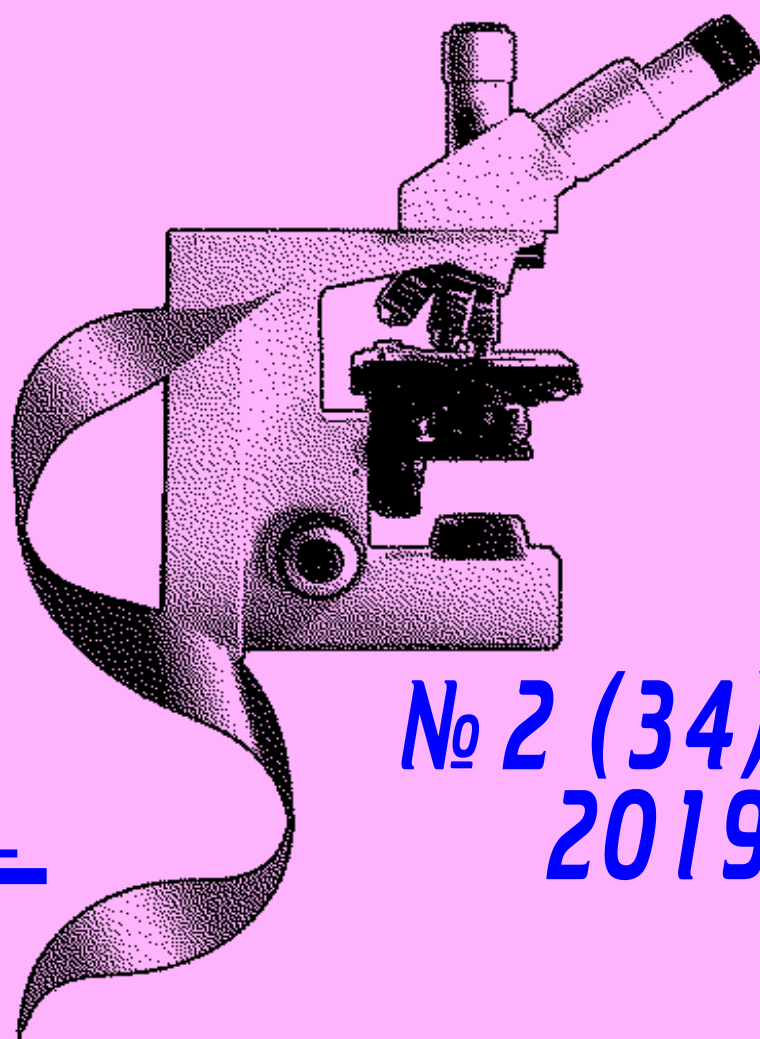


ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

ISSN 2519-2280

НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ



№ 2 (34)
2019

ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ

Засновники

Національна академія наук України
Національна академія медичних наук України
Одеський національний медичний університет

Головний редактор

Академік НАМН України,
лауреат Державної премії України В. М. ЗАПОРОЖАН

Науковий редактор

Доктор медичних наук професор Л. С. ГОДЛЕВСЬКИЙ

Відповідальний секретар

Доктор медичних наук професор П. Б. АНТОНЕНКО

Редакційна колегія

П. Б. Антоненко, Ю. І. Бажора, Л. С. Годлевський, В. В. Годован, А. І. Гоженко,
М. Я. Головенко, Д. І. Заболотний, О. О. Зелінський, М. А. Каштальян,
В. Й. Кресюн, А. П. Левицький, О. О. Мардашко, М. С. Регеда, Ю. Г. Романова,
А. С. Сон, О. О. Старець, О. А. Шандра, Т. О. Філіпова

Редакційна рада

С. А. Андронаті (Одеса), Г. М. Бутенко (Київ), Д. Д. Зербіно (Львів),
Анелія Дімітрова Клісарова (Болгарія), В. М. Коваленко (Київ),
М. М. Корда (Тернопіль), В. А. Кордюм (Київ), О. О. Кришталь (Київ),
Жозе Алехандро Мадрігал (Велика Британія), О. Г. Резніков (Київ),
А. М. Романенко (Київ), М. Д. Тронько (Київ), Ральф Хусс (Німеччина),
В. Ф. Чехун (Київ)

№ 2 (34) 2019

Засновано 2001 року



ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

Науковий журнал

Адреса редакції:

65082, Україна, Одеса,
Валіховський пров., 2

Телефони:

(048) 728-54-58, (048) 723-29-63

E-mail:

odmeded@odmu.edu.ua

Сайт:

<http://biomed.odmu.edu.ua>

Редактор випуску

О. В. Бровкін

Літературні редактори

і коректори

А. А. Гречанова

І. К. Каневський

Р. В. Мерешко

О. В. Титова

Художній редактор

А. В. Попов

Комп'ютерний дизайн,
оригінал-макет

А. В. Попов

Поліграфічні роботи

М. Р. Мерешко

Досягнення біології та медицини

№ 2 (34) 2019

ISSN 2519-2280

Журнал зареєстровано
у Державному комітеті
інформаційної політики,
телебачення та радіомовлення
України.

Свідоцтво про реєстрацію
КВ № 5610

Передплатний індекс 08205

Підписано до друку 27.12.2019.
Формат 60x84/8. Папір офсетний.
Обл.-вид. арк. 7,68.

Тираж 100 пр. Зам. 2117.

Видано і надруковано
Одеським національним
медичним університетом.

65082, Одеса, Валіховський пров., 2.

Свідоцтво ДК № 668 від 13.11.2001

ЗМІСТ

Фундаментальні проблеми медицини та біології

THE ROLE OF SIGNALING PATHWAYS
IN IMMUNOPATHOGENESIS OF
CHRONIC VIRAL HEPATITIS

К. М. Usychenko 4

ОСОБЛИВОСТІ МАКСИМАЛЬНИХ
ЕЛЕКТРОШОКОВИХ СУДОМ
НА ТЛІ ТРАНСКРАНІАЛЬНОГО ВПЛИВУ
АНОДОМ І КАТОДОМ ПОСТІЙНОГО СТРУМУ
НА МОЗОЧОК У ЩУРІВ

М. П. Первак 7

ОСОБЛИВОСТІ АНГІОГЕНЕЗУ
В ГЕРМІНОГЕННИХ ПУХЛИНАХ ЯЄЧКА

С. М. Потапов, О. М. Плітень,
Д. І. Галата, О. В. Кривошопка 12

АСОЦІАЦІЯ НОСІЙСТВА АЛЕЛЬНОГО
ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА АДФ-РЕЦЕПТОРА
P2RY12 T-744C У ХВОРИХ З АРТЕРІАЛЬНОЮ
ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ
ЗІ ЗМІНАМИ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ
ТРОМБОЦИТІВ І ПРОТЕОЛІТИЧНОЇ
АКТИВНОСТІ ПЛАЗМИ КРОВІ

Є. І. Шоріков, Д. В. Шорікова 19



Одеса
Одеський медуніверситет
2019

**ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ ТА МЕДИЦИНИ
ДОСТИЖЕНИЯ БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЫ
ACHIEVEMENTS OF BIOLOGY AND MEDICINE**

| | |
|--|----|
| ОСОБЛИВОСТІ НЕЙРОПРОТЕКТИВНОГО ВПЛИВУ ПЕПТИДНИХ ПРЕПАРАТІВ НА ПАМ'ЯТЬ І ЗДАТНІСТЬ ДО НАВЧАННЯ ЩУРІВ ПРИ АЛКОГОЛЬНІЙ ЕНЦЕФАЛОПАТІЇ О. П. Соколик | 23 |
|--|----|

| | |
|---|----|
| ЕПІГЕНЕТИЧНІ ЗМІНИ ФЕРМЕНТНИХ БІЛКІВ У ТКАНИНАХ ТВАРИН ПІСЛЯ ІОНІЗУЮЧОГО ОПРОМІНЕННЯ Г. Ф. Степанов, О. О. Мардашко, А. А. Костіна | 26 |
|---|----|

Оригінальні дослідження

| | |
|--|----|
| APPLICATION OF A NEW APIGEL WITH ULTRAPHONOPHORESIS FOR PREVENTION AND TREATMENT OF COMPLICATIONS IN DENTAL IMPLANTATION O. V. Pasechnik, L. S. Kravchenko | 31 |
|--|----|

| | |
|---|----|
| УРОВЕНЬ ЭЛЕКТРОМАГНИТНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ В РАЗЛИЧНЫХ ЖИЛЫХ ПОМЕЩЕНИЯХ ОБЛАСТНОГО ЦЕНТРА БЕЛАРУСИ Н. В. Пац, Д. Н. Качук, Т. В. Чилеко | 35 |
|---|----|

| | |
|--|----|
| ПОЄДНАНИЙ ПОЛІМОРФІЗМ ЦИТОХРОМІВ CYP2C9 і CYP2C19 У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ТА ЇХНЄ ЗНАЧЕННЯ ДЛЯ ВМІСТУ РИФАМПІЦИНУ В КРОВІ Г. О. Полуденко, П. Б. Антоненко, В. В. Філюк, К. О. Антоненко | 39 |
|--|----|

| | |
|---|----|
| ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З КОМОРБІДНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ — ГОСТРИМ ПОРУШЕННЯМ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ ЗА ІШЕМІЧНИМ ТИПОМ І ХРОНІЧНОЮ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНОЮ АНЕМІЄЮ Т. В. Трегуб, Г. Г. Відавська, Ю. І. Ржевська | 43 |
|---|----|

| | |
|--|----|
| СТАТИНИ. ПЕРЕВАГА ТА НЕОБХІДНІСТЬ В. А. Штанько, В. А. Андрух | 46 |
|--|----|

| | |
|---|----|
| ГЕНЕТИЧНІ ПРЕДИКТОРИ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ТА ДИСЛІПІДЕМІЧНІ ПАТЕРНИ У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ І СУПРОВІДНИМ ОЖИРІННЯМ В. М. Бондар, К. С. Чернишова, Г. О. Чернишова, К. В. Бондар | 49 |
|---|----|

Медична інформатика

| | |
|---|----|
| AN APPROACH FOR DEVELOPING COMPUTER MODELS OF ANATOMICAL STRUCTURES Vasyl Martsenyuk, Iryna Tsikorska | 54 |
|---|----|

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕХАНИЧЕСКОЙ, ТЕПЛОВОЙ СТИМУЛЯЦИИ
БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ТОЧЕК В КОМПЛЕКСЕ
С ВОЗДЕЙСТВИЕМ ПЕРЕМЕННЫМ МАГНИТНЫМ ПОЛЕМ
В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ
У. А. Байзак, О. А. Приболовец, Н. К. Тулежанов, Б. Байзакова 60

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ ДЛЯ ЖУРНАЛУ
«ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ ТА МЕДИЦИНИ» 64

ДО ВІДОМА АВТОРІВ

Публікація матеріалів у журналі «Досягнення біології та медицини», який видається Одеським національним медичним університетом, платна. Оплата здійснюється після рецензування статей і схвалення їх до друку, про що авторів повідомляють додатково.

З питань сплати за публікацію статей та довідок про їх надходження й опрацювання просимо звертатися до Ірини Петрівни Камишної за тел. +38 (048) 728-50-32 (р.), +38 (068) 908-06-06 (м.), e-mail: iryna.kamyshna@onmedu.edu.ua.

Копію квитанції про сплату слід надсилати поштою на адресу: Одеський національний медичний університет, редакція журналу «Досягнення біології та медицини», Валіховський пров., 2, м. Одеса, 65082, або передавати на факс +38 (048) 723-22-15 для І. П. Камишної.

*Рекомендовано до друку Вченою радою Одеського національного медичного університету
Протокол № 11 від 24.06.2019 р.*

*Recommended to print by the decision of Academic Council of the Odessa National Medical University
Protocol № 11 of 24.06.2019*

До відома авторів!

Наказом МОН України № 515 від 16 травня 2016 р. журнал «Досягнення біології та медицини» включено до переліку видань, у яких можуть публікуватися основні результати дисертаційних робіт із медицини та біології.

By the Order of the Department of Education and Science of Ukraine № 515 of 16.05.2016 the journal “Achievements of Biology and Medicine” is added to the list of editions which publish results of dissertations in medicine and biology.

Передплатний індекс 08205

Dosâgnennâ biologii ta medicini [Text] : scientific journal
/ founders the National Academy of Sciences of Ukraine, the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, the Odessa National Medical University. – 2001 ; Odessa : ONMedU, 2019
2019 N 2 (34). – 100 copies
ISSN 2519-2280

© Одеський національний медичний університет, 2019

UDC 616.36-002.12-036.12-097

K. M. Usychenko, *associated professor of the department of infectious diseases*

THE ROLE OF SIGNALING PATHWAYS IN IMMUNOPATHOGENESIS OF CHRONIC VIRAL HEPATITIS

The Odessa National Medical University

Introduction

The widespread prevalence of viral hepatitis, the ability of HCV and HBV to long-term persistence, fibrotic changes and cirrhosis of the liver, the possible development of hepatocarcinoma necessitate further studies of the regulation mechanisms of immune homeostasis, as well as factors determining the interaction of the pathogen and the macroorganism.

A number of authors have shown that the relationship of pathogenetic mechanisms and outcomes of chronic viral hepatitis determines the ratio of responses of innate and adaptive immunity [1–3].

It is known that a prerequisite for the differentiation of lymphocytes into effector cells is their transition from a resting state to the cell cycle [4]. Several signaling pathways usually turn on in the cell, each of which ends with the formation of a transcription factor [4–6].

In the pathogenesis of many liver diseases, signaling pathways for regulating the passage of intracellular signals are of great im-

portance. These include the nuclear factor NF- κ B, which is involved in the regulation of transcription of certain genes that control immune and inflammatory responses. In the liver, the nuclear factor NF- κ B is involved in the regulation of inflammatory responses, as well as in carcinogenesis [7–9].

Interferon signaling pathways play a significant role in the pathogenesis of HCV infection. It has been established that in HCV infection, a number of stages of intracellular signaling cascades necessary for the production of IFN type I and the expression of the interferon-stimulated ISG gene are blocked [5; 10].

IFN also influences the post-transcriptional regulation of gene expression, inducing the synthesis of initiation and elongation factors of eIF2a, eIF2b and others [11]. Individual viral proteins are of particular importance in the induction of immune disorders that contribute to the long-term persistence of hepatitis C.

A nucleocapsid protein (core) provides a signal for inducing cell apoptosis by activating a mitochondrial apoptotic signal [12].

Non-structural proteins NS3 and NS5A HCV affect the signaling pathways of interferon in the affected cell [13].

It has been established that microRNAs as gene expression regulators play a significant role in the mechanisms of the immune response in infectious pathologies. MicroRNAs are involved in the regulation of TLR signaling pathways, their signaling proteins, transcription factors, cytokines, thereby changing the reactions of innate immunity [14; 15].

MicroRNA 122 is identified in hepatocytes and is expressed at a rather high level and is able to bind to RNA of the HCV genome and protect the virus RNA from degradation by hepatocyte exoribonucleases [16; 17].

It was found that microRNA 132 expression level decreases in hepatocellular carcinoma in patients infected with hepatitis B virus, which causes activation of the B-signaling kinase/protein kinase that stimulates the development of hepatocellular carcinoma [18]. The experiment showed that for various infectious and inflammatory diseases, for example, for HBV infection, there is an imbal-

ance of microRNA 125 and microRNA 164 [14].

In the maintenance of homeostasis in the liver pathology, one of the key signaling pathways for regulating the passage of intracellular signals is the BMP/SMAD pathway.

It was established that SMAD proteins are involved in the transmission of signals obtained through the cell surface receptors of various proteins of the TGF family. After activation, these proteins move to the nucleus, where they can activate transcription [19].

It was shown that the SMAD7 protein was involved not only in the regulation of cell signaling, differentiation and apoptosis of cells, but also was the most important antagonist of TGF β [20].

SMAD6 and SMAD7 are a part of a group of proteins that block the receptor of mediated phosphorylation of R-SMAD proteins. Moreover, the initiation of tyrosine kinase transcription can be blocked by SMAD7 [19; 21].

The modulation of the BMP/SMAD signaling pathway is considered as a possible therapeutic approach to the treatment of chronic viral hepatitis [22].

The aim of the study was to evaluate the association of SMAD7 gene polymorphism with morphological changes in the liver in chronic viral hepatitis of various etiologies.

Materials and methods

31 patients with mixed hepatitis with chronic hepatitis (B + C) were examined in the study, the age of the patients ranged from 29–66 years. All patients participating in the examination were registered in the clinic “Odessa City Clinical Infectious Disease Hospital”. In the group of patients studied, men predominated (23 people), there were only 8 women. Patients with HIV or/and oth-

Characteristics of the studied polymorphisms

| | |
|---------------------|-------------------------|
| Gene | SMAD family member 7 |
| Polymorphism | (SMAD7 C>T) |
| Primer name | rs4939827 |
| Nucleotide sequence | TGTCTCTAATCCACCATGCTCAC |

er hepatotropic viruses were excluded from the study.

To compare patients and healthy individuals, a control group of 30 practically healthy middle-aged individuals was formed. The number of men and women (15 people each) was the same.

Confirmation of the etiology of the disease was carried out by determining specific serological markers HCV (aHCV common, aHCV-IgM, aHCV IgG) and HBV markers (HBsAg, HBeAg) by enzyme-linked immunosorbent assay using DiProfMed test systems. Molecular biological studies have included the determination of HCV RNA and HBV DNA by a qualitative and quantitative method using a polymerase chain reaction (Abbott, Real-time test system and CFX96 Detector Amplifier, BioRad). The studies were performed at the Virology Laboratory of the Odessa City Clinical Hospital and the SINEVO Laboratory.

Molecular genetic studies included the determination of polymorphic variants of the gene SMAD family member 7 (SMAD7 C>T). DNA was isolated using the DNA-EXPRESS blood kit (NPF Litekh, RF). Polymorphism was studied by amplification of the corresponding sections of the genome by PCR. The structure of the primers used and the parameters of the temperature cycles is described in the literature and the genomic database.

Testing technique of allelic polymorphism of genes in the framework of a pilot project and the

general characteristics of the non-invasive method for evaluating Fibrotest liver fibrosis were described in our previous works [23].

To identify correlations between individual indices, the Spearman correlation coefficient was used.

Results

The analysis of the frequency of occurrence of different variants of the allelic polymorphism of the SMAD7 gene in patients with chronic hepatitis C and chronic hepatitis B is presented in our previous works [24].

The analysis of the frequency of occurrence of allelic polymorphisms of the SMAD7 gene in patients with mixed hepatitis chronic hepatitis (B + C) revealed the following (Fig. 1).

In patients with chronic hepatitis B + C, the homozygous CC

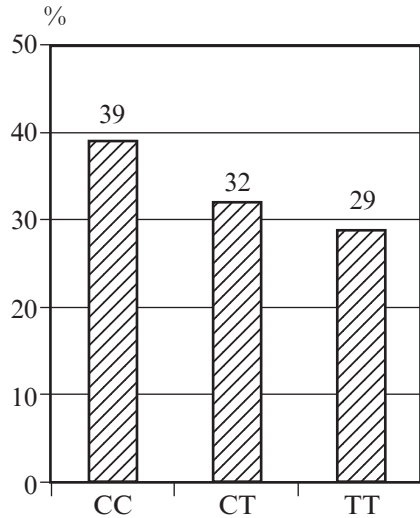


Fig. 1. Frequency distribution of the genotypes SMAD family member 7 (SMAD7 C>T) in patients with chronic hepatitis B + C

genotype SMAD family member 7 (SMAD7 C>T) prevailed — 39%. The number of carriers of the heterozygous genotype CT SMAD family member 7 (SMAD7 C>T) were slightly fewer — 32%. There were fewer carriers of the mutant homozygous genotype SMAD family member 7 (SMAD7 C>T) than the remaining genotypes — 29%. No significant difference in indices was found. The frequency of the C allele was 0.53, and the frequency of the T allele was 0.46.

To identify the relationship between the degree of liver fibrosis and certain genotypes of SMAD family member 7 (SMAD7 C>T), all patients were divided into 3 groups in accordance with the degree of fibrosis (Fig. 2).

In the group of patients with chronic hepatitis C, patients with a minimal degree of fibrosis (F0–F1) prevailed — 46%. In the group of patients with chronic hepatitis B + C, the number of patients with a minimum degree of fibrosis (F0–F1) and a maximum degree of fibrosis (F3) was the same — 42% each.

The relationship between the degree of liver fibrosis and allelic polymorphism of the genes, as

well as the relationship between the individual cytokine genotypes, was evaluated using Spearman's correlation coefficient (Table 2, 3).

In patients with chronic hepatitis C, a direct moderate correlation between the degree of fibrosis and the SMAD family member 7 genotype was revealed: a lower degree of fibrosis was observed in the carriers of the SS genotype, a higher degree of fibrosis was in the carriers of the TT genotype.

In patients with chronic hepatitis B + C, an inverse strong correlation was found between the degree of fibrosis and the SMAD family member 7 genotype: a lower degree of fibrosis was observed in the carriers of the TT genotype, and a higher degree of fibrosis was observed in the carriers of the CC genotype.

