальну ситуацію в контексті усієї популяції. Також слід зауважити, що для того, щоб зробити кінцевий висновок про зв'язок досліджуваного локусу з розвитком АПЗ більша кількість осіб має бути залучена як до контрольної, так і дослідної груп.

Висновки. Представлена робота є першим дослідженням щодо зв'язку поліморфного сайту rs3200401 гена довгої некодуючої РНК MALAT1 із розвитком раку простати як в українській популяції, так і у всьому світі. Отримані результати показали, що в українських чоловіків локус rs3200401 асоційований із настанням АПЗ. Особи із ТТ-генотипом мають менший ризик розвитку даного захворювання, порівняно із чоловіками, які є носіями С-алеля.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні ролі поліморфних сайтів генів інших некодуючих РНК у розвитку онкологічних захворювань сечостатевої системи.

Література

- Jalali S, Kapoor S, Sivasdas A, Bhartiya D, Scaria V. Computational approaches towards understanding human long non-coding RNA biology. *Bioinformatics*. 2015;31(14):2241-51.
- Amodio N, Raimondi L, Juli G, Stamato MA, Caracciolo D, Tagliaferri P, et al. MALAT1: a druggable long non-coding RNA for targeted anti-cancer approaches. *J Hematol Oncol*. 2018;11(1):63.
- Taft RJ, Pang KC, Mercer TR, Dinger M, Mattick JS. Non-coding RNAs: regulators of disease. *J Pathol*. 2010;220(2):126-39.
- Akhade VS, Pal D, Kanduri C. Long Noncoding RNA: Genome Organization and Mechanism of Action. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1008:47-74.
- Gutschner T, Hämmerle M, Diederichs S. MALAT1 – a paradigm for long noncoding RNA function in cancer. *J Mol Med (Berl)*. 2013;91(7):791-801.
- Lin Y, Schmidt B, Bruchez M, McManus CJ. Structural analyses of NEAT1 lncRNAs suggest long-range RNA interactions that may contribute to paraspeckle architecture. *Nucleic Acids Res*. 2018;46(7):3742-52.
- Tripathi V, Ellis J, Shen Z, Song DY, Pan Q, Watt AT, et al. The nuclear-retained noncoding RNA MALAT1 regulates alternative splicing by modulating SR splicing factor phosphorylation. *Mol Cell*. 2010;39(6):925-38.
- Ji P, Diederichs S, Wang W, Böing S, Metzger R, Schneider PM, et al. MALAT-1, a novel noncoding RNA, and thymosin beta4 predict metastasis and survival in early-stage non-small cell lung cancer. *Oncogene*. 2003;22(39):8031-41.
- Wu X, Wang X, Wu W, Hu YP, Li ML, Ding Q, et al. MALAT1 promotes the proliferation and metastasis of gallbladder cancer cells by activating the ERK/MAPK pathway. *Cancer Biol Ther*. 2014;15(6):806-14.
- Danyang R, Huiying L, Renqiu Li, Sun J, Guo P, Han H, et al. Novel insight into MALAT-1 in cancer: Therapeutic targets and clinical applications (Review). *Oncol Lett*. 2016;11(3):1621-30.
- Martens-Uzunova E, Böttcher R, Croce C, Jenster G, Visakorpi T, Calin GA. Long noncoding RNA in prostate, bladder, and kidney cancer. *Eur Urol*. 2014;65(6):1140-51.
- Smolle M, Bauernhofer T, Pummer K, Calin G, Pichler M. Current Insights into Long Non-Coding RNAs (LncRNAs) in Prostate Cancer. *Int J Mol Sci*. 2017;18(2):473.
- Li C, Cui Y, Liu L, Ren W, Li Q, Zhou X, et al. High Expression of Long Noncoding RNA MALAT1 Indicates a Poor Prognosis and Promotes Clinical Progression and Metastasis in Bladder Cancer. *Clin Genitourin Cancer*. 2017;15(5):570-6.
- Miyagawa R, Tano K, Mizuno R, Nakamura Y, Ijiri K, Rakwal R, et al. Identification of cis- and trans-acting factors involved in the localization of MALAT-1 noncoding RNA to nuclear speckles. *RNA*. 2012;18(4):738-51.
- Wang J, Xiang J, Wu L, Bai Y, Chen Z, Yin Z, et al. A genetic variant in long non-coding RNA MALAT1 associated with survival outcome among patients with advanced lung adenocarcinoma: a survival cohort analysis. *BMC Cancer*. 2017;17:167.
- Peng R, Luo C, Guo Q, Cao J, Yang Q, Dong K, et al. Association analyses of genetic variants in long non-coding RNA MALAT1 with breast cancer susceptibility and mRNA expression of MALAT1 in Chinese Han population. *Gene*. 2018;642:241-8.

ДОСЛІДЖЕННЯ РОЛІ ПОЛІМОРФІЗМУ rs3200401 ГЕНА ДОВГОЇ НЕКОДУЮЧОЇ РНК MALAT1 У РОЗВИТКУ РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

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

Резюме. Наведені результати вивчення ролі поліморфізму rs3200401 гена довгої некодуючої РНК MALAT1 у розвитку аденокарциноми передміхурової залози (АПЗ). У роботі було використано венозну кров 184 пацієнтів із АПЗ та 66 чоловіків без онкологічних захворювань. Генотипування осіб за rs3200401-сайтом було реалізоване за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі (Real-time PCR). Встановлено відмінність розподілу генотипів за досліджуваним локусом між хворими із АПЗ та особами контрольної групи ($P = 0,005$). Регресійний аналіз показав, що у гомозигот за мінорним Т-алелем ризик настання АПЗ менший, ніж у носіїв основного С-алеля ($OR = 0,164$; $P = 0,005$ – для рецесивної моделі; $OR = 0,170$; $P = 0,006$ – для адитивної моделі).