As a result of the pilot studies, it can be assumed that the genetic component of severe fibrosis in patients with hepatitis of various etiologies is not significantly different: in all studied groups, the degree of F3 fibrosis is associated with the with CT allele SMAD family member 7. This index can be used as an additional criterion

in the diagnosis and prognosis of the chronic liver disease.

Ключові слова: хронічний гепатит С, хронічний гепатит В, хронічний гепатит В + С, family members factor SMAD 7.

REFERENCES

1. Ivashkin V. T. The immune system and liver damage in chronic hepatitis B and C. *RZHGGK*. 2009. N 6. P. 4–10.
2. Voronina E. V., Andronova T. M. Ode to congenital immunity. *Allergology and immunology*. 2014. Vol. 15, N 2. P. 109–113.
3. Viral hepatitis / K. V. Zhdanov et al. St. Petersburg: Folio, 2011. 304 p.
4. Faller D. M., Shields D. Molecular Biology of the Cell: A Guide for Physicians. [Translated from English.]. Moscow: BINOM-Press, 2017. 272 p.
5. Khaitov R. M., Yarilin A. A., Pignin V. V. Immunology. Atlas. Moscow: GEOTAR-Media. 2011. 2000 p.
6. Paltsev M. A., Khaitov R. M., Alekseev L. P. Human immunogenetics and biosafety. Moscow: Medicine, 2009. 256 p.
7. Elfari D. A. H., Bjorhsson E., Lindor K. D. Nuclear receptors and liver disease — current understanding and new therapeutic implications. *Aliment. Pharmacol Ther*. 2009. Vol. 30, N 8. P. 816–825.
8. Ivashkin V. T. Nuclear receptors and liver pathology. *RZHGGK*. 2010. N 3. P. 4–8.
9. Pasparakis M. NF-KB liver injury and cancer. *Monothematic conference: Immune mediated Liver Injury*. Hamburg, Germany, December 4–6, 2008. P. 51.
10. Simbirtsev A. S. Cytokines in the pathogenesis and treatment of diseases. St. Petersburg: Folio, 2016. 512 p.

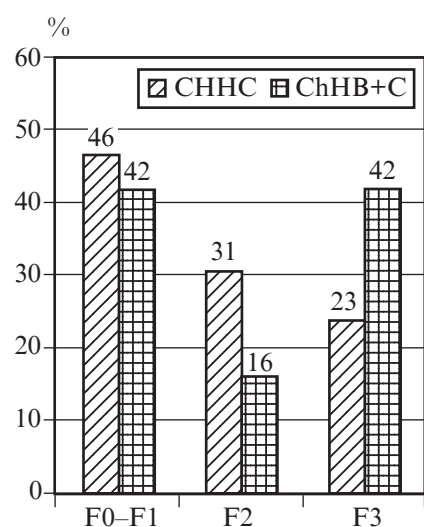


Fig. 2. Percentage of patients with chronic hepatitis C and chronic hepatitis B + C with varying degrees of fibrosis

Table 2

Correlation coefficients between the degree of fibrosis and the genotype of SMAD family member 7 (SMAD7 C>T) in patients with chronic hepatitis C

| Correlation coefficient | SMAD family member 7 | F |
|-------------------------|----------------------|---------|
| SMAD family member 7 | 1 | 0.418** |
| F | 0.418** | 1 |

Note. In table 2, 3: ** — p<0.05.

Table 3

Correlation coefficients between the degree of fibrosis and the genotype of SMAD family member 7 (SMAD7 C>T) in patients with chronic hepatitis B + C

| Correlation coefficient | SMAD family member 7 | F |
|-------------------------|----------------------|----------|
| SMAD family member 7 | 1 | -0.853** |
| F | -0.853** | 1 |

11. Reherman B. Hepatitis C virus versus innate and adaptive immune responses: a tale of coevolution and coexistence. *J. Clin. Invest.* 2009, July. Vol. 19 (7). P. 1745–1754.
12. Suzuki T. Morphogenesis of infectious hepatitis C virus particles. *Front Microbiology.* 2012. Vol. 3. P. 38.
13. Brun P., Boninsegna S., Palu G. Innate immune system response differ during recent and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology.* 2010. Vol. 52. #one. P. 671.
14. Svitich O. A., Snegireva N. A., Gankovsky V. A. The role of microRNAs in the mechanisms of immunity in infectious diseases. *Allergy and immunology.* 2017. Vol. 18, N 1. P. 19–24.
15. Mok Y., Schwierzeck Y., Thomas D. C. Mir-122 is induced by Oct-2 Regulates B cells and Inhibits Autoantibody Production. *Journal Immunobiology.* 2013. Vol. 191. P. 3037–3048.
16. Jopling C. L. Regulating of hepatitis C virus by microRNA 122. *Biochem. Soc. Trans.* 2008. Vol. 36. P. 1220–1223.
17. Sedano C. D., Sarnow P. Interaction of host cell micrornas with the HCV RNA genome during infection of liver cells. *Semin Liver Diseases.* 2015. Vol. 35, N 1. P. 75–80.
18. Wei X. Mir-101 is down regulated by the hepatitis B virus x protein and induces aberrant DNA methylation by targeting DNA methyltransferase 3A. *Cell Signal.* 2013. Vol. 25. P. 439–446.
19. Macias M. J., Martin P. Structural determinants of SMAD function in TGF- β signaling. Malpartida, Joan Masague. *Trends in Biochemical Sciences.* 2015. Vol. 40. P. 296–308.
20. Interaction between Smad7 and β -Catenin: Importance for Transforming Growth Factor β -Induced Apoptosis / S. Edlund et al. *Mol. Cell. Biol.* Vol. 25 (4). P. 1475–1488.
21. Moustakas Aristidis, Paraskevi Heldin TGF- β and matrix-regulated epithelial to mesenchymal transition. *Biochemica et Biophysica Acta.* 2014. P. 2621–2634.
22. Patent Anti-viral therapy / Lucy Ann Eddowes. No. WO2013005042; pending 07/05/2011; publ. 01/10/2013.
23. Bazhora Yu. I., Usychenko O. M., Usychenko K. M. Clinical significance of the polymorphism of the SMAD7 gene in patients with chronic hepatitis C and chronic hepatitis B. *Annals of morphology.* 2016. Vol. 22, N 2. P. 356–359.
24. Bazhora Yu. I., Usychenko O. M., Usychenko K. M. Patent for an invention A way of prediction of the progression rate of liver fibrosis. No. 12778; pending 02/14/2018; publ. 01/25/2019, Bull. No. 2. 4 p.

Submitted 10.09.2019

Reviewer ass. prof. A. I. Ponomarenko,
date of review 5.11.2019

UDC 616.36-002.12-036.12-097

К. М. Усиченко

РОЛЬ СИГНАЛЬНИХ ШЛЯХІВ У ПАТОГЕНЕЗІ HCV-ІНФЕКЦІЇ

Метою дослідження було оцінити зв'язок поліморфізму гена *SMAD7* з морфологічними змінами печінки при хронічному вірусному гепатиті різної етіології.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 31 пацієнт з хронічним гепатитом змішаної етіології (B + C). Молекулярно-генетичні дослідження включали визначення поліморфних варіантів гена family members factor *SMAD7* (*SMAD7 C>T*).

Результати. У результаті пілотних досліджень можна припустити, що генетичний компонент тяжкого фіброзу у пацієнтів з гепатитом різної етіології суттєво не відрізняється: у всіх досліджуваних групах ступінь фіброзу F3 асоціюється із СТ алелем family members factor *SMAD7*. Цей показник може бути використаний як додатковий критерій діагностики та прогнозу хронічних захворювань печінки.

Ключові слова: хронічний гепатит C, хронічний гепатит B, хронічний гепатит B + C, family members factor *SMAD7*.

UDC 616.36-002.12-036.12-097

К. М. Usychenko

THE ROLE OF SIGNALING PATHWAYS IN IMMUNOPATHOGENESIS OF CHRONIC VIRAL HEPATITIS

The aim of the study was to evaluate the association of *SMAD7* gene polymorphism with morphological changes in the liver in chronic viral hepatitis of various etiologies.

The study involved 31 patients with chronic hepatitis of mixed etiology (B + C). Molecular genetic studies included the determination of polymorphic variants of the gene *SMAD* family member 7 (*SMAD7 C>T*).

As a result of the pilot studies, it can be assumed that the genetic component of severe fibrosis in patients with hepatitis of various etiologies is not significantly different: in all groups under study, the degree of F3 fibrosis is associated with CT allele *SMAD* family member 7. This index can be used as an additional criterion in the diagnosis and prognosis of chronic liver disease.

Key words: chronic hepatitis C, chronic hepatitis B, chronic hepatitis B + C, family members factor *SMAD7*.

УДК 616.853-092.9

М. П. Первак

ОСОБЛИВОСТІ МАКСИМАЛЬНИХ ЕЛЕКТРОШОКОВИХ СУДОМ НА ТЛІ ТРАНСКРАНІАЛЬНОГО ВПЛИВУ АНОДОМ І КАТОДОМ ПОСТІЙНОГО СТРУМУ НА МОЗОЧОК У ЩУРІВ

Одеський національний медичний університет

Вступ

Установлено протисудомний вплив транскраніального подразнення постійним стру-

мом (ТППС) структур мозочка на прояви пентилентетразол-індукованих кіндлінгових судом [2; 3]. Визначено, що ефект запобігання судомам реєструвався на тлі попереднього ТППС катодом постійного струму па-

леоцеребелярної кори і забезпечувався застосуванням блокторів рецепторів, які активує пероксисомний проліфератор (PPAR γ) [3].

Однак залишаються мало вивченими як ефективність за-

© М. П. Первак, 2019

стосування ТППС щодо проявів гострих судом, так і динаміка вираженості відповідних ефектів за умови застосування впливу електродами різної полярності.

Метою цього дослідження було вивчення особливостей максимальних електрошокових судом (МЕС) у щурів у різний термін після здійснення ТППС мозочка анодом і катодом.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження виконано за умов гострого експерименту на 30 щурах-самцях лінії Вістар масою 180–270 г, яких утримували за стандартних умов віварію Одеського національного медичного університету (ОНМедУ). Дослідження проведені у відповідності до вимог GLP і комісії з біоетики ОНМедУ (протокол № 84 від 10 жовтня 2008 р.).

Викликали МЕС шляхом транскорнеального впливу імпульсами електричного струму тривалістю 0,6 мс, частотою 60 Гц і силою 150 мА та тривалістю впливу 0,2 с [1; 6]. Перед відтворенням судомних реакцій у кон'юнктивальний мішок інстальювали 0,9 % фізіологічний розчин, який містив 1,0 % розчин гідрохлориду лідокаїну. Оцінку вираженості судомних проявів проводили відповідно до загальноприйнятої шкали — визначали кількість тварин з тонічною екстензією задніх кінцівок за ознакою величини кута між віссю тулуба та кінцівок понад 90° [1; 6]. Додатковими параметрами були тривалість тонічної флексії кінцівок, тонічної екстензії, фази клінічних судом, а також чухального рефлексу, який реєструвався наприкінці судомних проявів. Тонічну екстензію задніх кінцівок і запобігання їй було обрано як інформативний показник проти-

судомного ефекту препаратів [4; 7].

Здійснювали ТППС електродом діаметром 3,5 мм, який фіксували на поверхні черепа щура за допомогою клейкої стрічки після нанесення на поверхню депільованої шкіри електропровідного гелю за методикою [2; 3]. Анод розміром 4,0 × 4,5 см розміщували на животі щура. Вплив постійним струмом 600 мкА проводили протягом 15,0 хв, використовуючи модифікований генератор «ЭТРАНС». Електрод розташовували по середній лінії каудально від лямбди, а також зліва від брегми, що дозволяло виконувати подразнення мозочка та кори мозку відповідно. Щурам групи контролю застосовували хибні впливи електродом постійного струму. Через 10,0 хв з моменту припинення подразнення відтворювали МЕС.

Вивчення впливу ТППС палеоцеребелярної кори на прояви гострих електрошокових судом у щурів і тривалості відповідних ефектів здійснювали в однієї і тієї ж групи щурів — по 10 експериментальних тварин у серії, усього 30 щурів, яким через різний проміжок часу в термін до 24 год після ТППС мо-

зочка включно викликали електрошокові судом.

Статистичну обробку значень латентних періодів судом проводили з використанням дисперсійного аналізу (ANOVA) та критерію Ньюмена — Кеулса. Числові результати наведено у вигляді середньої величини та її похибки.

Результати дослідження та їх обговорення

Повторні електрошокові судом супроводжувалися тенденцією до подовження тривалості тонічної екстензії — на 13,0 % після восьмого відтворення порівняно до такої після першого відтворення ($p > 0,05$) (табл. 1). Також подібні відмінності для тривалості тонічної екстензії становили 26,4 % ($p > 0,05$), тривалості клонічних судом — 7,5 % ($p > 0,05$) та тривалості чухального рефлексу — 13,0 % ($p > 0,05$). Разом із тим тривалість тонічної екстензії після 7-го та 8-го відтворення судом була вищою від такої, яка спостерігалася після другого відтворення МЕС, на 39,8 та 45,0 % ($p < 0,05$). Ці результати свідчать, що в процесі відтворення повторних МЕС відбувається поступове зростання збудливості та підвищення

Таблиця 1

Динаміка проявів максимальних електрошокових судом за умови хибного подразнення мозочка, контроль, $n=10$, $M \pm m$

| Час з моменту хибного подразнення, год | Кількість щурів без ТЕЗК | Тривалість проявів, с | | | |
|--|--------------------------|-----------------------|-------------------|-----------------|-------------------|
| | | Тонічна флексія | Тонічна екстензія | Клонічні судоми | Чухальний рефлекс |
| 0,25 | — | 4,84±0,50 | 10,73±0,96 | 12,69±0,82 | 5,94±0,44 |
| 0,5 | — | 5,10±0,47 | 9,35±0,95 | 11,64±0,98 | 6,09±0,41 |
| 1,0 | — | 5,37±0,62 | 11,06±0,82 | 13,53±1,04 | 6,41±0,63 |
| 2,0 | — | 5,21±0,56 | 12,33±0,86 | 12,99±0,95 | 6,27±0,63 |
| 5,0 | — | 5,41±0,54 | 11,81±0,78 | 12,84±0,96 | 6,53±0,61 |
| 10,0 | — | 5,54±0,63 | 11,90±0,78 | 13,30±1,02 | 6,43±0,73 |
| 16,0 | — | 5,57±0,81 | 13,07±1,01 | 12,50±0,95 | 6,34±0,67 |
| 24,0 | — | 5,47±0,64 | 13,56±1,21 | 13,64±1,21 | 6,71±0,71 |

Динаміка проявів максимальних електрошокових судом за умови здійснення транскраніального подразнення постійним струмом мозочка анодом, n=10, M±m

| Час з моменту хибного подразнення, год | Кількість щурів без ТЕЗК | Тривалість проявів, с | | | |
|--|--------------------------|-----------------------|-------------------|-----------------|-------------------|
| | | Тонічна флексія | Тонічна екстензія | Клонічні судоми | Чухальний рефлекс |
| 0,25 | 2 | 3,43±0,50 | 7,16±0,99* | 8,23±0,74* | 2,20±0,18* |
| 0,5 | — | 3,77±0,78 | 8,39±0,73* | 7,56±0,82* | 2,10±0,67* |
| 1,0 | 1 | 3,89±0,62* | 7,03±0,50* | 8,43±0,76* | 3,09±0,31* |
| 2,0 | — | 3,63±0,91* | 8,68±0,83* | 9,74±0,90* | 4,34±0,54 |
| 5,0 | — | 4,24±0,44 | 11,34±0,91 | 10,43±0,96 | 4,44±0,65 |
| 10,0 | — | 3,93±0,78 | 10,39±0,57 | 11,61±1,11 | 5,13±0,73 |
| 16,0 | — | 4,39±0,67 | 12,30±0,73 | 10,32±0,88 | 5,30±0,75 |
| 24,0 | — | 4,80±0,75 | 11,63±0,62 | 12,67±1,10 | 5,26±0,63 |

Примітка. * — $p < 0,05$ порівняно з відповідним показником групи контролю (ANOVA + Newman-Keuls тест); ТЕЗК — тонічна екстензія задніх кінцівок.

судомної готовності структур мозку.

Вплив анодом на кору мозочка супроводжувався зменшенням тривалості тонічної флексії, яка через 1,0 та 2,0 год з моменту ТППС була меншою порівняно з відповідними показниками у групі контролю на 27,6 % ($p < 0,05$) та 30,3 % ($p < 0,05$) (табл. 2). Наступний період спостереження засвідчив відсутність достовірних відмінностей від контролю, хоча відповідні показники залишалися меншими і наприкінці спостереження становили 87,8 % від аналогічного показника в групі контролю ($p > 0,05$). Застосування ТППС за допомогою анода супроводжувалося достовірним зниженням тривалості тонічної екстензії, яка через 0,25 год з моменту припинення ТППС була меншою порівняно з аналогічним показником у групі контролю на 33,3 % ($p < 0,05$) (див. табл. 2). Крім того, у цей період часу спостерігалось скорочення тривалості клонічних судом і чухання (чухального рефлексу) у щурів у післясудомному періоді — відповідно на 35,1 та 63,0 % ($p < 0,05$). Однак через півгодини з моменту ТППС мозочка тривалість тонічної екстензії була меншою відносно контролю на 10,3 % ($p > 0,05$), тимчасом як наприкінці першої та другої годин достовірно зменшувалася — на 36,4 і 29,6 % відповідно ($p < 0,05$).

Протягом наступного спостереження зазначені відмінності зберігалися, хоча не досягали рівня достовірності щодо контролю. Так, через 24 год тривалість тонічної екстензії була меншою, ніж у контролі, на 14,4 % ($p > 0,05$). Тривалість періоду клонічних судом залишалася достовірно меншою, ніж у контролі, до другої години спостереження включно, коли

відмінності становили 25,0 % ($p < 0,05$). Наступний період спостереження засвідчив відсутність достовірних відмінностей, хоча за умови впливу анодом досліджуваній показник залишався меншим, ніж у контролі, величина якого через 24 год з моменту ТППС була на 7,1 % меншою, ніж у групі контролю ($p > 0,05$). Тривалість чухального рефлексу через 15,0 хв з моменту припинення впливу анодом скорочувалася порівняно з контролем у 2,7 рази ($p < 0,05$) і достовірні відмінності зберігалися до 1-ї години спостереження включно, коли різниця порівняно з контролем дорівнювала 51,8 % ($p < 0,05$). Протягом наступного періоду досліджуваній показник був меншим, ніж у контролі, але не досягав рівня достовірних відмінностей і через 24 год залишався меншим на 21,6 % ($p > 0,05$) (див. табл. 2).

Таким чином, отримані результати засвідчили, що вплив анодом постійного струму на палеоцеребелярну кору викликає зменшення вираженості МЕС — скорочує тривалість тонічної флексії, тонічної екстензії, клонічних судом, а також

тривалості чухального рефлексу. Указані ефекти спостерігались у ранньому післястимуляційному періоді — протягом перших двох годин з моменту припинення ТППС кори мозочка, і є найбільш вираженими щодо впливу на тривалість клонічних судом і тонічної екстензії.

Вплив катодом постійного струму на палеоцеребелярну кору супроводжувався подовженням у тонічної флексії в період 0,25 та 0,5 год з моменту ТППС — на 16,9 та 7,1 % відповідно порівняно з контролем ($p > 0,05$) (табл. 3). Через 1 та 2 год з моменту ТППС спостерігалася протилежна динаміка досліджуваного показника, який знижувався порівняно з контролем на 28,7 % ($p < 0,05$) і 20,0 % ($p < 0,05$) відповідно. Недостовірно знижені порівняно з контролем показники спостерігались до 24-ї години включно, коли відмінності становили 6,8 % ($p > 0,05$). Тривалість періоду тонічної екстензії через 0,25 та 0,5 год з моменту впливу катодом на кору мозочка перевищувала відповідний показник у групі контролю на 25,8 і 29,4 % ($p < 0,05$). Однак через 1,0 год з

Таблиця 3

Динаміка проявів максимальних електрошокових судом за умови здійснення транскраніального подразнення постійним струмом мозочка катодом, $n=10$, $M \pm m$

| Час з моменту хибного подразнення, год | Кількість щурів без ТЕЗК | Тривалість проявів, с | | | |
|--|--------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|
| | | Тонічна флексія | Тонічна екстензія | Клонічні судоми | Чухальний рефлекс |
| 0,25 | — | 5,66±0,56 [#] | 13,50±1,41 [#] | 14,33±0,81 [#] | 6,14±0,60 [#] |
| 0,5 | — | 5,46±0,50 | 12,10±0,69 [#] | 13,71±0,93 [#] | 5,94±0,59 [#] |
| 1,0 | — | 3,83±0,56* | 7,36±0,53* | 14,46±1,21 [#] | 5,47±0,73 |
| 2,0 | 2 | 4,17±0,55* | 6,24±0,34* | 11,72±0,98 | 4,33±0,50 |
| 5,0 | — | 4,31±0,63 | 9,34±0,76* | 12,90±1,16 | 3,39±0,44* |
| 10,0 | — | 4,73±0,64 | 9,49±0,57* | 9,31±0,97* | 3,93±0,70 |
| 16,0 | — | 4,26±0,58 | 11,69±0,63 | 11,39±0,89 | 4,69±0,84 |
| 24,0 | — | 5,10±0,60 | 11,44±0,84 | 12,57±1,30 | 5,24±0,75 |

Примітка. * — $p < 0,05$ порівняно з відповідним показником групи контролю (ANOVA + Newman-Keuls тест); # —

моменту ТППС досліджуваний показник зменшувався порівняно з таким у контролі на 33,5 % ($p < 0,05$). Достовірне зниження тривалості тонічної екстензії спостерігалось до 10-ї години включно з моменту здійснення ТППС, коли відмінності з контролем дорівнювали 20,3 % ($p < 0,05$). Тенденція до зниження досліджуваного показника спостерігалась і до 24-ї години з моменту здійснення ТППС, однак відмінності не були достовірними (табл. 3).

Тривалість періоду клонічних судом протягом 0,25–0,5 год з моменту здійснення ТППС перевищувала відповідні показники в групі контролю на 12,9 % ($p > 0,05$) і 17,8 % ($p > 0,05$). Через 1,0 год відповідне перевищення становило 6,9 % ($p > 0,05$), яке через 2,0 год з моменту впливу змінювалось на зниження досліджуваного показника порівняно з таким у контролі на 9,8 % ($p > 0,05$). Достовірне зниження тривалості клонічних судом порівняно з контролем реєструвалось через 10 год з моменту припинення ТППС (на 30,0 %; $p < 0,05$) і відповідні відмінності через 24 год дорівнювали 7,8 %

($p > 0,05$). Величина підвищення тривалості чухального рефлексу через 0,25 год з моменту припинення ТППС становила 3,4 % ($p > 0,05$) і протягом наступного спостереження реєструвалось зниження досліджуваного показника порівняно з контролем (див. табл. 3). Так, через 5,0 год з моменту припинення ТППС відмінності мали достовірний характер і сягали 48,1 % ($p < 0,05$), а наприкінці спостереження (24 год з моменту ТППС) — 22,0 % ($p > 0,05$).

Найбільш вираженим протисудомний вплив катода був щодо тривалості тонічної екстензії і, на відміну від впливу анодом, виникав після короткочасного (0,5 год) подовження тонічної екстензії. Під впливом катода спостерігається тенденція до подовження тривалості тонічної флексії (до 0,5 год) та клонічних судом (до 1,0 год), які змінюються на тимчасовий ефект скорочення досліджуваного показників. Також короткочасним — на 5-ту годину з моменту ТППС, був ефект скорочення тривалості чухального рефлексу. Таким чином, можна зазначити, що відмінністю

впливу катода є виникнення протисудомної дії у більш пізній післястимуляційний термін — починаючи з 1-ї до 10-ї години з моменту ТППС.

Отже, отримані результати засвідчили, що стосовно проявів максимальних електрошокових судом транскраніальний вплив катода й анода на кору мозочка викликають протисудомні ефекти, вираженість яких має достовірні відмінності. Так, у ранньому періоді (до 0,5 год включно з моменту здійснення ТППС) ефекти катода достовірно відрізняються від впливу анода в бік зростання досліджуваних показників, тимчасом як тривалість клонічних судом залишається достовірно більш високою і через 1,0 год з моменту ТППС.

Можливим поясненням подібної динаміки є депресія активності кори мозочка (клітин Пуркінє) під впливом катода і, навпаки, збільшення їхньої активності під дією анода. Згодом відбувається зміна знака впливу анода і катода на протилежний з відповідною динамікою показників МЕС, яка свідчить про послаблення протисудомного впливу анода та виникнення протисудомного ефекту при здійсненні ТППС за допомогою катода.

Зважаючи на отримані результати, можна припустити, що більш ранні протисудомні ефекти ТППС анодом пов'язані зі збудженням клітин Пуркінє та формуванням еферентного гальмівного впливу з боку кори на ядра мозочка й інші структури мозку [2; 3]. Разом із цим ТППС катодом у ранньому післястимуляційному періоді супроводжується депресією активності кори мозочка, що може забезпечувати залучення ядер мозочка до генерування судомної активності, яке має своїм на-

слідком посилення певних проявів МЕС, таких як тривалість тонічної екстензії. У більш віддаленому періоді подібна депресія змінюється розгальмуванням кори мозочка та підвищенням гальмівних еферентних впливів, що виявляється в пригніченні судомних проявів через годину і більше з моменту припинення ТППС катодом. Подібне припущення відповідає результатам, отриманим [5], які встановили, що при ТППС мозочка вплив на викликані моторні потенціали кори мозку виникав швидше при здійсненні подразнення анодом, ніж катодом. На відміну від попередніх результатів, автори зауважують, що ТППС катодом швидше викликав збуджувальний, а анод — гальмівний вплив на амплітуду викликаного потенціалу.

Висновки

1. Вплив анодом постійного струму на палеocerebellарну кору викликає зменшення вираженості максимальних електрошокових судом — скорочення тривалості тонічної флексії, тонічної екстензії, клонічних судом, а також чухального рефлексу.

Указані ефекти спостерігаються протягом до двох годин з моменту припинення подразнення мозочка і є найбільш вираженими щодо впливу на тривалість клонічних судом і тонічної екстензії.

2. Подразнення за допомогою катода викликає проти-судомну дію на моделі максимальних електрошокових судом, яка є найбільш вираженою щодо тривалості тонічної екстензії і виникає в пізній післястимуляційний термін — починаючи з 1-ї до 10-ї години з моменту подразнення.

3. У ранньому періоді (до 0,5 год включно з моменту здійснення подразнення) ефекти катода достовірно відрізняються від впливу анода в бік зростання досліджуваних показників.

Ключові слова: максимальні електрошокові судми, транскраніальне подразнення постійним струмом, мозочок.

ЛІТЕРАТУРА

1. Погоріла І. В. Вплив похідного пептидамідобензофенону та діазепаму на поведінку активного уникнення у щурів у післясудомному періоді. *Інтегративна антропологія*. 2011. № 1 (17). С. 61–64.

2. Effects of transcranial direct current stimulation of rat cerebral structures on pentylenetetrazole-induced seizures / L. S. Godlevsky, O. M. Nenova, M. P. Pervak et al. *Neurophysiology*. 2017. Vol. 49, N 4. P. 272–275.

3. Godlevsky L. S., Pervak M. P. Peroxisomal Proliferator-Activated γ -Receptors: Participation in the anti-seizure effects of transcranial direct current stimulation of the cerebellum. *Neurophysiology*. 2019. Vol. 51, N 1. P. 25–28.

4. Loscher W. Critical review of current animal models of seizures and epilepsy used in the discovery and development of new antiepileptic drugs. *Seizure*. 2011. Vol. 20, N 5. P. 359–368.

5. Shilo G., Lavidor M. Non-linear effects of cathodal transcranial direct current stimulation (tDCS) of the primary motor cortex on implicit motor learning. *Exp. Brain Res*. 2019. Vol. 237, N 4. P. 919–925.

6. The maximal electroshock seizures (MES) model in the preclinical assesment of potential new antiepileptic drugs / M. M. Castel-Branco, G. L. Alves, I. V. Figueiredo et al. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol*. 2009. Vol. 31, N 2. P. 101–106.

7. Yuen E. S. M., Troconiz I. F. Can pentylenetetrazole and maximal electroshock rodent seizure models quantitatively predict antiepileptic efficacy in humans? *Seizure*. 2015. Vol. 24. P. 21–27.

Надійшла до редакції 11.12.2019

Рецензент д-р мед. наук,
проф. П. С. Вастьянов,
дата рецензії 12.12.2019

УДК 616.853-092.9

М. П. Первак

ОСОБЛИВОСТІ МАКСИМАЛЬНИХ ЕЛЕКТРОШОКОВИХ СУДОМ НА ТЛІ ТРАНСКРАНІАЛЬНОГО ВПЛИВУ АНОДОМ І КАТОДОМ ПОСТІЙНОГО СТРУМУ НА МОЗОЧОК У ЩУРІВ

На моделі максимальних електрошокових судом транскраніальне подразнення анодом (600 мкА, 15,0 хв), орієнтоване на кору мозочка, скорочувало тонічну флексію (на 27,6–30,3 %; $p < 0,05$) та екстензію (на 29,6–36,4 %; $p < 0,05$), фазу клонічних судом (на 25,0–35,1 %; $p < 0,05$), а також вдвічі тривалість чухального рефлексу ($p < 0,05$). Указані ефекти спостерігалися протягом перших двох годин з моменту подразнення. Аналогічне подразнення мозочка катодом також скорочувало тонічну екстензію в період з 1-ї до 10-ї години з моменту подразнення. У ранньому періоді (до 0,5 год включно з моменту здійснення подразнення) ефекти катода достовірно перевищували вираженість ефектів анода, а також були протилежними за знаком відносно показників контролю.

Ключові слова: максимальні електрошокові судми, транскраніальне подразнення постійним струмом, мозочок.

UDC 616.853-092.9

M. P. Pervak

PECULIARITIES OF MAXIMAL ELECTROSHOCK SEIZURES UNDER CONDITIONS OF CEREBELLAR TRANSCRANIAL STIMULATION WITH CONSTANT CURRENT IN RAT

The net shortening of tonic flexion (by 27.6–30.3%, $p < 0.05$), tonic extension (by 29.6–36.4%, $p < 0.05$) as well as duration of clonic seizures (by 25.0–35.1%, $p < 0.05$), and stretching reflex duration by two times ($p < 0.05$) was registered when maximal electroshock seizures were induced after transcranial cerebellar stimulation with anode (600 mcA, 15.0 min). Such effects were seen during first two hours of poststimulative period. The analogous cerebellar stimulation with cathode also induced the shortening of tonic extension — the effect observed in 1.0 up to 10th hour from the moment of stimulation. During the early poststimulative period (up to 0.5 h from the moment of stimulation) cathode-induced effects significantly exceeded such ones induced with anode stimulation and were opposite with their sign pertained to control ones.

Key words: maximal electroshock seizures, transcranial stimulation with constant electric current, cerebellum.

С. М. Потапов, канд. мед. наук, доц.,
О. М. Плітень, канд. мед. наук, доц.,
Д. І. Галата, канд. мед. наук, доц.,
О. В. Кривошапка, канд. мед. наук, доц.

ОСОБЛИВОСТІ АНГІОГЕНЕЗУ В ГЕРМІНОГЕННИХ ПУХЛИНАХ ЯЄЧКА

Харківський національний медичний університет

Вступ

До герміногенних пухлин яєчка (ГПЯ) належить група новоутворень, що розвиваються з клітин герміногенного епітелію, на частку яких припадає понад 90 % усіх пухлин яєчка [1; 2]. Серед усього різноманіття гістотипів ГПЯ пухлина жовткового мішка постпубертатного типу (ПЖМПТ), тератома постпубертатного типу (ТПТ), сперматоцитна пухлина (СП) і тератома з малігнізацією соматичного типу (ТМСТ) у вигляді однокомпонентних неоплазій трапляються рідко, а в складі змішаних ГПЯ (головним чином, ПЖМПТ і ТПТ) — доволі часто [2].

Одна з найважливіших характеристик пухлинного росту — активація процесів ангіогенезу, спрямованого на задоволення підвищених потреб неопластичних компонентів у оксигенації [3]. Проведені дослідження підтверджують, що ангіогенез у пухлині є незалежним прогностичним маркером прогнозу перебігу захворювання, наявності метастазів і чутливості до протипухлинної терапії [4; 5].

Однак незважаючи на велику кількість публікацій з даної теми, способи утворення нових судин в інвазійних неоплазіях, вплив внутрішньопухлинної щільності судин (ЩС)

на загальну і безрецидивну виживаність залишаються неясними, а роботи з вивчення «васкулогенної мімікрії» та ретракційних щілин у пухлинах взагалі поодинокі [6–8].

Щодо досліджень, які б стосувалися вивчення механізмів утворення кровоносних судин, розробки методів оцінки пухлинного ангіогенезу, а також особливостей застосування імуногістохімічних (ІГХ) маркерів ендотелію судин (CD31 і CD34) для оцінки агресивності та прогнозу ГПЯ, то такі в доступних джерелах літератури відсутні.

Мета роботи — вивчити особливості васкуляризації в ПЖМПТ, ТПТ, СП і ТМСТ у динаміці пухлинної прогресії.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження виконано на матеріалі 9 спостережень ПЖМПТ (із них у 5 випадках ПЖМПТ була складовою змішаної ГПЯ), 16 спостережень ТПТ (із них у 13 випадках ТПТ була складовою змішаної ГПЯ), 1 спостереження СП і 2 спостережень ТМСТ, а також історій хвороби пацієнтів, що проходили обстеження і лікування на базі Харківського обласного клінічного центру урології і нефрології ім. В. І. Шаповала з 1998 по 2017 рр.

Усі досліджені ГПЯ були розподілені за типом гістологічної будови відповідно до класифікації ВООЗ і патологічної pTNM класифікації [2], що є вкрай важливим, тому що точне встановлення діагнозу і стадіювання у відповідності до сучасних уявлень є фундаментальними [9].

Для найбільш наочного порівняння ІГХ характеристик усі спостереження досліджених ГПЯ були розділені за гістотипом і ступенем пухлинної прогресії. Так, керуючись pTNM класифікацією, були сформовані такі групи:

1. Група «0» була представлена виключно «чистими» ТПТ, які склались із добре диференційованих, зрілих тканин. Пухлини даної групи відповідали стадії T₁N₀S₀.

2. Група «1», при якій пухлина була обмежена яєчком і його придатком, без інвазії в кровоносні або лімфатичні судини; пухлина могла врости в білкову, але не у вагінальну оболонку, а метастази у регіонарні лімфатичні вузли і віддалені метастази були відсутні; сироваткові пухлинні маркери мали різні значення. Пухлини даної групи відповідали стадіям T₁N₀S₀₋₂.

3. Група «2», при якій пухлина була обмежена яєчком і його придатком з інвазією в кровоносні або лімфатичні судини або пухлина проникала через білкову оболонку з ураженням

вагінальної оболонки; при цьому були наявні метастази різного ступеня у регіонарні лімфатичні вузли, проте віддалені метастази були відсутні; сироваткові пухлинні маркери мали різні значення. Пухлини даної групи відповідали стадіям T₂N₁₋₃S₀₋₂.

4. Група «4» характеризувалася наявністю у пацієнта віддалених метастазів. При цьому метастази у регіонарні лімфатичні вузли могли бути відсутні; сироваткові пухлинні маркери мали різні значення. Пухлини даної групи відповідали стадіям T₂₋₃N₀₋₃S₀₋₂.

Матеріал для ІГХ дослідження фіксували в 10 % нейтральному формаліні протягом 24 год, заливали в парафін, готували зрізи завтовшки 4·10⁻⁶ м, які наносили на високоадгезивні скельця “SUPER FROST PLUS” фірми “DAKO” (Данія) і висушували при температурі 37 °С протягом 18 год. Демаскування було виконано методом кип’ятіння зрізів у цитратному буфері (рН 6,0). Для візуалізації первинних антитіл була застосована система детекції Ultra Vision Quanto Detection Systems HRP Polymer (“Thermo Fisher Scientific Inc.”, США). Як хромоген використовували DAB (діамінобензидин). Зрізи дозбарвлювали гематоксиліном Майєра і заключали в канадський бальзам. Для кожного маркера з метою виключення хибнопозитивних або помилкових результатів були застосовані контрольні дослідження, у яких використовували зрізи з тканин, що рекомендовані виробником антитіл для позитивного контролю. Крім того, кожне дослідження мало негативний контроль без додавання первинних антитіл.

Для оцінки неоангіогенезу і ступеня васкуляризації в ПЖМПТ, ТПТ, СП і ТМСТ

досліджували експресію CD31 і CD34 з використанням моноклональних антитіл Мо а-Hu CD31 Monoclonal Antibody, Clone JC/70A (“Thermo Fisher Scientific Inc.”, США) і Мо а-Hu CD34 Monoclonal Antibody, Clone QBEND/10 (“Thermo Fisher Scientific Inc.”, США).

Для реалізації якісного й об’єктивного аналізу цифрових зображень була розроблена методика, яка дозволила з максимальною ефективністю проводити обробку зображень і отримувати більш точні та інформативні кількісні дані і тим самим поліпшити якість інтерпретації отриманих результатів (Патент України на винахід № 119922) [10]. Дана методика дозволила отримувати значення відносної площі (S, %), яку займають імуннопозитивні структури, а також світлість (L), значення якої можуть коливатись у межах від 0 до 100. При цьому L=0–40 відповідає сильному рівню інтенсивності експресії маркера, L=40–50 — середньому, L=50–100 — слабкому. Вивчали S та L експресії маркерів у 30 випадково обраних полях зору мікроскопа Olympus BX-41TF при збільшенні × 200 (3,12·10⁻⁷ м²) у кожному спостереженні.

Щільність судин як відображення ступеня васкуляризації визначали шляхом підрахунку кількості мікросудин у стандартизованому полі зору (СПЗ) мікроскопа Olympus BX-41TF (Японія) при збільшенні × 200 (3,12·10⁻⁷ м²). Для виявлення мікросудин використовували маркер ендотеліальних клітин Мо а-Hu CD34 Monoclonal Antibody, Clone QBEND/10, “Thermo Fisher Scientific Inc.”, США. У кожному спостереженні аналізували по 20 полів зору.

Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою пакета статистичного аналізу тріал-

версії STATISTICA 13.3 EN. Для порівняння центральних тенденцій у групах використовували непараметричний критерій Манна — Уїтні [11; 12], оскільки обсяг вибірки в групах не перевищував 5 спостережень. Однак описові статистики представлені традиційно як середнє ± похибка середнього (M±m), оскільки для вибірки з 4–5 спостережень важко визначити медіану і квартилі. Усі статистичні гіпотези, у тому числі про значущість відмінностей центральних тенденцій у групах, перевірялися при довірчій ймовірності 95 % (p<0,05). Для оцінки зв’язків між показниками використовували непараметричний коефіцієнт кореляції Спірмена [11].

Результати дослідження та їх обговорення

Як відомо, CD34 являє собою сіаломуцин, який експресується на прогеніторних та ендотеліальних клітинах (ЕК) дрібних судин і капілярів та є високочутливим біомаркером, що широко вивчається в пухлинному ангіогенезі [13]. CD34 можна використовувати як маркер для ЕК судин, що дозволяє проводити кількісний аналіз ЩС [14], збільшення якої вважається несприятливим фактором для багатьох пухлин [15–17] за рахунок здатності утворювати у віддалених органах ангіогенні клони, які за сприятливих умов формують метастази [18].

У ПЖМПТ групи «1» (n=4) середня S CD34-позитивного забарвлення була значною, а L — помірною. В одному зі спостережень визначалася дифузна гіперекспресія CD34: значення S експресії даного маркера ((34,68±0,21) %) суттєво перевищувало не тільки середньогруповий показник, а було найбільшим серед усіх досліджених пух-

Показники васкуляризації в пухлинах жовткового мішка постпубертатного типу

| Показник | Група «1» (n ₁ =4) | Група «2» (n ₂ =3) | Група «2» і «4» (n ₂₊₄ =5) | Р |
|---------------|----------------------------------|----------------------------------|--|---|
| CD34, S, % | 11,13±7,85 | 4,48±0,26 | 5,18±0,46 | p ₁₋₂ >0,05 p ₁₍₂₊₄₎ >0,05 |
| CD34, L, од. | 42,64±1,00 | 44,16±0,55 | 42,64±0,98 | p ₁₋₂ >0,05 p ₁₍₂₊₄₎ >0,05 |
| CD31, S, % | 0,48±0,03 | 0,69±0,06 | 0,74±0,05 | p ₁₋₂ =0,034 p ₁₍₂₊₄₎ =0,014 |
| CD31, L, од. | 41,12±1,28 | 40,36±0,12 | 40,00±0,24 | p ₁₋₂ >0,05 p ₁₍₂₊₄₎ >0,05 |
| ЩС, шт. у СПЗ | 93,9±22,0 | 96,12±4,11 | 104,54±6,10 | p ₁₋₂ >0,05 p ₁₍₂₊₄₎ >0,05 |

лин даного гістотипу (p<0,05) (табл. 1). У решті випадків групи «1» середня S експресії CD34 становила (3,27±0,25) %.

Серед новоутворених судин переважали капіляри, у яких візуалізувалися тонкі базальні мембрани і ЕК з мембранно-цитоплазматичним CD34-позитивним забарвленням. З урахуванням зазначеного вище спостереження з надвисоким показником S експресії CD34, ЩС була доволі значною (див. табл. 1), але при його виключенні з вибірки дорівнювала (71,93±0,63) шт. у СПЗ. Навколо судин виявлялися поодинокі або групами по 2–3 CD34-позитивні прогеніторні ЕК. Також експресія CD34 визначалась у клітинах фібробластичного диферону.