Ключові слова: довга некодуюча РНК, MALAT1, генетичний поліморфізм, рак передміхурової залози.

ИССЛЕДОВАНИЕ РОЛИ ПОЛИМОРФИЗМА rs3200401 ГЕНА ДЛИННОЙ НЕКОДИРУЮЩЕЙ РНК MALAT1 В РАЗВИТИИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Волкогон А. Д., Чумаченко Я. Д., Гарбузова В. Ю., Атаман А. В.

Резюме. Представлены результаты изучения роли полиморфизма rs3200401 гена длинной некодирующей РНК MALAT1 в развитии аденокарциномы предстательной железы (АПЗ). В работе была использована венозная кровь 184 пациентов с АПЗ и 66 мужчин без онкологических заболеваний. Генотипирование лиц по rs3200401-сайту было реализовано с помощью метода полимеразной цепной реакции в реальном времени (Real-time PCR). Установлено отличие распределения генотипов по исследуемому локусу между больными с АПЗ и лицами контрольной группы ($P = 0,005$). Регрессионный анализ показал, что у гомозигот по минорному T-аллелю риск наступления АПЗ меньше, чем у носителей основного C-аллеля ($OR = 0,164$; $P = 0,005$ – для рецессивной модели; $OR = 0,170$; $P = 0,006$ – для аддитивной модели).

Ключевые слова: длинная некодирующая РНК, MALAT1, генетический полиморфизм, рак предстательной железы.

INVESTIGATION OF rs3200401 LONG NON-CODING RNA MALAT1 GENE POLYMORPHISM ROLE IN PROSTATE CANCER DEVELOPMENT

Volkogon A. D., Chumachenko Ya. D., Harbuzova V. Yu., Ataman O. V.

Abstract. MALAT1 (metastatic associated lung adenocarcinoma transcript 1) is one of the most well-known and most conserved long non-coding RNA (lncRNA). This lncRNA is considered to be the biomarker of prostate cancer (PC) increased risk, and high expression of its gene correlates with the worst survival rate in patients with PC. The link between MALAT1 genetic polymorphisms and different variants of malignant tumors is less studied. Wherein, studies of association between MALAT1 gene SNPs and PC risk are absent at all.

The aim of the study was to analyze the possible link between rs3200401 locus of lncRNA MALAT1 gene and prostate adenocarcinoma (PA) development in Ukrainian population.

Object and methods. Venous blood of 184 patients with PA (mean age 73.03 ± 7.56 years) and 66 men (mean age 76.8 ± 9.05 years) without cancer was used for case-control study. MALAT1 rs3200401 polymorphism genotyping was performed by real-time PCR method using 7500 Fast Real-Time PCR System (Applied Biosystems, Foster City, USA) and Taq-Man Assays (TaqMan[®] SNP Assay C_3246069_10). The statistical analysis of obtained data was performed using SPSS (version 17.0, Chicago, IL, USA). All statistical tests were two-sided, $P < 0.05$ was considered significant.

Results. The comparative analysis of rs3200401 MALAT1 alleles distribution between PA patients and control individuals did not show a significant difference ($P = 0.095$). Instead, the difference in genotypes distribution between the comparison groups was statistically significant ($P = 0.005$). Before adjustment for non-genetic risk factors the link between rs3200401 site and AP development was revealed for recessive and additive models. It was found that minor T-alleles homozygotes had significantly lower risk of PC development compared to C-allele carriers ($OR = 0.161$; $P = 0.004$) and C-allele homozygotes ($OR = 0.168$; $P = 0.005$). After adjusting for age, smoking status and BMI the overall picture of the results did not change: $OR = 0.164$; $a = 0.005$ – for recessive model; $OR = 0.170$; $Pa = 0.006$ – for additive model).

Conclusion. The obtained results showed that MALAT1 rs3200401 locus was associated with the prostate adenocarcinoma onset in Ukrainian men. TT-genotype carriers have the lower risk of prostate adenocarcinoma development compared to C-alleles carriers.

Key words: long non-coding RNA, MALAT1, gene polymorphism, prostate cancer.

Рецензент – проф. Саричев Л. П.

Стаття надійшла 10.05.2019 року

DOI 10.29254/2077-4214-2019-2-1-150-112-115

УДК 616.34-007.272-053.2

Гриценко Є. М., Гриценко М. І.

АНАТОМІЧНІ ПРИЧИНИ КИШКОВОЇ ІНВАГІНАЦІЇ У ДІТЕЙ Українська медична стоматологічна академія (м. Полтава)

doc.grytsenko74@gmail.com

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Стаття є фрагментом науково-дослідної роботи Української медичної стоматологічної академії «Удосконалення діагностики та лікувальної тактики при гнійно-запальних захворюваннях м'яких тканин, гострій та хронічній патології органів черевної порожнини. Прогнозування ускладнень та їх профілактика», № 0118U006953.

Вступ. Причини, що викликають кишкову інвагінацію у дітей остаточно не з'ясовані. Існує думка, що причинами так званої ідеопатичної інвагінації є

набряк Пейєрових пляшок та мезаденіт внаслідок вірусної інфекції. У дітей старше року, за даними різних авторів, переважають екстраінтестинальні фактори та анатомічні зміни кишки (2-8%) – поліпи, дивертикули Меккеля, злоякісні пухлини, дуплікатури, гетеротопія тканин та інші утворення. Рідше зустрічаються гематоми кишкової стінки при гемофілії, хворобі Шенлейн-Геноха, муковісцидозі, тифозних та ієрсеніозних інфекціях [1,2]. За даними Д. Ю. Кривчені та співавт. (2009) [3] механічними факторам виникнення ілеоцекальної інвагінації кишечника є