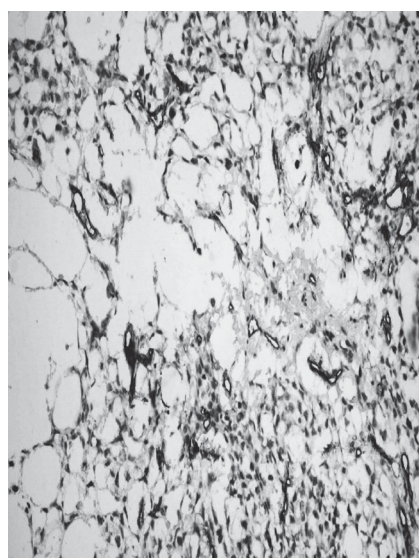
У групі «2» (n=3) показники S та L CD34-позитивного забарвлення, а також ЩС у СПЗ достовірно не відрізнялися від аналогічних показників попередньої групи, що пояснюється наявністю в групі «1» описаного раніше спостереження з високою S експресії CD34 (див. табл. 1). Як і в попередній групі, переважали судини дрібного і середнього калібру. Візуалізувалися, хоча і більш рідко, ніж у групі «1», CD34-позитивні прогеніторні ЕК, а також ніжні сплетення або лінійні структури, що верифікувались як примітивний варіант майбутніх судин. Спостерігався процес переходу таких структур у тонкі трубчасті утворення — молоді капіляри з наявністю в них просвітів (рис. 1, а). Як і в групі «1», CD34-імунопозитивне забарвлення визначалось і в окремих клітинах фібробластичного диферону.

Оскільки група «4» була представлена лише двома спостереженнями, для коректного статистичного дослідження було вирішено об'єднати її з групою «2», яка також характеризувалася наявністю судинної інвазії та розвитком метастатич-

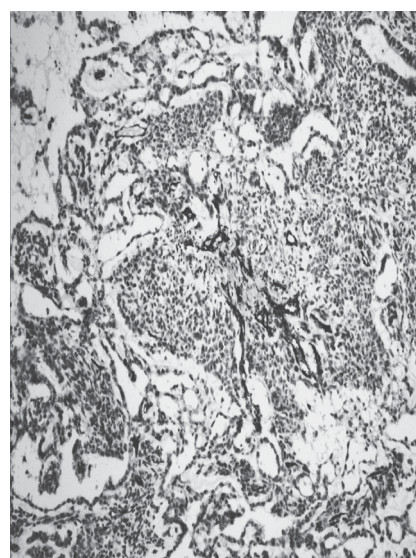
ного процесу. Так, у спостереженнях об'єднаних груп «2» і «4» (n=5) середня S та L експресії CD34, а також ЩС достовірно не відрізнялися від аналогічних показників групи «1» (див. табл. 1). Однак при виключенні з вибірки досліджених пухлин групи «1» випадку з гіперекспресією CD34, виявилось, що середня S експресії вказаного маркера, а також ЩС у спостереженнях об'єднаних груп «2» і «4» були достовірно вищими за такі в групі «1» (p<0,01).

Тривалий час неоангіогенез розглядався як єдина можливість доставки в пухлину поживних речовин і кисню. В останні роки були ідентифіковані альтернативні механізми кровопостачання пухлини у вигляді формування васкулярних каналів, обмежених базальною мембраною і вистелених пухлинними клітинами за відсутності ЕК і фіброblastів. Дане явище дістало назву васкулогенної мімікрії [7; 8].

У нашому дослідженні в пухлинній тканині ПЖМПТ спо-



а



б

Рис. 1. Помірна експресія CD34 в новоутворених судинах ПЖМПТ групи «2» (а), ×200. Інтенсивна реакція з CD31 в нерівномірно розподілених новоутворених капілярах пухлини жовткового мішка постпубертатного типу групи «4» (б), ×100. Імуногістохімічний метод, додатково забарвлення гематоксиліном Майєра

стерігалось утворення численних васкулярних каналів і рефракційних щілин, реакція з судинними маркерами (CD31 і CD34) у яких була негативною.

Різне зростання кількості ретракційних щілин — порожнин без ендотеліальної вистілки навколо пухлинних комплексів — встановлено за наявності метастазів. У зв'язку з цим висунуто гіпотезу, що ретракційні щілини — ланка лімфоваскулярної інвазії [6]. Ретракційні щілини досить часто спостерігались у досліджених ГПЯ.

Маркер CD31 бере участь у ангиогенезі [19], сприяє цілісності судинного бар'єру за рахунок його адгезивних властивостей [20; 21], а також регулює судинну проникність і міграцію лейкоцитів [22].

Середня S CD31-позитивного забарвлення у спостереженнях групи «1» була вкрай незначною, а L експресії вказаного маркера відповідала помірному рівню. У пухлинній тканині CD31-позитивне забарвлення визначалось у новоутворених капілярах, при цьому візуально ЩС була невисокою. Траплялися численні васкулярні канали і ретракційні щілини без ЕК, що демонструвало наявність згаданої вище васкулогенної мімікрії.

Порівняно з показниками групи «1», S експресії CD31 у спостереженнях групи «2» і об'єднаних груп «2» і «4» була достовірно більшою, а L забарвлення не мала відмінностей (див. табл. 1). Візуально ЩС була дещо більшою в порівнянні з попередньою групою, а їхній розподіл характеризувався нерівномірністю (рис. 1, б).

Оцінка кількісних показників експресії досліджених маркерів з використанням непараметричного коефіцієнта кореляції Спірмена встановила, що в ПЖМПТ у міру зростання стадії пухлинної прогресії зв'язки

між S та L експресії CD31, CD34, а також ЩС були відсутні.

Також було встановлено, що у пацієнтів із судинною інвазією, а також лімфогенними метастазами S експресії CD31 була достовірно вищою за аналогічний показник у хворих без зазначених характеристик (табл. 2).

Відсутність подібних закономірностей стосовно експресії CD34, а також ЩС пояснюється наявністю описаного вище випадку групи «1» з гіперекспресією даного маркера. Водночас при вилученні з вибірки даного спостереження ситуація змінювалася — S експресії CD34 і ЩС у пацієнтів із судинною інвазією та лімфогенними метастазами були вищими, ніж у пацієнтів без них ($p < 0,05$).

Ангиогенез є важливим процесом, що бере участь у розповсюдженні пухлинних клітин і розвитку метастазів, а також асоційований з поганим прогнозом [23], а взаємозв'язок ЩС і наявності метастазів виявлена при багатьох злоякісних новоутвореннях, у тому числі при раку підшлункової залози і плоскоклітинній карциномі голови та шиї [24; 25].

У ТПТ групи «0» ($n=3$) переважали судини дрібного калібру, у яких візуалізувались ЕК з мембранно-цитоплазматичним CD34-позитивним забарвленням. Щільність судин, а також S та L забарвлення з антитілами до CD34 були помірними (табл. 3). При цьому значна S імунопозитивного забарвлення

Таблиця 2

Зв'язок показників імуногістохімічних маркерів з агресивністю пухлини жовткового мішка постпубертатного типу (U критерій Манна — Уїтні)

| Показник | | CD31 | | CD34 | | ЩС, шт. у СПЗ |
|----------------------|-----|------|--------|--------|--------|---------------|
| | | S, % | L, од. | S, % | L, од. | |
| Лімфогенні метастази | «+» | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| | «-» | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 |
| | p | 0,01 | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 |
| Судинна інвазія | «+» | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| | «-» | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 |
| | p | 0,01 | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 |

Таблиця 3

Показники васкуляризації в тератомі постпубертатного типу

| Показник | Група «0» ($n_0=3$) | Група «1» ($n_1=6$) | Група «2» ($n_2=7$) | p |
|---------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|--|
| CD34, S, % | 6,66±0,29 | 3,00±1,14 | 1,30±0,02 | $p_{0-1}=0,02$ $p_{0-2}=0,017$ $p_{1-2}>0,05$ |
| CD34, L, од. | 48,0±0,4 | 45,16±2,41 | 34,20±0,13 | $p_{0-1}>0,05$ $p_{0-2}=0,017$ $p_{1-2}=0,026$ |
| CD31, S, % | 0,65±0,03 | 0,49±0,10 | 0,95±0,03 | $p_{0-1}>0,05$ $p_{0-2}=0,016$ $p_{1-2}=0,003$ |
| CD31, L, од. | 44,12±0,38 | 41,19±0,27 | 35,23±0,17 | $p_{0-1}=0,02$ $p_{0-2}=0,016$ $p_{1-2}=0,003$ |
| ЩС, шт. у полі зору | 63,00±5,49 | 39,64±6,81 | 25,28±1,32 | $p_{0-1}=0,045$ $p_{0-2}=0,017$ $p_{1-2}>0,05$ |

припадала на прогеніторні ЕК і клітини фібробластичного диферону.

Середня S CD34-позитивного забарвлення в групі «1», порівняно з попередньою групою, була достовірно меншою, а L експресії зберігалася на помірному рівні (див. табл. 3). Проте слід зазначити, що у 50 % досліджених ТПТ, які склалися зі зрілих тканинних елементів, показники S та L експресії CD34 не відрізнялися від таких у групі «0». У решті ТПТ, які склалися із незрілих ембріональних тканин, у кожному окремому випадку S CD34 була дуже невеликою і значно меншою за таку в спостереженнях ТПТ групи «1» з виключно зрілими тканинними складовими ($p < 0,001$). У тих самих випадках L експресії CD34, навпаки, зростала і сягала сильного рівня.

У ТПТ групи «1» ($n=6$) середня ЩС була достовірно меншою за аналогічний показник групи «0» (див. табл. 3). При цьому в кожному окремому спостереженні ТПТ, у складі якої виявлялися незрілі ембріональні тканини, ЩС була невеликою і достовірно меншою за таку в кожному спостереженні ТПТ групи «1» з виключно зрілими тканинними складовими ($p < 0,01$). Водночас у незрілих ембріональних тканинах ТПТ доволі часто виявлялись інтра-туморальні васкулярні канали як прояв васкулогенної мімікрії і ретракційні щілини.

Таким чином, у ТПТ, що мали в складі зрілі тканини, показники S експресії CD34 і ЩС перевищували такі в спостереженнях, де ТПТ склалися з незрілих ембріональних тканин.

У групі «2» ($n=7$) S експресії CD34 була достовірно меншою, а L експресії, навпаки, більшою у порівнянні з відповідними показниками групи «0». При зі-

ставленні між собою показників груп «2» і «1» різниця полягала тільки в L експресії CD34, яка в групі «2» була сильнішою (див. табл. 3). Відмінностей між показниками S та L експресії маркера в ТПТ зі зрілими або незрілими тканинними складовими не визначалося. Спостерігались інтенсивна експресія

CD34 в ЕК новоутворених судин і цитоплазмі прогеніторних ЕК, з яких зростали капіляри (рис. 2, а). Середня ЩС була достовірно меншою, ніж у групі «0», і не відрізнялася від аналогічного показника групи «1» (див. табл. 3).

У спостереженнях групи «0» середня S CD31-позитивного за-

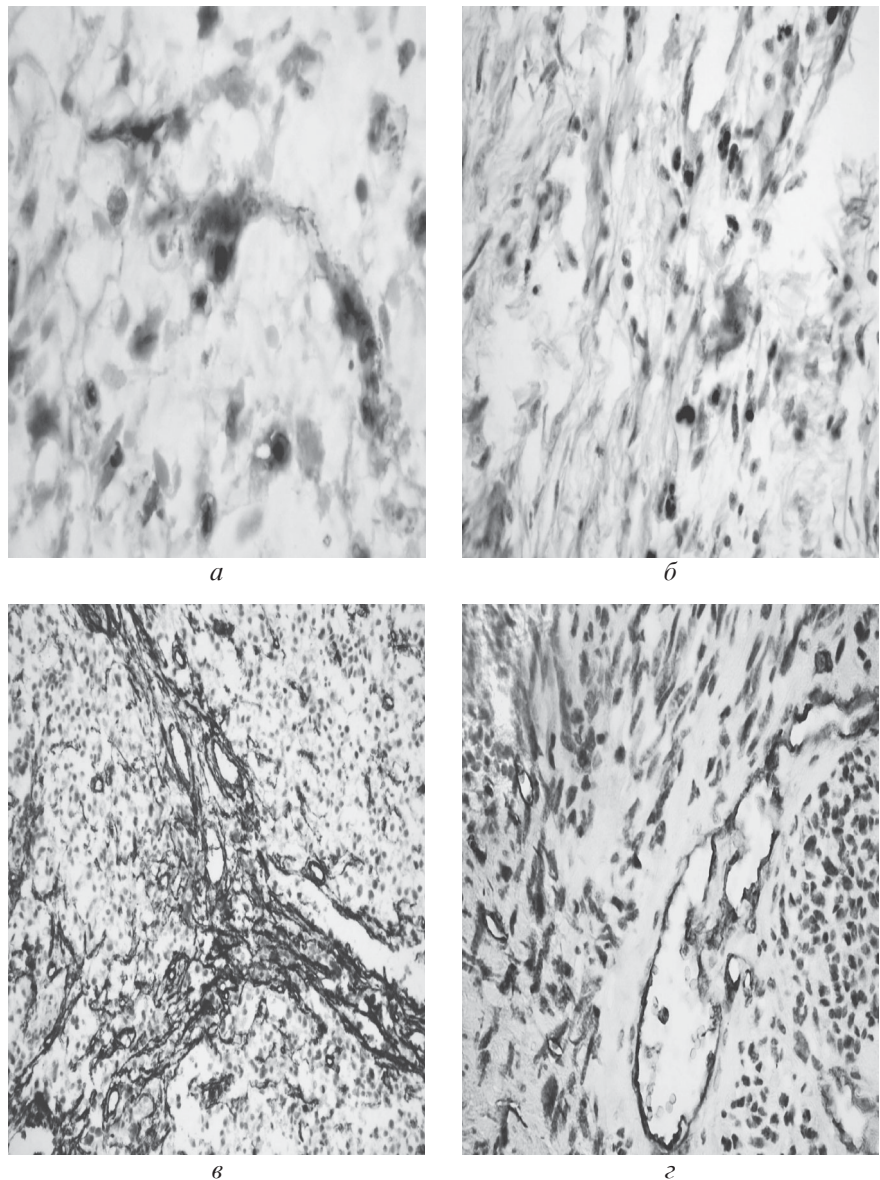


Рис. 2. Інтенсивна експресія CD34 в ендотеліальних клітинах новоутворених судин і цитоплазмі прогеніторних ендотеліальних клітин, з яких ростуть капіляри, у незрілому міксоїдному компоненті тератоми постпубертатного типу групи «2», $\times 1000$ (а). Інтенсивна експресія CD31 у клітинах незрілого міксоїдного компонента тератоми постпубертатного типу групи «2», $\times 400$ (б). Інтенсивна реакція з CD34 в новоутворених судинах сперматоцитної пухлини групи «2», $\times 200$ (в). Помірна реакція з CD34 в деформованих судинах фібросаркоматозного компонента тератоми з малігнізацією соматичного типу групи «1», $\times 400$ (г). Імуногістохімічний метод, додаткове забарвлення гематоксином Майєра

барвлення в порівнянні з CD34 була незначною, а L — помірною (див. табл. 3). CD31-позитивне забарвлення виявлялось у новоутворених капілярах, при цьому ЩС візуально була низькою. Траплялися судини, де ЕК характеризувалися вкрай слабкою імунопозитивністю або навіть були CD31-імунонегативними.

У групі «1» середня S CD31-імунопозитивного забарвлення достовірно не відрізнялася від такої в групі «0», а L маркера, хоча і залишалася помірною, але ставала дещо сильнішою (див. табл. 3). При цьому в кожній окремій ТПТ, яка складалася зі зрілих тканинних елементів, S та L експресії CD31 майже повністю збігалися з такими в групі «0», а в кожному окремому випадку ТПТ з незрілими ембріональними тканинними складовими S експресії даного маркера була меншою в порівнянні з кожним випадком груп «0» і «1», які склалися зі зрілих тканинних елементів ($p < 0,01$).

У спостереженнях групи «2» показники середньої S та L експресії CD31 збільшувались і були вищими за такі в групах «0» і «1» (див. табл. 3). Відмінностей між показниками S та L експресії CD31 в ТПТ зі зрілими або незрілими тканинними складовими не виявлено. Як і в попередніх групах, візуальна ЩС була невисокою (рис. 2, б).

Оцінка кількісних показників експресії досліджених маркерів з використанням непараметричного коефіцієнта кореляції Спірмена встановила, що в ТПТ у міру зростання стадії пухлинної прогресії спостерігався достовірний високий позитивний зв'язок між S експресії CD34 і ЩС ($r = +0,88$; $p < 0,05$). Також було встановлено достовірні високі зворотні зв'язки між ЩС та L експресії CD31 і

CD34 ($r = -0,71$; $r = -0,71$; $p < 0,05$), тобто ЩС знижувалася, а L, навпаки, зростала. При цьому між L експресії CD31 та L експресії CD34 було встановлено високий позитивний зв'язок ($r = +0,81$; $p < 0,05$).

Одночасно у пацієнтів із судинною інвазією і лімфогенними метастазами S та L експресії CD31 були достовірно вищими, а L експресії CD34 і ЩС, навпаки, меншими за аналогічні показники у хворих без зазначених характеристик (табл. 4). Даний факт можна пояснити превалюванням експресії CD34 в зрілих тканинних складових над такою в ембріональних тканинах ТПТ групи «1» і відсутністю описаної картини в ТПТ групи «2». Водночас зазначене свідчить про обґрунтованість об'єднання «зрілих» і «незрілих» тератом в один гістотип ГПЯ у новій класифікації ВООЗ 2016 р. [2].

Сперматоцитна пухлина є рідкісною, що не метастазує і ніколи не поєднується з іншими видами новоутворень. В єдиному спостереженні СП середня S CD34-позитивного забарвлення становила ($8,71 \pm 0,62$) %, а L експресії маркера відповідала сильному рівню — ($37,98 \pm 0,41$) од. У пухлині переважали судини дрібного калібру, у яких добре візуалізувалися ЕК з мембранним і цитоплазматичним CD34-позитивним забарвлен-

ням. Крім ЕК, CD34-позитивне забарвлення визначалося також у прогеніторних ЕК і клітинах фібробластичного диферону. Процес утворення нових капілярів був інтенсивним і відбувався як за рахунок ангіо-, так і васкулогенезу (рис. 2, в). Середня ЩС становила $134,50 \pm 2,00$.

Що стосується експресії CD31, то в даному дослідженні вкрай слабке імунопозитивне забарвлення визначалося лише в поодиноких ЕК новоутворених капілярів, а його S не піддавалася підрахунку.

У ТМСТ, яка містила фібросаркоматозний компонент, S CD34-позитивного забарвлення становила ($2,99 \pm 0,10$) %, а L експресії маркера знаходилася на помірному рівні — ($42,06 \pm 0,19$) од. У пухлинній тканині переважали судини капілярного типу, у яких добре візуалізувалися ЕК з мембранним і цитоплазматичним CD34-позитивним забарвленням. У безпосередній близькості судин визначалися поодинокі, а іноді у вигляді скупчень по кілька клітин або ланцюжків, прогеніторні ЕК і клітини фібробластичного диферону з CD34-імунопозитивним забарвленням їхньої цитоплазми. Новоутворені мікросудини формували хаотичну сітку з тонких ліній, які подекуди переходили в трубчасті структури. Для судин були

Таблиця 4

Зв'язок показників імуногістохімічних маркерів з агресивністю тератоми постпубертатного типу (U критерій Манна — Уїтні)

| Показник | | CD31 | | CD34 | | ЩС, шт. у СПЗ |
|----------------------|-----|-------|--------|--------|--------|---------------|
| | | S, % | L, од. | S, % | L, од. | |
| Лімфогенні метастази | «+» | 7 | 7 | 7 | 7 | 7 |
| | «-» | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 |
| | p | 0,001 | 0,001 | > 0,05 | 0,001 | 0,03 |
| Судинна інвазія | «+» | 7 | 7 | 7 | 7 | 7 |
| | «-» | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 |
| | p | 0,001 | 0,001 | > 0,05 | 0,001 | 0,03 |

притаманними «спрутинг», зігнутість та інші деформації (рис. 2, з). Щільність судин становила $27,05 \pm 0,94$.

У спостереженні ТМСТ, злоякісний компонент якої був представлений помірнодиференційованою аденокарциномою, S CD34-позитивного забарвлення була вищою ($p < 0,001$) порівняно з такою в попередньому випадку і становила ($12,69 \pm 0,15$) %, а L експресії маркера CD34 ($(39,88 \pm 0,36)$ од.) відповідала сильному рівню. Розподіл судин був досить рівномірним: у великій кількості вони визначались як у стромальному компоненті аденокарциноми, так і в фіброзній складовій даної ТМСТ. Щільність судин дорівнювала $94,00 \pm 1,46$.

Поблизу судин у сполучній тканині виявлялися CD34-позитивно забарвлені прогеніторні ЕК, від яких відходили численні тонкі лінії, що формували густу сітку майбутніх капілярів.

У досліджених пухлинах даного гістотипу ГПЯ вкрай слабе CD31-імунопозитивне забарвлення визначалося лише в поодиноких ЕК новоутворених капілярів і його S була настільки малою, що не піддавалася підрахунку.

В обох спостереженнях ТМСТ доволі часто виявлялись інтра-туморальні васкулярні канали як прояв васкулогенної мімікрії та ретракційні щилини.

Висновки

1. У ПЖМПТ при переході від початкових до більш пізніх стадій пухлинної прогресії, для яких є типовим агресивний характер перебігу, відмічене зростання S експресії CD31, CD34 і збільшення ЩС.

2. Пухлинам жовткового мішка постпубертатного типу притаманна васкулогенна мімікрія у вигляді утворення інтра-туморальних васкулярних каналів, які не мають ендотеліальної вистілки.

3. У ТПТ груп «0» і «1», що були представлені виключно зрілими тканинами і характери-

зувалися відсутністю метастазів (незалежно від того, належали вони до змішаних ГПЯ або були однокомпонентними), показники васкуляризації (S та L експресії CD31 і CD34, а також ЩС) не мали між собою достовірних відмінностей.

4. При переході від початкових до більш пізніх стадій пухлинної прогресії в ТПТ відбувалося зменшення ЩС і S експресії CD34 та зростання S експресії CD31, що свідчить про інтенсифікацію процесів ангиогенезу з одночасним послабленням васкулогенезу у міру прогресування даної неоплазії. Паралельно з процесами неангиогенезу в ТПТ визначались явища васкулогенної мімікрії, яка, вочевидь, компенсувала зменшення щільності CD34-позитивних судин на пізніх стадіях пухлинної прогресії.

5. Розвиток клініко-морфологічних ознак агресивного перебігу пухлин, таких як судинна інвазія і розвиток метастатичної хвороби, у ПЖМПТ опосередковані підвищенням S експресії CD31 і CD34, а також збільшенням ЩС, а в ТПТ — збільшенням S та L експресії CD31.

6. Показники експресії CD31, CD34, а також ЩС можуть бути незалежними факторами прогнозу метастазування і прогресії ПЖМПТ і ТПТ.

Ключові слова: герміногенні пухлини яєчка, неангиогенез, васкулогенна мімікрія, імуногістохімічне дослідження.

ЛІТЕРАТУРА

1. Возіанов О. Ф., Романенко А. М., Клименко І. О. Онкоурологія сьогодні: досягнення, проблеми, перспективи. *Онкологія*. 2006. Т. 8, № 2. С. 152–158.
2. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours / Н. Moch et al. *Eur Urol*. 2016. Vol. 70 (1). P. 93–105.
3. Фактор роста эндотелия сосудов и его рецепторы при раке яичников / Д. Н. Кушлинский и др. *Молекулярная медицина*. 2013. № 1. С. 3–11.
4. Бабиченко И. И., Ковязин В. А. Новые методы иммуногистохимической диагностики опухолевого роста: учеб. пособие. Москва: РУДН, 2008. 109 с.

5. Хлебникова А. Н., Новоселова Н. В. Особенности ангиогенеза в очагах базально-клеточного рака кожи. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2014. № 3. С. 60–64.

6. Маркеры ангиогенеза при опухолевом росте / Н. А. Нефедова и др. *Архив патологии*. 2016. Т. 78, № 2. С. 55–62.

7. Григорьева И. Н., Соломко Е. Ш., Степанова Е. В., Харатишвили Т. К. Ингибирование васкулогенной мимикрии — новый подход к противопухоловой антиангиогенной терапии с использованием нанопрепаратов. *Российский биотерапевтический журнал*. 2010. № 9 (3). С. 9.

8. Вартанян А. А. Молекулярные механизмы васкулогенной мимикрии при злокачественных заболеваниях: автореф. дис. ... д. биол. н.: 14.01.12 — онкология. Российский онкологический научный центр имени Н. Н. Блохина. Москва, 2012. 39 с.

9. Testicular germ cell tumors: revisiting a series in light of the new WHO classification and AJCC staging systems, focusing on challenges for pathologist / J. Lobo et al. *Hum Pathol*. 2018. Vol. 82. P. 113–124.

10. Потапов С. М., Марковский В. Д., Кулішова Н. Є. Пат. 119922 Україна, МПК G01N21/00. Спосіб кількісної оцінки рівня світлості та відносної площі експресії маркерів при імуногістохімічному дослідженні тканин (Україна); Харків. нац. мед. ун-т. № 119922; заявл. 06.11.2017; опубл. 27.08.2019, Бюл. № 16.

11. Кобзарь А. И. Прикладная математическая статистика. Москва: ФИЗМАТЛИТ, 2012. 816 с.

12. Runyon R. P. Nonparametric Statistics: A Contemporary Approach (Addison-Wesley series in statistics). Addison-Wesley Publishing Co, 1977. 218 p.

13. Interaction between inflammation and angiogenesis during different stages of cervical carcinogenesis / J. Mazibrada et al. *Gynecol. Oncol*. 2008. Vol. 108 (1). P. 112–120.

14. Ancuța C., Ancuța E., Zugun-Eloae F., Carasevici E. Neovascularization in cervical cancer: focus on CD34 assessment. *Rom J Morphol Embryol*. 2010. Vol. 51 (2). P. 289–294.

15. El-Gendi S., Abdel-Hadi M. Lymphatic vessel density as prognostic factor in breast carcinoma: relation to clinicopathologic parameters. *J Egypt Natl Canc Inst*. 2009. Vol. 21 (2). P. 139–149.

16. The prediction of lymph node metastasis in ductal carcinoma in situ with microinvasion by assessing lymphangiogenesis / S. K. Lee et al. *J Surg Oncol*. 2010. Vol. 102 (3). P. 225–229.

17. Evaluation of microvascular density in tumors: pro and contra / B. Nico et al. *Histol Histopathol*. 2008. Vol. 23 (5). P. 601–607.

18. Weidner N. Current pathologic methods for measuring intratumoral microvessel density within breast carcinoma.

ma and other solid tumors. *Breast Cancer Res Treat.* 1995. Vol. 36 (2). P. 169–180.

19. De Jong J. S., van Diest P. J., Baak J. P. Heterogeneity and reproducibility of microvessel counts in breast cancer. *Lab Invest.* 1995. Vol. 73 (6). P. 922–926.

20. PECAM-1 affects GSK-3beta-mediated beta-catenin phosphorylation and degradation / P. Biswas et al. *Am J Pathol.* 2006. Vol. 169 (1). P. 314–324.

21. Enhanced susceptibility to endotoxic shock and impaired STAT3 signal-

ing in CD31-deficient mice / M. Carrithers et al. *Am J Pathol.* 2005. Vol. 166 (1). P. 185–196.

22. Endothelial functions of platelet/endothelial cell adhesion molecule-1 (CD31) / P. Lertkiatmongkol et al. *Curr Opin Hematol.* 2016. Vol. 23 (3). P. 253–259.

23. Paduch R. The role of lymphangiogenesis and angiogenesis in tumor metastasis. *Cell Oncol (Dordr).* 2016. Vol. 39 (5). P. 397–410.

24. Microvessel Density and Impact of Angiogenesis on Survival of Resected Pan-

creatic Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-analysis / P. Ntellas et al. *Pancreas.* 2019. Vol. 48 (2). P. 233–241.

25. Prediction of Occult Lymph Node Metastasis in Head and Neck Cancer with CD31 Vessel Quantification / M. Mermod et al. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019. Vol. 160 (2). P. 277–283.

Надійшла до редакції 06.12.2019

Рецензент канд. мед. наук,

доц. О. І. Тірон,

дата рецензії 09.12.2019

УДК 616.681-006.2-091.8-092.18

С. М. Потапов, О. М. Плітень, Д. І. Галата, О. В. Кривошапка

ОСОБЛИВОСТІ АНГІОГЕНЕЗУ В ГЕРМІНОГЕННИХ ПУХЛИНАХ ЯЄЧКА

Метою роботи було вивчення васкуляризації в пухлині жовткового мішка постпубертатного типу (ПЖМПТ), тератомі постпубертатного типу (ТПТ), сперматоцитній пухлині та тератомі з малігнізацією соматичного типу яєчка. Досліджували площу (S) та інтенсивність (L) експресії CD31 і CD34, а також щільність судин (ЩС). У міру прогресування ПЖМПТ зростали S експресії CD31, CD34 і ЩС. У ТПТ в динаміці пухлинної прогресії зменшувалися ЩС і S експресії CD34 та зростала S експресії CD31. Судинна інвазія і метастазування в ПЖМПТ опосередковані підвищенням S експресії CD31 і CD34, а також збільшенням ЩС, а в ТПТ — збільшенням S та L експресії CD31.

Ключові слова: герміногенні пухлини яєчка, неоангіогенез, васкулогенна мімікрія, імуногістохімічне дослідження.

UDC 616.681-006.2-091.8-092.18

S. M. Potapov, O. M. Pliten, D. I. Halata, O. V. Kryvoshapka

PECULIARITIES OF ANGIOGENESIS IN TESTICULAR GERM CELL TUMORS

The purpose of the work was to study vascularization in the testicular postpubertal-type yolk sac tumor (YSTPT), postpubertal-type teratoma (TPT), spermatocytic tumor (ST) and teratoma with somatic-type malignancy (TSTM). The relative area (S) and intensity (L) of CD31 and CD34 expression, as well as the density of blood vessels (DBV) were investigated. At progression of YSTPT S of CD31, CD34 expression and DBV have been increasing. In TPT, in the dynamics of tumor progression, DBV and S of CD34 expression have been decreasing and S of CD31 expression increasing. Vascular invasion and metastasis in YSTPT are mediated by an increase of S of CD31 and CD34 expression, as well as an increase of DBV, and in TPT, by an increase of S and L of CD31 expression.

Key words: testicular germ cell tumors, neoangiogenesis, vasculogenous mimicry, immunohistochemical investigation.

УДК 616.12-008.331

Є. І. Шоріков, д-р мед. наук, доц.,

Д. В. Шорікова, канд. мед. наук, доц.

АСОЦІАЦІЯ НОСІЙСТВА АЛЕЛЬНОГО ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА АДФ-РЕЦЕПТОРА *P2RY12 T-744C* У ХВОРИХ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ ЗІ ЗМІНАМИ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ТРОМБОЦИТІВ І ПРОТЕОЛІТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ПЛАЗМИ КРОВІ

Вищий державний навчальний заклад України

«Буковинський державний медичний університет», Чернівці

Вступ

Поліморфізм генів людини визначає ймовірність виникнення та перебіг багатьох хво-

роб, включаючи артеріальну гіпертензію [3; 4; 6]. За даними Quinn et al., внесок генетичних факторів у варіабельність реактивності тромбоцитів стано-

вить близько 30 % [5]. Значення генетично детермінованих варіантів будови білків-рецепторів і варіабельність ферментних систем тромбоцитів активно вивчається, залишаючись актуальною проблемою кардіо-

© Є. І. Шоріков, Д. В. Шорікова, 2019

логії. У низці досліджень було визначено зв'язок між асоціацією поліморфних маркерів генів, що кодували тромбозитарні протеїни, із підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань і несприятливим прогнозом щодо них [10; 11].

Р. Fontana і співавт. [2] ідентифікували 5 поліморфних маркерів гена *P2RY12*, чотири з яких відіграють значну роль у підвищенні процесів тромбозитарності; два з них — мононуклеотидні заміни в інтроні 5 (*i-C139T*, *i-T744C*), один — мононуклеотидна заміна в екзоні 2 (*G52T*) та один — мононуклеотидна вставка в інтроні 5 (*i-ins801A*) гена *P2RY12*. Іншими дослідниками показано, що гаплотип H2 має асоціацію з підвищенням АДФ-агрегації тромбозитів і за рахунок експресії АДФ-рецепторів [7]. Група дослідників визначила зв'язок гаплотипу H2 із тромбозами периферичних судин і розвитком периферичного ураження артерій за відсутності інших факторів впливу (паління, збільшення маси тіла, гіперліпідемії тощо) [8]. Тим же часом вкрай актуальним питанням залишається створення регіонально-етнічних баз пацієнтів, які б містили інформацію щодо асоціації алельних поліморфізмів гена АДФ-рецептора *P2RY12 T-744C* з факторами кардіоваскулярного ризику.

Мета роботи — дослідити варіанти алельного поліморфізму гена АДФ-рецептора *P2RY12 T-744C* у хворих з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2 типу, їхню асоціацію зі змінами функціональних властивостей тромбозитів і протеолітичної активності плазми крові.

Матеріали та методи дослідження

У роботу включено 100 хворих з артеріальною гіпертен-

зією (АГ) та цукровим діабетом (ЦД) 2 типу (основна група) і 50 пацієнтів з артеріальною гіпертензією без ЦД 2 типу (контрольна група). Верифікацію діагнозу АГ проводили з використанням критеріїв, рекомендованих Європейським товариством гіпертензії та кардіології [1]. Верифікація ЦД проводилася на основі критеріїв ВООЗ і рекомендацій Європейського товариства з вивчення цукрового діабету [9]. Усі представники дослідної та контрольної груп належали до загальної популяції українців Чернівецької області (Північна Буковина).

Розподіл алелів поліморфних ділянок гена АДФ-рецептора *P2RY12 T-744C* досліджували шляхом виділення геномної ДНК з лейкоцитів периферичної крові та наступною ампліфікацією за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (на ампліфікаторі “Amplify-4L” за спеціальною температурною програмою, використовуючи реактиви фірми «НПО ЛИТЕХ» (Росія).

Для статистичного аналізу отриманих результатів використовували пакет програм обробки даних загального призначення Statistica for Windows версії 6.0 (Stat Soft inc., США). Величини представлені у вигляді частот (відсоток спостережень до загальної кількості обстежених). Для порівняння дискретних величин у незалежних вибірках використовували критерій χ^2 Пірсона. Величини параметрів згортання крові, протеолізу та функції тромбозитів представлено у вигляді середніх із стандартним відхиленням. Для порівняння їх використовувався дисперсійний аналіз (із визначенням критеріїв Фішера та проведенням *post-hoc* аналізу). При $p < 0,05$ розбіжності вважають статистично вірогідними.

Результати дослідження та їх обговорення

На початковому етапі проведено оцінку розподілу генотипів поліморфізму гена *P2RY12* за законом Харді — Вайнберга в основній та контрольній групах. Результати аналізу представлено в табл. 1.

В основній групі гомозиготи *H1/H1* становили 37,0 % випадків, гомозиготи з наявністю алеля «ризик» *H2/H2* — 10,0 %, гетерозиготи *H1/H2* — 53,0 % ($p < 0,05$; див. табл. 1). У досліджуваній групі виявлено тенденцію до збільшення носійства «ризикового» генотипу *H2/H2* в 1,74 разу та зменшення частоти «протективного» гомозиготного генотипу в основній групі щодо контролю (табл. 2).

Популяційний спосіб вивчення ступеня асоціації «генів-кандидатів» у розвиток ускладнень було доповнено стратегією вивчення взаємозв'язку між локусами поліморфізму та кількісними ознаками, які характеризують стан поєднаного перебігу АГ та ЦД 2 типу.

Можливим фенотиповим проявом поліморфізму *T-744C (H1/H2)* гена *P2RY12* є гіперактивізація рецепторного апарату тромбозитів, що впливає на агрегаційні властивості. Дійсно, основні параметри АДФ-залежної агрегації тромбозитів, такі як ступінь і швидкість агрегації, були вірогідно збільшені у носіїв генотипу *H2/H2* ($p < 0,05$; табл. 3) порівняно із носіями гетерозиготного генотипу *H1/H2* та гомозиготного генотипу *H1/H1*. Окрім параметрів, що характеризують АДФ-залежну агрегацію, у нашій роботі доведено підвищення ступеня та швидкості адреналін-залежної агрегації ($p < 0,05$; див. табл. 3).

Для більш повної оцінки зв'язку фенотипу тромбозитів

Таблиця 1

Розподіл частоти генотипів поліморфізмів гена *P2RY12* та їхня відповідність рівновазі Харді — Вайнберга

| Ген | Поліморфізм | Генотип | Розподіл генотипів | | | |
|---------------|-----------------------|---------------|--------------------|--------------------------|---------------|--------------------------|
| | | | Контрольна група | | Основна група | |
| | | | N (%) | p | N (%) | p |
| <i>P2RY12</i> | <i>T-744C (H1/H2)</i> | -744TT (H1H1) | 25 (50) | $p_1=0,51$ $p_2=0,73$ | 37 (37) | $p_1=0,15$ $p_2=0,21$ |
| | | -744TC (H1H2) | 22 (44) | | 53 (53) | |
| | | -744CC (H2H2) | 3 (6) | | 10 (10) | |

Примітка. p — за $LL\chi^2$, точним критерієм Фішера.

Таблиця 2

Тести асоціації генотипів поліморфної ділянки *T-744C (H1/H2)* гена *P2RY12*

| Генотип <i>P2RY12</i> | Розподіл генотипів | | χ^2 | p | OR | |
|-----------------------|----------------------|------------------------|----------|------|----------|-----------|
| | Основна група, n=100 | Контрольна група, n=50 | | | Значення | 95 % CI |
| -744TT (H1H1) | 0,370 | 0,500 | 2,45 | 0,12 | 0,59 | 0,30–1,17 |
| -744TC (H1H2) | 0,530 | 0,440 | | | 1,44 | 0,73–2,84 |
| -744CC (H2H2) | 0,100 | 0,060 | | | 1,74 | 0,46–6,63 |

Таблиця 3

Зміни параметрів агрегації тромбоцитів залежно від генотипу поліморфної ділянки *T-744C (H1/H2)* гена *P2RY12* при поєднаному перебігу артеріальної гіпертензії та цукрового діабету 2 типу

| Показник | Носії генотипу | | |
|---|----------------|-------------|-------------|
| | H1/H1 | H1/H2 | H2/H2 |
| Ступінь АДФ-агрегації, % | 48,30±15,11 | 55,46±18,29 | 69,49±20,05 |
| F=6,80; p=0,002; міжгруповий post-hoc аналіз проведено з використанням LSD-тесту; $p_{1-2}=0,071$; $p_{1-3}=0,001$; $p_{2-3}=0,019$ | | | |
| Ступінь адреналін-залежної агрегації, % | 61,36±12,25 | 61,93±14,14 | 70,15±15,34 |
| F=2,45; p=0,09; міжгруповий post-hoc аналіз проведено з використанням LSD-тесту; $p_{1-2}=0,86$; $p_{1-3}=0,065$; $p_{2-3}=0,066$ | | | |
| Швидкість АДФ-агрегації, %/хв | 33,35±10,42 | 34,66±10,71 | 43,53±12,18 |
| F=4,97; p=0,009; міжгруповий post-hoc аналіз проведено з використанням LSD-тесту; $p_{1-2}=0,61$; $p_{1-3}=0,007$; $p_{2-3}=0,044$ | | | |
| Швидкість адреналін-залежної агрегації, %/хв | 24,64±14,19 | 29,53±12,33 | 36,93±15,80 |
| F=4,05; p=0,02; міжгруповий post-hoc аналіз проведено з використанням LSD-тесту; $p_{1-2}=0,147$; $p_{1-3}=0,018$; $p_{2-3}=0,09$ | | | |

тарної активації за наявності алельного поліморфізму *T-744C (H1/H2)* гена *P2RY12* у хворих на АГ та ЦД 2 типу ми дослідили асоціацію поліморфізму цього гена з додатковими параметрами згортання та фібри-

нолізу, активність яких пов'язана або залежить від адгезивних і агрегаційних властивостей тромбоцитів. Отримані результати наведені в табл. 4.

Установлено вірогідні зміни протеолітичної активності пла-

зми за рівнем азоальбуміну та азоказеїну зі зменшенням ступеня протеолізу в разі носійства «протективного» алеля H1 ($p<0,05$; табл. 4). Щодо вмісту XIII фактора було продемонстровано вірогідний приріст даного чинника коагуляції у носіїв «ризикового» генотипу H2/H2 ($p<0,05$; див. табл. 4).

Висновки

1. Установлено зниження частоти носійства «протективних генотипів» *P2RY12-744TT (H1/H1)* ($p<0,05$) у досліджуваній популяції хворих із АГ та ЦД 2 типу.

2. Доведено, що у хворих з поєднаним перебігом АГ та ЦД 2 типу ступінь і швидкість АДФ-залежної агрегації, ступінь та швидкість адреналін-залежної агрегації вірогідно збільшуються у носіїв генотипу *H2/H2* ($p<0,05$) порівняно із носіями гетерозиготного генотипу *H1/H2* та гомозиготного генотипу *H1/H1*.

3. При поєднаному перебігу АГ та ЦД 2 типу встановлено вірогідні зміни протеолітичної активності плазми за рівнем азоальбуміну й азоказеїну зі зменшенням рівня протеолізу в разі носійства «протективного» алеля H1 ($p<0,05$).

4. Виявлено вірогідний приріст вмісту XIII фактора коагуляції у носіїв «ризикового» генотипу *H2/H2* ($p<0,05$).

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, цукровий діабет 2 типу, поліморфізм *P2RY12*, агрегація, протеоліз.

ЛІТЕРАТУРА

1. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) / B. Williams et al. *European Heart Journal*. 2018. Vol. 39. P. 3021–3104.

2. Adenosin diphosphate-induced platelet aggregation is associated with P2Y12 gene sequence variations in healthy subjects / P. Fontana et al. *Circulation*. 2003. Vol. 108. P. 989–995.

Показники систем згортання,
фібринолізу та протеолізу залежно від генотипу
поліморфної ділянки T-744C (H1/H2) гена P2RY12

| Показник | Носії генотипу | | |
|---|----------------|------------|------------|
| | H1/H1 | H1/H2 | H2/H2 |
| Рівень XIII фактора, % | 75,5±11,7 | 84,0±11,7 | 88,6±13,3 |
| F=6,67; p=0,002; міжгруповий post-hoc аналіз проведено з використанням LSD-тесту; p ₁₋₂ =0,004; p ₁₋₃ =0,001; p ₂₋₃ =0,18 | | | |
| НФА, Е440·мл/год | 0,77±0,13 | 0,80±0,15 | 0,83±0,16 |
| F=0,62; p=0,54; міжгруповий post-hoc аналіз проведено з використанням LSD-тесту; p ₁₋₂ =0,38; p ₁₋₃ =0,29; p ₂₋₃ =0,63 | | | |
| Фібриноген, г/л | 3,45±0,59 | 3,52±0,48 | 3,68±0,60 |
| F=0,71; p=0,49; міжгруповий post-hoc аналіз проведено з використанням LSD-тесту; p ₁₋₂ =0,63; p ₁₋₃ =0,24; p ₂₋₃ =0,35 | | | |
| Лізис азоальбуміну, Е440·мл/год | 4,27±0,41 | 4,49±0,42 | 4,51±0,34 |
| F=2,70; p=0,072; міжгруповий post-hoc аналіз проведено з використанням LSD-тесту; p ₁₋₂ =0,03; p ₁₋₃ =0,08; p ₂₋₃ =0,91 | | | |
| Лізис азоказеїну, Е440·мл/год | 4,21±0,31 | 4,39±0,45 | 4,64±0,20 |
| F=5,74; p=0,004; міжгруповий post-hoc аналіз проведено з використанням LSD-тесту; p ₁₋₂ =0,061; p ₁₋₃ =0,001; p ₂₋₃ =0,027 | | | |
| Активність ффВ, % | 117,1±14,4 | 113,8±13,8 | 119,3±15,0 |
| F=0,84; p=0,43; міжгруповий post-hoc аналіз проведено з використанням LSD-тесту; p ₁₋₂ =0,51; p ₁₋₃ =0,54; p ₂₋₃ =0,20 | | | |

3. Association analysis of the essential hypertension susceptibility genes in adolescents: Kangwha study / S. Kim et al. *J. Med. Pub. Health*. 2006. Vol. 39 (2). P. 177–183.

4. Association between effectiveness of tuberculosis treatment and cyto-

chrome P-450E1 polymorphism of the patients / P. Antonenko et al. *International journal of mycobacteriology*. 2017. Vol. 6 (4). P. 396–400.

5. Common variations in platelet glycoproteins: pharmacogenomic implications / M. J. Quinn et al. *Phar-*

6. Comprehensive linkage and linkage heterogeneity analysis of 4344 sibling pairs affected with hypertension from the Family Blood Pressure Program / T. A. Greenwood et al. *Genet. Epidemiol*. 2007. Vol. 31 (3). P. 195–210.

7. Dimorphism in the P2Y1 ADP receptor gene is associated with increased platelet activation response to ADP / S. L. Hetherington et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005. Vol. 25. P. 252–257.

8. Gene sequence variations of the platelet P2Y12 receptor are associated with coronary artery disease / U. Cavallari et al. *BMC Med Genet*. 2007. Vol. 8. P. 59.

9. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) / L. Ryde'n et al. *European Heart Journal*. 2007. Vol. 28. P. 88–136.

10. Optimal cut-off value of P2Y12 reaction units to prevent major adverse cardiovascular events in the acute periprocedural period: post-hoc analysis of the randomized PRASFIT-ACS study / M. Nakamura et al. *Int. J. Cardiol*. 2015. Vol. 182. P. 541–548.

11. Race/Ethnic Differences in the Associations of the Framingham Risk Factors with Carotid IMT and Cardiovascular Events / C. M. Gijsberts et al. *PLoS One*. 2015. Vol. 10 (7). P. e0132321. Doi: 10.1371/journal.pone.0132321.

Надійшла до редакції 06.12.2019

Рецензент д-р мед. наук,
проф. П. Б. Антоенко,
дата рецензії 09.12.2019

УДК 616.12-008.331

Є. І. Шоріков, Д. В. Шорікова

АСОЦІАЦІЯ НОСІЙСТВА АЛЕЛЬНОГО ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА АДФ-РЕЦЕПТОРА P2RY12 T-744C У ХВОРИХ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗИЄЮ ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ ЗІ ЗМІНАМИ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ТРОМБОЦИТІВ І ПРОТЕОЛІТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ПЛАЗМИ КРОВІ

Представлені дані, присвячені вивченню асоціації генотипів поліморфізму тромбоцитарного рецептора P2RY12 T-744C (H1/H2) та залежних від них змін функції тромбоцитів та системи протеолізу у хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет 2 типу. Обстежено 100 хворих на АГ та ЦД 2 типу і 50 хворих із АГ без діабету. За монолокусного аналізу виявлено зниження частоти носійства «протективних генотипів» P2RY12-744TT (H1H1) (p<0,05) у досліджуваній популяції хворих із АГ та ЦД 2. Установлено, що у носіїв «ризикового генотипу» H2/H2 вірогідно збільшуються ступінь і швидкість АДФ-залежної та адреналін-залежної агрегації тромбоцитів, виявлено вірогідний приріст вмісту XIII фактора коагуляції. Вірогідно змінюється протеолітична активність плазми за рівнем азоальбуміну й азоказеїну зі зменшенням рівня протеолізу в разі носійства «протективного» алеля H1 (p<0,05).

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, цукровий діабет 2 типу, поліморфізм P2RY12, агрегація, протеоліз.

UDC 616.12-008.331

Ye. I. Shorikov, D. V. Shorikova

ASSOCIATION OF CARRIER'S ALLELIC POLYMORPHISM GENE ADP RECEPTOR R2RY12 T-744C IN PATIENTS WITH HYPERTENSION AND TYPE 2 DIABETES WITH CHANGE OF PLATELETS' FUNCTIONAL PROPERTIES AND THE PLASMA'S PROTEOLYTIC ACTIVITY

The article presents data on the study of the association of the genotypes of platelet receptor polymorphism P2RY12-744TT (H1H2) and their dependent changes in platelet function and proteolysis in patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus. 100 patients with hypertension and diabetes type 2 and 50 patients with hypertension without diabetes were examined. Analysis of independent loci revealed a decrease in the frequency of carriers of "protective genotypes" P2RY12-744TT (H1H1) (p<0.05) in the studied population of patients with hypertension and diabetes mellitus type 2. It was found that the carriers of the "risk genotype" H2/H2 had increased rate of ADP-dependent and adrenaline-dependent platelet aggregation and a significant increase in the content of the XIII factor of coagulation. The proteolytic activity of plasma is significantly altered by the level of azoalbumin and azocasein with a decrease in the level of proteolysis in the case of the carrier of the "protective" H1 allele (p<0.05).

Key words: hypertension, type 2 diabetes mellitus, P2RY12 polymorphism, aggregation, proteolysis.

ОСОБЛИВОСТІ НЕЙРОПРОТЕКТИВНОГО ВПЛИВУ ПЕПТИДНИХ ПРЕПАРАТІВ НА ПАМ'ЯТЬ І ЗДАТНІСТЬ ДО НАВЧАННЯ ЩУРІВ ПРИ АЛКОГОЛЬНОЇ ЕНЦЕФАЛОПАТІЇ

Одеський національний медичний університет

Вступ

Надмірне споживання алкоголю негативно впливає на соціальну, емоційну, а також когнітивну функцію організму, суттєво змінюючи якість життя індивідуума. Виявлення поведінкових і біологічних особливостей надмірного споживання етанолу має важливе значення для розробки стратегій профілактики та лікування від зловживання алкоголем [1; 2].

Недосконалість існуючих концепцій фармакотерапії морфофункціональних порушень при хронічній алкогольній інтоксикації робить необхідним пошук і розробку нових, більш ефективних фармакологічних засобів профілактики і лікування даної патології.

Мета дослідження: вивчити вплив нейротрофічних церебропротекторів (цереброкурин, кортексин і церебралізін) на неврологічний статус і когнітивно-мнестичні функції при моделюванні хронічної алкогольної інтоксикації та одночасному введенні медикаментозних препаратів.

Матеріали та методи дослідження

Хронічну алкогольну інтоксикацію викликали щоденним

внутрішньошлунковим введенням перші 10 днів — 15 % розчину етанолу в дозі 4 г/кг, наступні 10 днів — 15 % розчину етанолу в дозі 6 г/кг і наступні 10 днів щурам вводили 25 % розчин етанолу в дозі 4 г/кг. Паралельно проводили профілактичну терапію досліджуваними препаратами від моменту початку і до завершення алкоголізації тварин.

Усі щури були розділені на 5 груп по 10 тварин у кожній групі. Досліджувані щури протягом 30 днів отримували:

- перша група — етанол і цереброкурин у дозі 0,06 мг/кг;
- друга група — етанол і церебралізін у дозі 4 мг/кг;
- третя група — етанол і кортексин у дозі 0,5 мг/кг;
- четверта група — етанол (контроль);
- п'ята група — фізіологічний розчин (інтакт).

Неврологічний дефіцит у тварин визначали за шкалою Stroke-index С. Р. McGrow у модифікації І. В. Ганнушкіної. Антиамнестичну активність речовин оцінювали за збереження у щурів аверсивного стимулу в тесті умовної реакції пасивного уникнення (УРПУ) [3]. Також оцінювалися реакції орієнтовно-дослідницької поведінки в тесті «відкрите поле». Процедура тестування тварин у «відкритому полі» була запропонована

Hall (1936) для реєстрації поведінки тварин у відповідь на нові, потенційно небезпечні стимули (Буреш, Бурешова, Х'юстон, 1991) [4; 5].

Результати дослідження та їх обговорення

З моменту початку хронічної алкоголізації в групі контролю відзначається поступове наростання неврологічної симптоматики у вигляді тремору, тривожності, конфліктності, агресивності, гіперактивності, у подальшому розвинулися млявість і дискоординація рухів, апатія, пасивне перебування тварин у горизонтальному положенні, тонічні й клонічні судоми, птоз (табл. 1).

На 5-й день проведення алкоголізації тварин і одночасного профілактичного введення препаратів у групі церебралізину відзначався неврологічний дефіцит на 40 % менше по відношенню до групи контролю, яка отримувала тільки етиловий спирт. Група кортексину мала на 42,86 % менш виражену неврологічну симптоматику по відношенню до контролю, а група цереброкурину — менше на 64,29 %, демонструючи найоптимальніші показники неврологічного статусу після одночасного введення етилового спирту та препарату. На 10-й день експерименту неврологіч-

Оцінка неврологічного дефіциту тварин з тридцятиденною хронічною алкоголізацією та одночасно проведеним лікуванням згідно зі шкалою С. Р. McGrow подово, бали

| Група тварин, n=10 | Доба дослідження | | | | | | |
|--------------------------------------|------------------|------------|-----------|------------|------------|------------|------------|
| | 1-ша | 5-та | 10-та | 15-та | 20-та | 25-та | 30-та |
| Цереброкурин | 0 | 1,25±0,08* | 2* | 2,0±0,1* | 2,55±0,30* | 2,50±0,24* | 2,50±0,24* |
| Церебrolізін | 0 | 2,10±0,27* | 2,60±0,38 | 2,60±0,38* | 3,00±0,33* | 4,00±0,33* | 4,00±0,36* |
| Кортексин | 0 | 2,0±0,1* | 2,0±0,2* | 2,50±0,33* | 3,00±0,36* | 3,00±0,36* | 3,10±0,34* |
| Контроль (хронічна алкоголізація) | 0 | 3,50±0,44 | 4,00±0,56 | 5,00±0,33 | 6,0±0,8 | 5,90±0,67 | 7,00±0,36 |
| Інтакт | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Примітка. У табл. 1–3: * — $p < 0,05$ щодо контролю.

на симптоматику в групі церебrolізину була на 35 % нижчою від контролю, а в групах кортексину і цереброкуруну — на 50 % нижчою за контроль. На 15-й і 20-й день одночасного профілактичного лікування та хронічної алкоголізації були виявлені приблизно однакові показники неврологічного дефіциту в групах церебrolізину і кортексину — на 50 % нижчі, ніж у контрольній групі, а в групі цереброкуруну — на 60 % нижчі контролю. На 25-й день експерименту неврологічний дефіцит групи церебrolізину визначається на рівні, кращому

за контрольну групу на 32,20 %, кортексину — на 49,15 %, цереброкуруну — на 57,63 %. Найефективнішим препаратом, як і раніше, залишається цереброкурун, демонструючи мінімальні прояви неврологічного дефіциту. На останній, 30-й день експерименту церебrolізін продемонстрував рівень неврологічного дефіциту, на 42,86 % нижчий від групи контролю, у групі кортексину — на 55,71 %, а в групі цереброкуруну — на 64,29 % нижчий щодо контролю.

Для оцінки орієнтовно-дослідницької активності тварин проводився тест «відкрите поле» на

першу й останню добу експерименту (табл. 2).

У перший день експерименту статистично значущих відмінностей у всіх групах тварин щодо досліджуваних показників не спостерігалось. На 30-ту добу хронічної алкоголізації та одночасно проведеної профілактичної терапії було відзначено, що горизонтальна рухова активність у групі церебrolізину збільшилася на 202,31 %, кортексину — на 238,46 %, цереброкуруну — на 384,62 % по відношенню до контролю; вертикальна рухова активність у групі церебrolізину збільшилася

Таблиця 2

Оцінка орієнтовно-дослідницької активності тварин з тридцятиденним хронічним алкоголізмом і одночасно проведеним лікуванням

| Група тварин, n=10 | Кількість горизонтальних рухів | Кількість вертикальних рухів | Грумінг | Дослідження отворів | Дефекація |
|--------------------------------------|--------------------------------|------------------------------|------------|---------------------|-----------|
| 1-ша доба | | | | | |
| Цереброкурун | 62,20±3,88 | 24,60±3,15 | 6,1±0,5 | 10,4±1,1 | 0,1±0,1 |
| Церебrolізін | 56,40±5,17 | 24,8±3,1 | 8,50±1,36 | 8,40±0,92 | 0,20±0,13 |
| Кортексин | 59,80±5,46 | 21,00±2,73 | 6,7±1,0 | 9,40±1,52 | 0,20±0,13 |
| Контроль (хронічна алкоголізація) | 58,40±5,14 | 26,90±3,91 | 5,70±0,67 | 11±1 | 0,20±0,13 |
| Інтакт | 62,40±6,24 | 24,40±3,85 | 7,4±0,4 | 11,3±1,2 | 0,30±0,15 |
| 30-та доба | | | | | |
| Цереброкурун | 63,0±8,2* | 21,50±3,92* | 5,90±0,45* | 9,10±0,88* | 0 |
| Церебrolізін | 39,30±5,83* | 15,2±3,4* | 2,6±0,7 | 3,90±0,95 | 0,1±0,1 |
| Кортексин | 44,00±5,89* | 15,4±2,3* | 5,00±0,51* | 4,60±0,79 | 0 |
| Контроль (хронічна алкоголізація) | 13,00±1,96 | 6,30±1,24 | 2,00±0,94 | 3,20±0,96 | 0,1±0,1 |
| Інтакт | 62,70±7,31 | 22,00±3,49 | 7,30±1,83 | 11,80±2,11 | 0,30±0,15 |

**Тест умовної реакції пасивного уникнення
на тридцять добу експерименту після алкоголізації
та одночасного лікування**

| Група тварин, n=10 | Латентний період у тесті УРПУ, с | | Кількість навчених тварин, % |
|--------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|
| | до навчання | через 24 год після навчання | |
| Цереброкурин | 6,90±1,34 | 148,70±24,79* | 100 |
| Церебролізин | 4,20±0,68 | 106,60±20,48* | 50 |
| Кортексин | 5,00±1,11 | 125,50±21,28* | 80 |
| Контроль (хронічна алкоголізація) | 4,10±0,76 | 7,00±1,36 | 30 |
| Інтакт | 10,3±1,3 | 168,90±26,93 | 100 |

на 141,27 %, кортексину — на 144,44 %, цереброкуруину — на 241,27 % по відношенню до контролю; грумінг у групі церебролізину збільшився на 30 %, кортексину — на 150 %, цереброкуруину — на 195 % по відношенню до контролю; обстеження отворів у групі церебролізину збільшилося на 21,88 %, кортексину — на 43,75 %, цереброкуруину — на 184,38 % по відношенню до контролю; дефекація в групі кортексину і цереброкуруину зменшилася на 100 % по відношенню до контролю.

Також в останній день експерименту в алкоголізованих тварин проводився тест умовної реакції пасивного уникнення (табл. 3).

З наведених даних можна зробити висновок про те, що всі вищезначені препарати в цілому покращували процеси формування пам'ятного сліду алкоголізованих тварин, проте в різному ступені вираженості даного позитивного впливу. Латентний період заходу в темний відсік у щурів з групи, що одержувала цереброкуруин, значно збільшувався, практично наближаючись до показника групи інтакту. Дещо поступався цереброкуруин іншому препара-

ту — кортексину, який також позитивно впливав на когнітивно-мнестичні функції тварин, а церебролізин проявив себе як найменш активний препарат порівняно з вищеписаними, але по відношенню до групи контролю значно збільшував латентний період заходу в темний відсік.

Висновки

Нейротрофічні церебропротектори — цереброкуруин, кортексин і церебролізин — справляли позитивний вплив на неврологічний статус і когнітивно-мнестичні функції при моделюванні хронічної алкогольної інтоксикації та одночасному введенні медикаментозних препаратів. Максимальне відновлення показників неврологічного статусу та пам'ятного сліду алкоголізованих тварин спостерігалось у групі цереброкуруину, яка превалювала над аналогічними показниками груп кортексину та церебролізину. У цілому показники неврологічного статусу, тесту УРПУ та «відкрите поле» у кожній групі тварин після проведеної алкоголізації та профілактичного введення препаратів характеризувалися значним покращанням щодо групи контролю.

Ключові слова: алкоголізація, нейропептидні препарати, нейропротекція.

ЛІТЕРАТУРА

1. Завязкіна Н. В. Алкоголізація як один з факторів аутоагресивної поведінки хворих на епілепсію. *Український вісник психоневрології*. 2017. Т. 25, вип. 1. С. 183.
2. Abrahao K. P., Pava M. J., Lovinger D. M. Dose-dependent alcohol effects on electroencephalogram: Sedation/anesthesia is qualitatively distinct from sleep. *Neuropharmacology*. 2019. Vol. 164. P. 107913. doi: 10.1016/j.neuropharm.2019.107913.
3. Дейко Р. Д., Штриголь С. Ю., Колобов О. О., Міщенко О. Я. Корекція неврологічних і когнітивних порушень при церебральній ішемії оригінальними нейроактивними олігопептидами. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2015. № 1. С. 24–29.
4. Задорожна Г. О., Хоменко О. М. Методичний посібник для виконання експериментальних робіт із використанням щурів. Дніпро, 2019. 40 с.
5. Sex Differences in Cognitive Performance and Alcohol Consumption in High Alcohol-Drinking (HAD-1) Rats / N. Mittal, S. M. Fleming, A. Martinez et al. *Behav Brain Res*. 2019. Vol. 28. P. 112456. doi: 10.1016/j.bbr.2019.112456.

Надійшла до редакції 05.12.2019

Рецензент д-р мед. наук,
проф. П. С. Вастьянов,
дата рецензії 12.12.2019

ОСОБЛИВОСТІ НЕЙРОПРОТЕКТИВНОГО ВПЛИВУ ПЕПТИДНИХ ПРЕПАРАТІВ НА ПАМ'ЯТЬ І ЗДАТНІСТЬ ДО НАВЧАННЯ ЩУРІВ ПРИ АЛКОГОЛЬНІЙ ЕНЦЕФАЛОПАТІЇ

Нейропептидні препарати церебролізин, кортексин і цереброкурин покращують процеси формування пам'ятного сліду в алкоголізованих тварин. Латентний період заходу в темний відсік у щурів з групи, що отримувала цереброкурин, значно збільшувався після одночасного проведення алкоголізації та введення препарату. Кортексин також позитивно впливав на когнітивно-мнестичні функції тварин, а церебролізин проявив себе як менш активний препарат.

Ключові слова: алкоголізація, нейропептидні препарати, нейропротекція.

PECULIARITIES OF THE NEUROPROTECTIVE IMPACT OF PEPTIDE PREPARATIONS ON MEMORY AND THE ABILITY TO LEARN IN RATS IN CONDITION OF ALCOHOL ENCEPHALOPATHY

The neuropeptide preparations cerebrolysin, cortexin and cerebrocurin improve the formation of a memorable trace in alcoholized animals. The latent period of entering the dark compartment in rats from the cerebrocurine group was significantly increased after concurrent alcoholization and administration of the drug. Cortexin also had a positive effect on the cognitive-memory functions of animals, and cerebrolysin proved to be a less active drug than those described above.

Key words: alcoholization, neuropeptide preparations, neuroprotection.

УДК 614.876:616-055.6:577.122:616-092.4

Г. Ф. Степанов, канд. мед. наук, доц.,

О. О. Мардашко, д-р мед. наук, проф.,

А. А. Костіна

ЕПІГЕНЕТИЧНІ ЗМІНИ ФЕРМЕНТНИХ БІЛКІВ У ТКАНИНАХ ТВАРИН ПІСЛЯ ІОНІЗУЮЧОГО ОПРОМІНЕННЯ*Одеський національний медичний університет*

Ферменти, молекули яких складаються з двох і більше субодиниць, що контролюються різними генами, мають різну первинну, вторинну й третинну структуру і поєднуються в різних кількісних співвідношеннях, можуть існувати у вигляді кількох форм. Ці різновиди ферментів дістали назву ізоферментів. Унаслідок епігенетичних перетворень ізоферментні спектри мають тканинну специфічність і можуть змінюватися як у процесі онтогенезу, так і під впливом різноманітних чинників.

Серцевий м'яз відрізняється від скелетного не тільки морфологічними та функціональними характеристиками, а й, у першу чергу, значним вмістом мітохондрій, швидкістю обміну білків, високою інтенсивністю аеробних процесів, зокрема ре-

акцій циклу трикарбонних кислот, кратинфосфокінази. Серцевий м'яз, на відміну від скелетного, для одержання енергії використовує поряд із глюкозою значні кількості жирних кислот, а також лактат і кетонів тіла [1].

Матеріали та методи дослідження

Експериментальні дослідження проведені на статевозрілих щурах-самцях лінії Вістар масою 180–220 г, яких утримували на стандартній дієті віварію ОНМедУ.

Для визначення вмісту ферментів елементів крові та білка у сироватці крові кров брали із хвостової вени тварин, що дозволяло спостерігати динаміку змін в одних і тих же особин протягом 30 діб спостереження. Для визначення екскреції азоту та розпаду білка в експеримен-

тальних тварин їх утримували в обмінних клітках протягом усього експерименту.

Для визначення біохімічних показників серце і передню групу м'язів стегна тварин гомогенізували у 9-кратному об'ємі 0,32 моль сахарози на 0,05 моль трис-буфері, рН 7,36 і піддавали диференційному центрифугуванню. Для досліджень використовували мітохондріальний супернатант експериментальних тварин [2].

Активність лактатдегідрогенази (ЛДГ) визначали за відновленням пірувату до лактату в присутності відновленого НАД. Активність ЛДГ оцінюється за швидкістю окиснення НАДН, яка реєструється спектрофотометрично і виражається у мікромолях НАДН на міліграм білка у пробі за 1 хв інкубації [3].

Ізоферменти ЛДГ у тканинах виявляли за допомогою елект-

рофорезу в поліакриламідному гелі та денситометрували [4].

Отримані результати піддавали статистичній обробці з використанням комп'ютерних програм [5].

Тварин піддавали тотальному гамма-опроміненню Co^{60} на апараті «Агат». Поглинута доза 6,0 Гр, потужність дози 0,48 Гр/хв, відстань до джерела випромінювання 75 см. Загибель тварин дорівнювала 43,7 % опромінених за 1 міс., а середня тривалість життя загиблих тварин становила 12,5 діб.

Результати дослідження та їх обговорення

Після опромінення у щурів поступово зменшується маса тіла і протягом усіх термінів спостереження вона є істотно нижчою за масу тіла одновікових тварин. Кількість еритроцитів і гемоглобіну в них, тром-

боцитів і лейкоцитів поступово знижується і найменших значень ці показники досягають на 15-ту добу після опромінення, коли реєструється найбільша загибель тварин. Вміст ретикулоцитів, як і інших показників, також досягає найменших значень на 15-ту добу експерименту, але через 30 діб майже втричі зростає порівняно з попереднім терміном дослідження, суттєво перевищуючи показники інтактних щурів. Можливо, подібна динаміка вмісту ретикулоцитів свідчить про початок реконвалесценції (табл. 1).

Для вмісту лімфоцитів, який виражали у відсотках до загальної кількості лейкоцитів, характерний відносний лімфоцитоз (збільшення відсотка лімфоцитів на фоні зниження загальної кількості лейкоцитів), що спостерігали на 15-ту добу після опромінення. Поступове

зниження вмісту білка у сироватці крові, найбільш виражене на 15-ту добу дослідження, супроводжується збільшенням розпаду білків в організмі тварин та екскрецією азоту з сечею.

Вивчення стану ЛДГ-реакції дозволило виявити деяке зниження активності ферменту в міокарді на 1-шу та 3-тю добу після опромінення, збільшення активності на 7-му і, особливо, на 15-ту добу, що майже на третину перевищує показники інтактних щурів, а в подальшому активність ферменту також суттєво відрізняється від інтактних тварин. Якщо враховувати, що для міокарда характерні аеробні окиснювальні процеси, то активація ЛДГ є свідченням розвитку гіпоксичних процесів.

Для скелетних м'язів поступова активація ферменту досягає максимуму на 7-му добу, а в подальшому знижується й і-

Таблиця 1

Динаміка маси тіла і гематологічних показників у тварин, опромінених у дозі 6,0 Гр

| Показник | Статистичний показник | Інтактні тварини | Термін після опромінення, доба | | | | |
|-------------------------|-----------------------|------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| | | | 1 | 3 | 7 | 15 | 30 |
| Маса тіла тварин, г | $M \pm m$ n p | 188,0 \pm 2,4 56 | 186,6 \pm 2,8 16 > 0,5 | 174,8 \pm 3,0 16 < 0,05 | 175,1 \pm 2,6 15 < 0,05 | 186,6 \pm 3,7 11 < 0,01 | 204,2 \pm 2,6 10 < 0,01 |
| Гемоглобін, г/л | $M \pm m$ n p | 182,0 \pm 2,4 24 | 170,6 \pm 2,2 16 < 0,01 | 158,0 \pm 1,8 16 < 0,01 | 152,4 \pm 2,7 15 < 0,01 | 139,6 \pm 4,0 11 < 0,01 | 160,4 \pm 3,9 10 < 0,01 |
| Еритроцити, $10^{12}/л$ | $M \pm m$ n p | 5,78 \pm 0,07 24 | 5,20 \pm 0,10 16 < 0,01 | 4,73 \pm 0,11 16 < 0,01 | 4,75 \pm 0,19 15 < 0,01 | 4,37 \pm 0,13 11 < 0,01 | 4,82 \pm 0,15 10 < 0,01 |
| Ретикулоцити, ‰ | $M \pm m$ n p | 33,0 \pm 1,4 24 | 29,9 \pm 2,8 16 < 0,5 | 24,9 \pm 2,4 16 < 0,01 | 21,6 \pm 4,1 15 < 0,05 | 15,1 \pm 1,5 11 < 0,01 | 42,0 \pm 3,1 10 < 0,05 |
| Тромбоцити, $10^9/л$ | $M \pm m$ n p | 686,4 \pm 32,5 24 | 641,4 \pm 43,1 16 < 0,5 | 574,0 \pm 39,2 16 < 0,05 | 461,1 \pm 34,3 15 < 0,01 | 410,4 \pm 27,9 11 < 0,01 | 516,6 \pm 19,8 10 < 0,01 |
| Лейкоцити, $10^9/л$ | $M \pm m$ n p | 17,04 \pm 0,70 24 | 12,20 \pm 0,90 16 < 0,01 | 10,47 \pm 0,94 16 < 0,01 | 8,18 \pm 0,56 15 < 0,01 | 6,97 \pm 0,50 11 < 0,01 | 10,70 \pm 0,75 10 < 0,01 |
| Лімфоцити, % | $M \pm m$ n p | 52,0 \pm 4,1 24 | 36,2 \pm 3,6 16 < 0,01 | 46,0 \pm 3,0 16 < 0,5 | 43,3 \pm 3,0 15 > 0,05 | 59,7 \pm 2,4 11 > 0,1 | 38,5 \pm 1,8 10 < 0,01 |

Примітка. p — відмінність порівняно з інтактними тваринами; маса тіла одновікових тварин через 15 діб дорівнює (220,1 \pm 5,1) г; маса тіла одновікових тварин через 30 діб дорівнює (243,0 \pm 4,2) г.

Обмін білка і активність лактатдегідрогенази в тканинах тварин, опроміненних у дозі 6,0 Гр

| Показник | Статистичний показник | Інтактні тварини | Термін після опромінення, доба | | | | |
|--|-----------------------|-------------------|--------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| | | | 1 | 3 | 7 | 15 | 30 |
| Загальний азот сечі, мг/доба | M±m n p | 76,52±3,74 40 | 89,10±6,46 16 > 0,05 | 100,80±6,73 16 < 0,01 | 90,52±5,86 15 < 0,05 | 121,9±9,07 11 < 0,01 | 88,86±6,35 10 > 0,05 |
| Розпад білка в організмі тварин, мг/доба | M±m n p | 478,2±23,4 40 | 556,9±40,4 16 > 0,05 | 630,0±42,1 16 < 0,01 | 565,8±36,6 15 < 0,05 | 762,1±56,7 11 < 0,01 | 555,4±39,7 10 > 0,05 |
| Вміст білка у сироватці крові, г/л | M±m n p | 58,97±1,09 40 | 55,73±1,26 16 > 0,05 | 54,47±1,38 16 < 0,05 | 52,17±1,24 15 < 0,01 | 48,11±1,89 11 < 0,01 | 50,40±1,70 10 < 0,01 |
| ЛДГ у міокарді | M±m n p | 1,542±0,076 21 | 1,476±0,082 11 > 0,5 | 1,413±0,067 10 > 0,1 | 1,824±0,063 10 < 0,01 | 1,967±0,096 15 < 0,01 | 1,706±0,034 11 < 0,05 |
| ЛДГ у скелетних м'язах | M±m n p | 2,060±0,094 21 | 2,299±0,116 11 > 0,1 | 2,447±0,127 10 < 0,05 | 2,643±0,075 10 < 0,01 | 2,459±0,106 15 < 0,01 | 2,253±0,080 11 > 0,1 |
| ЛДГ у сироватці крові | M±m n p | 8,118±0,545 21 | 7,367±0,679 11 > 0,5 | 7,160±0,677 10 > 0,1 | 9,175±0,549 10 > 0,1 | 10,550±0,748 15 < 0,05 | 9,580±0,542 11 > 0,05 |

Примітка. Активність ЛДГ у міокарді та скелетних м'язах виражена у мкмоль/мг білка за 1 хв інкубації, у сироватці крові — у нмоль/мг білка за 1 хв інкубації; p — відмінність порівняно з інтактними тваринами.

точно не відрізняється від інтактних тварин. Враховуючи характер біоенергетики у скелетних м'язах, саме на гліколітичні процеси припадає енергозабезпечення м'язів в у розпал променевого ураження. У сироватці крові характер змін активності ферменту ідентичний тому, що спостерігається в міокарді (табл. 2).

Таким чином, якщо для міокарда характерне деяке зниження активності ферменту на 3-тю добу, а в подальшому його активація, що досягає максимуму на 15-ту добу, то в скелетних м'язах з першої доби відбувається активація ЛДГ, що має максимальні значення на 7-му добу експерименту, а в подальшому спостерігається її нормалізація.

Характеризуючи ізоферментний спектр ЛДГ у міокарді інтактних тварин, слід зазначити, що домінує вміст ЛДГ₁, дещо поступається йому ЛДГ₂ і разом вони становлять 70 %

активності ферменту у цій тканині (табл. 3).

На частку ЛДГ₃ припадає майже 25 %, а вміст ЛДГ₄ та ЛДГ₅ разом становить близько 5 % загальної активності ферменту. Опромінення тварин у дозі 6,0 Гр викликає на 1-шу і 3-тю добу різке підвищення активності ЛДГ₁ і ЛДГ₂ на фоні майже подвійного зниження активності ЛДГ₃, суттєвого зниження ЛДГ₄ та незначних коливань вмісту ЛДГ₅. На 7-му добу експерименту відбувається несподіване падіння вмісту ЛДГ₁ як порівняно з попередніми термінами дослідження, так і з інтактними тваринами. На 15-ту добу знову різко активується ЛДГ₁ і досягає найвищих показників протягом усього експерименту, на 30-ту добу спостерігається його нормалізація. Така динаміка вмісту ЛДГ₁ у міокарді, особливо у розпал захворювання на 7-му–15-ту добу, свідчить про порушення епігенетичної конструк-

ції тетрамерів ферменту. Це підтверджує максимально висока активність ЛДГ₂ протягом усіх термінів дослідження, і саме цьому ізоферменту належить домінуюча активність у міокарді. Активність ЛДГ₃ на 15-ту та 30-ту добу майже вдвічі нижча, а активність ЛДГ₄ у 3–4 рази нижча порівняно з інтактними тваринами, незважаючи на те, що у розпал променевої хвороби активуються гіпоксичні явища і повинна активуватися епігенетична збірка тетрамерів, що містять М-субодиниці ферменту, які функціонують при значних концентраціях пірувату.

Характеризуючи ізоферментний спектр ЛДГ скелетних м'язів інтактних тварин, слід зазначити, що домінуючу активність проявляє ЛДГ₅, вміст якої досягає 73 %, майже у 5,5 рази менше порівняно з ним вміст ЛДГ₄, у 7 разів менше ЛДГ₃, на частку ЛДГ₂ і ЛДГ₁ сукупно припадає приблизно 3,5 %. То-

Ізоферменти лактатдегідрогенази в міокарді та скелетних м'язах тварин, опромінених у дозі 6,0 Гр

| Показник | Статистичний показник | Інтактні тварини | Термін після опромінення, доба | | | | |
|------------------|-----------------------|------------------|--------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| | | | 1 | 3 | 7 | 15 | 30 |
| Міокард | | | | | | | |
| ЛДГ ₁ | M±m n p | 35,25±0,83 15 | 40,09±0,80 10 < 0,01 | 38,24±0,94 11 < 0,05 | 32,49±1,04 12 < 0,05 | 41,52±1,06 10 < 0,01 | 36,29±0,93 10 < 0,5 |
| ЛДГ ₂ | M±m n p | 34,66±0,85 15 | 44,68±1,49 10 < 0,01 | 43,76±1,38 11 < 0,01 | 40,36±1,98 12 < 0,05 | 43,41±0,70 10 < 0,01 | 46,68±0,77 10 < 0,01 |
| ЛДГ ₃ | M±m n p | 24,46±0,80 15 | 13,84±1,18 10 < 0,01 | 14,30±0,92 11 < 0,01 | 21,24±1,61 12 > 0,05 | 12,25±1,23 10 < 0,01 | 15,09±0,96 10 < 0,01 |
| ЛДГ ₄ | M±m n p | 4,94±0,96 15 | 0,97±0,21 10 < 0,01 | 2,71±0,38 11 < 0,05 | 5,33±1,19 12 > 0,5 | 1,75±0,33 10 < 0,01 | 1,28±0,18 10 < 0,01 |
| ЛДГ ₅ | M±m n p | 0,70±0,14 15 | 0,44±0,08 10 > 0,1 | 0,80±0,11 11 > 0,5 | 0,91±0,14 12 > 0,5 | 0,57±0,11 10 > 0,5 | 0,65±0,12 10 > 0,5 |
| Скелетний м'яз | | | | | | | |
| ЛДГ ₁ | M±m n p | 0,86±0,04 15 | 0,59±0,15 10 > 0,05 | 0,72±0,14 12 < 0,5 | 0,53±0,06 12 < 0,01 | 0,53±0,07 10 < 0,05 | 0,44±0,15 11 < 0,05 |
| ЛДГ ₂ | M±m n p | 2,84±0,37 15 | 2,75±0,27 10 > 0,5 | 4,06±0,31 12 < 0,05 | 2,08±0,44 12 > 0,1 | 2,00±0,46 10 > 0,1 | 1,72±0,26 11 < 0,05 |
| ЛДГ ₃ | M±m n p | 10,02±1,07 15 | 14,04±1,46 10 < 0,05 | 11,47±0,69 12 < 0,5 | 7,74±0,40 12 > 0,05 | 9,71±0,86 10 > 0,5 | 8,66±0,45 11 < 0,5 |
| ЛДГ ₄ | M±m n p | 13,22±1,45 15 | 18,04±1,47 10 < 0,05 | 20,45±1,09 12 < 0,01 | 7,82±0,40 12 < 0,01 | 11,56±1,59 10 < 0,5 | 9,64±0,83 11 < 0,05 |
| ЛДГ ₅ | M±m n p | 73,12±1,89 15 | 64,57±1,50 10 < 0,01 | 63,38±1,54 12 < 0,01 | 81,83±0,74 12 < 0,01 | 76,54±2,60 10 < 0,5 | 79,53±0,98 11 < 0,01 |

Примітка. Активність ізоферментів виражена у відсотках від загальної активності ферменту в тканині; p — відмінність порівняно з інтактними тваринами.

тальне опромінення у дозі 6,0 Гр у ранні терміни на 1-шу і 3-тю добу не викликають змін вмісту ЛДГ₁, а в наступні терміни на 7-му–30-ту добу відбувається істотне його зниження. Певна нестабільність відмічається для ЛДГ₂: різке збільшення вмісту майже у 1,5 рази на 3-тю добу дослідження і достовірне зниження його на 30-ту добу експерименту. В інші терміни активність ЛДГ₂ не відрізняється від інтактних тварин.

Аналогічні зміни відбуваються і в активності ЛДГ₃: суттєве підвищення вмісту на 1-шу добу експерименту, коли розвивається період «уявного благополуччя», і незначні коливання активності в наступні періоди променевої хвороби.

Найбільш суттєві зміни після опромінення відбуваються з ЛДГ₄ і ЛДГ₅: значне зниження вмісту ЛДГ₅ порівняно з інтактними тваринами на 1-шу та 3-тю добу експерименту і таке ж

значне підвищення ЛДГ₄. На 7-му добу реєструється найбільший підйом активності ЛДГ₅ і найнижчий вміст ЛДГ₄ за весь термін спостереження. На 15-ту добу нормалізуються ці показники, а на 30-ту добу експерименту знову суттєво зростає вміст ЛДГ₅ та істотно знижується вміст ЛДГ₄ порівняно з інтактними тваринами. Така «гойдалка» динаміки вмісту цих ізоферментів протягом усього експерименту свідчить про неста-

більність епігенетичного формування тетрамерів ферменту, і якщо взяти сукупну активність ЛДГ₄ і ЛДГ₅ протягом усіх термінів дослідження, то вона дещо нижча від інтактних тварин у перші три доби дослідження і вища у наступні терміни. Проте при цьому потрібно враховувати, що ЛДГ₄ містить на 25 % менше М-субодиниць, ніж ЛДГ₅.

Підсумовуючи викладене, слід зазначити, що динаміка ізоферментного спектра ЛДГ у міокарді та скелетних м'язах опромінених тварин відображає розвиток гіпоксичних явищ

у тканинах, свій внесок робить і порушення епігенетичної збірки тетрамерів ферменту.

Ключові слова: ферментні білки, тварини, іонізуюче опромінення, епігенетичні зміни.

ЛІТЕРАТУРА

1. Мардашко О. О., Ясиненко Н. Є. Біологічна та біоорганічна хімія: навч. посібник. Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2008. 342 с.
2. Методы биохимических исследований / под ред. М. И. Прохорова. Ленинград: Изд. Ленинград. ун-та, 1982. 239 с.
3. Костіна А. А., Мардашко О. О., Степанов Г. Ф. Стан гліколітичної ок-

сидоредукції у міокарді та скелетних м'язах експериментальних тварин різного віку. *Досягнення біології та медицини*. 2015. № 1 (25). С. 10–14.

4. Мардашко А. А., Попик Г. С. Способ получения электрофореграмм белковых веществ. Авторское свидетельство № 1196771. *Бюлл. Изобретения и открытия*. 1985. № 45. С. 174.

5. Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. Киев: МОРИОН, 2000. 320 с.

Надійшла до редакції 23.12.2019

*Рецензент д-р мед. наук,
проф. С. Г. Котюжинська,
дата рецензії 26.12.2019*

УДК 614.876:616-055.6:577.122:616-092.4

Г. Ф. Степанов, О. О. Мардашко, А. А. Костіна

ЕПІГЕНЕТИЧНІ ЗМІНИ ФЕРМЕНТНИХ БІЛКІВ У ТКАНИНАХ ТВАРИН ПІСЛЯ ІОНІЗУЮЧОГО ОПРОМІНЕННЯ

Досліджено епігенетичні зміни ферментних білків у тканинах тварин після іонізуючого опромінення. Установлено різкі зміни у динаміці вмісту ізоферментного спектра ЛДГ протягом усього експерименту, що свідчить про нестабільність епігенетичного формування тетрамерів ферменту. Сукупна активність ЛДГ₄ і ЛДГ₅ протягом усіх термінів дослідження дещо нижча, ніж у інтактних тварин у перші три доби дослідження і вища — у наступні терміни. Така динаміка ізоферментного спектра ЛДГ у міокарді та скелетних м'язах опромінених тварин відображає розвиток гіпоксичних явищ у тканинах і призводить до порушення епігенетичної збірки тетрамерів ферменту.

Ключові слова: ферментні білки, тварини, іонізуюче опромінення, епігенетичні зміни.

UDC 614.876:616-055.6:577.122:616-092.4

G. F. Stepanov, O. O. Mardashko, A. A. Kostina

EPIGENETIC CHANGES OF THE ENZYME PROTEINS IN THE TISSUES OF ANIMALS AFTER IONIZING RADIATION

There were investigated the epigenetic changes of the enzyme proteins in the tissues of animals after ionizing radiation. Changes in the dynamics of containing LDH isozymes during the experiment were determined. This demonstrates the instability of epigenetic formation of enzyme tetramers. Total LDH₄ and LDH₅ activity in tissues of irradiated animals was lower than activity of isozymes in intact animals in the first three days and it was higher in the next term throughout all research terms. This dynamics of LDH isozymes in myocardium and skeletal muscles of irradiated animals reflect not only development of tissue hypoxia, but the disturbance of epigenetic assembly of enzyme tetramers.

Key words: enzyme proteins, animals, ionizing radiation, epigenetic changes.

*Передплачуйте
і читайте
журнал*



ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

У випусках журналу:

Передплата приймається
у будь-якому передплатному
пункті

Передплатний індекс 08205

- ◆ Фундаментальні проблеми медицини та біології
- ◆ Нові медико-біологічні технології
- ◆ Оригінальні дослідження
- ◆ Огляди
- ◆ Інформація, хроніка, ювілеї

UDC 616.314-089.843-06-084:615.011

O. V. Pasechnik, *cand. of med. sciences*,
L. S. Kravchenko, *cand. of biol. sciences*

APPLICATION OF A NEW APIGEL WITH ULTRAPHONOPHORESIS FOR PREVENTION AND TREATMENT OF COMPLICATIONS IN DENTAL IMPLANTATION

The Odessa National Medical University

Introduction

The widespread use of methods for restoring dentitions using dental implants currently allows effective restoring the chewing and aesthetic ability of patients with missing teeth. Dental implants, being a reliable support of the orthopedic design, allow patients to comfortably perform a chewing function, increasing the patient's quality of life. However, the implementation of osteoplastic operations on the alveolar bone is associated with a significant risk of infectious and inflammatory complications. The use of foreign bodies such as dental implants, along with contamination of the bone wound with the microbial flora of the oral cavity, creates favorable conditions for the development of infectious and inflammatory complications [1].

In this regard, the development of methods for the prevention of possible complications in implantology is an extremely important and urgent task. Despite the success of dental implantation, there is still a fairly high percentage of postoperative complications (up to 23%) associated with trauma, wound damage and

aseptic inflammation (periimplantitis), leading to implant rejection, and therefore their prevention is an important medical and social task.

The use of modern anti-inflammatory drugs does not lead to a significant reduction in the occurrence of periimplantitis, due to their inhibitory effect both on the local immune defense of the oral cavity and on the development of immune imbalance in the body as a whole [2]. Therefore it is important to study the possibility of acceleration of regenerative processes and prevention of inflammatory complications following intraosseous dental implantation using ultraphonophoresis with mucosal gel Apisan, which includes propolis known to exhibit anti-inflammatory and immunostimulatory effects.

A comparative analysis of clinical, biochemical, immunological changes after dental implantation, as well as the development and testing of new scientifically based treatment and prophylactic measures using physiotherapy determines the relevance of this study.

The aim of the study is to improve the treatment and prevention of complications during in-

traosseous dental implantation through the use of ultraphonophoresis with mucosal gel Apisan.

Material and Research Methods

The clinical and laboratory study of 72 patients with signs of periimplant mucositis and dental periimplantitis — I–II class were conducted. All patients were divided into two groups: basic (50) and control group (22), and distributed according to the time term of implantation 1–5 years after the implantation (18 patients) and 6–10 years after implantation (54 patients). The basic group of patients was divided into two subgroups depending on the treatment method. The first subgroup (24 patients) was applied topical treatment with a developed dental gel Apisan on the basis of biologically active substances of bee products (propolis, cap wax) and adaptogen of vegetable nature — cedar oil, etc. [3], and patients of the second subgroup (26 person) were applied topically a combination of Apisan applications with ultraphonophoresis.

All patients underwent dental plaque removal and, if necessary, oral sanitation was performed. Oral hygiene was performed using

toothpaste “Parodontacs classic” and mouthrinse “Lizomukoid”, developed by the Department of Biotechnology SI “Institute of Dental and Oral Surgery AMS”. The patients of the comparison group were rinsed with the Asepta tooth elixir [4].

Examinations and sampling of research materials were performed before treatment, after 1, 3, 6 months, and after a year.

The studied groups were selected uniformly by age (31–50 years), the nature of the previous surgical intervention, the number of implants installed and the number of developed periimplantitis phenomena.

To determine the thickness of plaque, the Silness Loe hygiene index was used [5], and the PMA index [6] and gum bleeding according to Muhlemann [7] were chosen to assess the degree of inflammatory changes in periodontal disease.

Biochemical studies of the oral fluid, which was collected by fasting patients included determination of the level of malonic dialdehyde (MDA) [8], catalase activity [9] and elastase [10] antioxidant-prooxidant index [11]. Local immunity was judged by the content of lysozyme [12] and the level of secretory immunoglobulin A (SIgA) [13] in the oral fluid. The qualitative and quantitative composition of microflora that caused periimplantitis was determined in microbiological studies. Studies of bone tissue were performed by ultrasonic osteometry [14], blood flow in the oral mucosa was determined using ultrasound dopplerography [15].

The materials obtained as a result of research were subjected to variation-statistic processing using Student’s criterion using the Statistica program (version 6.1).

Research Results and Discussion

Analysis of clinical symptoms in patients with periimplantitis showed that during the first years after implant placement, soft tis-

sue damage symptoms predominate, manifested by pain, bleeding, and halitosis.

Application of gel “Apisan”, both independently and in combination with ultraphonophoresis significantly degrades the hygienic condition of the oral cavity Silness–Loe in patients with dental periimplantitis in all groups, regardless of the time term of implantation. The plaque thickness decreased twice halved after 3 months and persisted throughout the observation.

Periodont protective and anti-inflammatory effect of “Apisan” on periodontal tissue was revealed, which was proved by the values of the bleeding index, which decreased in first subgroup patients of the basic group more than 1.5 times in 3 months, and almost 2 times at the 2nd subgroup, persisting until the end of the observation.

The use of Apisan with ultraphonophoresis in the treatment of dental periimplantitis, which occurred 1–10 years after implantation, allowed to reduce not only the bleeding of periimplant tissues, but also to reduce their edema and hyperemia, that is, signs of inflammation, as evidenced by a decrease in the index PMA in the first subgroup 1.5–2 times and in the second 2.4–2.6 times within the whole observation period.

The study of the microbiocenosis of gingival fluid and tissues in the periimplant zones in pa-

tients with dental periimplantitis in the presence of fixed orthopedic structures in the oral cavity revealed a high microbial density of bacterial communities consisting of opportunistic microflora, which under certain conditions turns into pathogenic, which can give rapid development of inflammatory processes in the periimplant tissues.

Microbiological monitoring of the state of the oral biocenosis after Apisan treatment with ultraphonophoresis revealed the most pronounced decrease in the number of periodontopathogenic microorganisms and an increase in lactobacilli.

In the oral fluid of patients with dental periimplantitis, an intensification of lipid peroxidation was detected, which was recorded by increasing the level of the inflammatory marker MDA. The antioxidant system in the oral cavity, which was evaluated by the level of catalase activity, is inhibited. Under the influence of treatment, the indicators of inflammation in the oral fluid of patients (MDA and elastase) decreased to greater level in the main group regardless of the implantation period during the entire observation period, which indicated a pronounced anti-inflammatory effect of the proposed treatment methods. In this case, a stimulating effect on the activity of catalase was detected, which was determined more than 1.5 times in

Table 1

Dynamics of state of local innunity in patients after dental implantation under the influence of conducted rehabilitation, $M \pm m$

| Data | Before operation | After operation | | | |
|------------------|------------------|---------------------|-----------------------|---|---|
| | | Basic group, n=21 | | Control group, n=20 | |
| | | 3rd day | 7th day | 3rd day | 7th day |
| SIgA, g/l | 0.170±0.012 | 0.15±0.01 p>0.05 | 0.230±0.011 p<0.05 | 0.12±0.01 p<0.05 p ₁ >0.05 | 0.19±0.01 p>0.05 p ₁ <0.05 |
| Lysocyme, mcg/ml | 0.28±0.05 | 0.18±0.03 p<0.05 | 0.26±0.04 p>0.05 | 0.14±0.05 p<0.05 p ₁ >0.05 | 0.19±0.04 p<0.05 p ₁ <0.05 |

Notes. p — probability of difference before initial values; p₁ — probability of difference between groups.

Changes of blood supply in periimplant tissues after the data of ultrasonic dopplerography in patients after the operation of implantation during the conducting the first treatment procedure, $M \pm m$

| Data | Normal data in healthy people (by V. A. Kozlov, 2000) | Control group, n=20 | Basic group, n=21 |
|--|---|-----------------------|---|
| Volume systolic speed, mm/min | 0.012–0.015 | 0.018±0.001 p<0.05 | 0.019±0.001 p<0.05 p ₁ <0.05 |
| Maximun line systolic speed, mm/min | 2.000–2.500 | 3.651±0.248 p<0.05 | 4.278±0.262 p<0.05 p ₁ <0.05 |
| Medium speed, mm/min | 2.500–3.000 | 3.679±0.189 p<0.05 | 3.263±0.168 p<0.05 p ₁ <0.05 |
| Final diastolic speed after the curve of maximal speed, mm/min | 2.000–2.500 | 3.364±0.148 p<0.05 | 3.895±0.174 p<0.05 p ₁ <0.05 |
| Pulsation index (PI) | 1.50–2.00 | 1.98±0.10 p>0.05 | 1.90±0.09 p>0.05 p ₁ >0.05 |
| Pourcelt index (RI) | 0.70–1.00 | 0.97±0.05 p>0.05 | 0.92±0.04 p>0.05 p ₁ >0.05 |

Notes. p — probability according to “norm” group; p₁ — probability between examined groups.

a month and 2 times higher than the initial data at the end of the observation.

The antioxidant-prooxidant index characterizing the protective forces of the tissues of the oral cavity, which is determined before treatment at the lowest rates, after the treatment has significantly increased in the main group as compared to the initial data and the data of the comparison group.

Analysis of local immunity factors constituents strongly indicates that the developed method of treatment using gel Apisan with ultraphonophoresis against application of a rinser Asepta significantly increases lysozyme activity and the level of SIgA in the oral fluid of patients of the main group, which may be due to increased secretion of oral fluid and a decrease in the amount of microflora in the oral cavity (Table 1).

According to the data of ultrasound Doppler flowmetry for evaluating the microvasculature, it was found that patients with dental periimplantitis had increased linear blood flow velocities in periodontal tissues at the beginning of treatment, which was a compensatory reaction of tissue blood flow in response to inflammation. After application of ultraphonophoresis and Apisan dental gel, after 6 months, normalization of the studied parameters was observed in all patients of the main group (Table 2).

A typical feature of bone tissue lesions in the case of dental periimplantitis and those are radiolucency of bone tissue around the implant. Damage to bone tissue is already observed when installing an intraosseous implant, the elimination of which in the process of natural regeneration is a rather long process. The development of the inflammatory process around the implant exacerbates horizontal and vertical resorption of bone tissue, which may cause implant failure [16].

Study of the state of the bone tissue structure of patients diag-

nosed with dental periimplantitis using ultrasonic echoosteometry revealed a decrease in the ultrasound propagation rate in the damaged area (periimplant region) by an average 30% compared to normal values. Application of mucosal gel Apisan alone and in combination with ultraphonophoresis in combined treatment of patients with periimplantitis helped to strengthen and accelerate osteoregeneration, as evidenced by an increase in the speed of the ultrasonic wave propagation to normal level by the end of the treatment course.

Thus, the obtained clinical data and laboratory studies have allowed us to believe that the developed method for the combined use of Apisan dental gel based on propolis with ultraphonophoresis in complex treatment for dental implantation is pathogenetically substantiated and highly effective in the treatment of class I and II periimplantitis, which favorably

distinguishes it from basic therapy methods. This method has a pronounced osteoplastic effect, contributes to a more rapid restoration of the bone structure, and, therefore, elimination of the mobility of the implant, which improves the quality and long-term prognosis of dental implantation.

Conclusions

1. Deterioration of oral hygiene, increased microbial contamination with proteolytic and acidogenic properties, lead to a decrease in bone density in the periimplant zone, which is the main reason for the development of periimplantitis. The analysis of the nature of complications after dental implantation indicates a direct dependence of the occurrence of complications in periimplant tissues on the time after implantation surgery.

2. Microbiological research in implant gingival region in patients with dental periimplantitis re-

vealed microbiocenosis that creates the conditions for the rapid development of inflammatory and destructive processes in peri-implant tissues, and the use of gel Apisan with ultraphonophoresis in 1.6–2 times reduces the number of pathogenic microorganisms.

3. Biochemical studies of the oral fluid in patients with dental periimplantitis revealed a decrease in the markers of inflammation of MDA 1.6 times and elastase 1.3 times, an increase in the API index 1.5 times, catalase activity 1.7 times, and lysozyme and SIgA 1.8 times and 1.5 times respectively, after application of ultraphonophoresis and gel Apisan.

4. The use of dental apigel with ultraphonophoresis in patients with dental periimplantitis leads to normalization of the arteriolar-venular network of periodontal tissues, as well as to the strengthening and acceleration of osteoregeneration processes.

Ключові слова: дентальний періімплантит, запалення, мікробіоценоз, остеорегенерація, озонотерапія, дентальний гель.

REFERENCES

1. Perova M.D. Complication of dental implantation, treatment and prophylaxis. *Novoye v stomatologii* 2002; 5: 75-84.
2. Camalyan A.V., Pashinyan G.A., Bazikyan E.A. Rise of efficiency of dental implantation on the grounds of complex medical error analysis. *Institut stomatologii* 2006; 4: 20-23.
3. Kravchenko L.S. (patentee) Patent Ukraing 119715 MPK (2017.01) A61K36100, A61K8/42 Gel "Apisun" for prophylaxis and treatment of traumatic defects of oral mucosa Bulletin, 19. 2017 [in Ukrainian].
4. Plotnikova V.G. Disbacteriosis of the oral cavity in children with chronic catarrhal gingivitis and its correction with "Lizomukoid". *Visnyk stomatologii* 2008; 4: 15-17.
5. Silness J., Loe H. Periodontal disease in pregnancy II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontol. Scand* 1964; 22: 121-135.
6. Levitskiy A.P. *Lechebno-profilakticheskie eleksiry* [Treatment and prophylactic tooth wash]. Odessa, 2010, p. 64-65.
7. Muhlemann H.R., Son S. Gingival sulcus bleeding — a leading symptom in initial gingivitis. *Helv. Odontol. Acta* 1971; 15: 107-110.
8. Stalnaya I.D., Garishvili T.G. Method of determinations of malonic dialdehyde with the tiobarbituric acid. *Sovremennye metody v biokhimi*. Moscow, Meditsina, 1977, p. 66-68.
9. Korolyuk M.A., Ivanova D.I., Mayorova I.G. Method of determination of catalase activity. *Laboratornoye delo* 1988; 1: 16-18.
10. Visser L., Blouf E.R. The use of p-nitrophenyl-N-test-butyl-oxy-sarbo-nyl-L-alaninate assubstrate for elastase. *Biochem. Biophys Acta* 1972; 268 (1): 275-280.
11. Levytskiy A.P., Pochtar V.M., Makarenko O.A. Antioxidant-prooxidant index of blood serum of rats with experimental stomatitis and its correction with tooth wash. *Odeskiy medychny zhurnal* 2006; 6: 22-25.
12. Storozhuk P.G., Safarova I.V., Yerichev V.V. Determination of activity of saliva lysozym. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* 2000; 6: 13-15.
13. Goryachkovskiy A.M. *Klinicheskaya biokhimiya. Spravochnoye posobiye* [Clinical biochemistry: Reference manual]. 2nd ed. Odessa, Astroprint 1998, p. 241-245.
14. Dronov D.A. Evaluation of state of bone tissue of lower jaw by the densitometry method. *Sbornik tezisov dokladov molodykh uchonykh po ortopedicheskoy stomatologii* [Book of abstracts of young scientists on orthopaedic stomatology]. Moscow, 1999, p. 14-15.
15. Mirgazizov M.Z. Possibility of use of laser doppler flowmetry (LDF) method in estimation of state of periodontal tissues. *Stomatologiya* 2001; 1: 66-70.

Submitted 23.12.2019

Reviewer V. N. Gorokhivsky,
MD, prof.,
date of review 24.12.2019

УДК 616.314-089.843-06-084:615.011

О. В. Пасечник, Л. С. Кравченко

ЗАСТОСУВАННЯ НОВОГО АПІГЕЛЮ З УЛЬТРАФОНОФОРЕЗОМ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ УСКЛАДНЕНЬ ПРИ ДЕНТАЛЬНІЙ ІМПЛАНТАЦІЇ

Стаття містить клініко-лабораторні дослідження пацієнтів з дентальним періімплантитом I і II класу, яким застосовували місцеве лікування на вогнище ускладнень у вигляді аплікацій нового апігелю та ультрафонофорезу. Показана ефективність запропонованого способу лікування та профілактики періімплантитів за зниженням маркерів запалення мікробного обсіменіння, вільнорадикального окиснення ліпідів, а також стимуляцією секреції лізоциму, секреторного імуноглобуліну й активності антиоксидантної системи, позитивним впливом на остеорегенерацію. Показано перевагу запропонованого способу лікування у порівнянні з традиційною терапією, що проявлялося у прискоренні репаративно-регенеративних процесів у кістковій тканині та швидкому купіруванні клінічних ознак локального запалення.

Ключові слова: дентальний періімплантит, запалення, мікробіоценоз, остеорегенерація, озонотерапія, дентальний гель.

UDC 616.314-089.843-06-084:615.011

O. V. Pasechnik, L. S. Kravchenko

APPLICATION OF A NEW APIGEL WITH ULTRAPHONOPHORESIS FOR PREVENTION AND TREATMENT OF COMPLICATIONS IN DENTAL IMPLANTATION

The article contains the clinical and laboratory examinations of patients suffering from dental periimplantitis I and II class. The patients were applied new apigel on the injured foci of complications and ultraphonophoresis. There was demonstrated the efficiency of the offered method of treatment and prophylaxis of periimplantitis. There were revealed decline in inflammation markers, bacterial content, free-radical lipid peroxidation, as well as stimulating secretion of lysozyme, secretory immunoglobulin and activity of the antioxidant system, positive influencing on osteoregeneration. There was shown an advantage of the offered method of treatment as compared with traditional therapy, which manifested itself in acceleration of recovery processes in the bone tissue, improvement of osteoregeneration and rapid reduction of clinical signs of local inflammation.

Key words: dental periimplantitis, inflammation, microbiocenosis, osteoregeneration, ozone therapy, dental gel.

УРОВЕНЬ ЭЛЕКТРОМАГНИТНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ В РАЗЛИЧНЫХ ЖИЛЫХ ПОМЕЩЕНИЯХ ОБЛАСТНОГО ЦЕНТРА БЕЛАРУСИ

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

Актуальность

Естественные магнитные поля дополнились различными полями и излучениями антропогенного происхождения. Мощные линии электропередач высокого и сверхвысокого напряжения, не менее мощные и многочисленные радио- и телепередающие станции, космические ретрансляторы влияют на общую картину воздействия электромагнитных полей. Развивающаяся с каждым годом сфера бытового использования электроприборов способствует увеличению электромагнитной нагрузки на организм человека [4; 8; 12; 14].

Общее влияние электромагнитного поля на организм человека зависит от длительности контакта с электромагнитным полем и интенсивности излучателя. Изменения функционального состояния нервной и сердечно-сосудистой систем характерны для людей, длительное время находящихся в зоне облучения. Они часто предъявляют жалобы на общую слабость, раздражительность, быструю утомляемость, ослабление памяти, нарушение сна, расстройства вегетативных функций нервной системы, светливость. У них отмечаются: гипотония, боли в сердце, нестабильность пульса, лабильность ар-

териального давления [3; 7; 10; 12].

Действие электромагнитных полей на иммунную систему обусловлено тем, что электромагнитные поля нарушают проницаемость клеточных мембран для ионов кальция. Переменное электромагнитное поле индуцирует слабые токи в электролитах, которыми являются жидкие составляющие тканей. Отягощается течение инфекционного процесса. При воздействии электромагнитных излучений нарушаются процессы иммуногенеза, чаще в сторону угнетения. Этот процесс связывают с возникновением аутоиммунитета. При воздействии электромагнитных полей на эндокринную систему происходит стимуляция гипофиза, сопровождающаяся увеличением содержания адреналина в крови, отмечена активация процессов свертывания крови [6; 9; 11].

Под воздействием электромагнитных полей на мужской организм отмечается снижение активности половых клеток, угнетение спермакинеза. Яичники более чувствительны к влиянию электромагнитного излучения. Электромагнитные поля могут вызывать бесплодие, способствуют увеличению числа врожденных пороков и уродств. Отмечаются снижение скорости развития плода. Ха-

рактерны преждевременные роды [13].

Особенно опасными являются сверхнизкочастотные электромагнитные излучения, под воздействием которых высвобождаются свободные радикалы, которые, в свою очередь, действуют на ДНК и РНК, вплоть до нарушения генотипа. С ними связывают возникновение лейкозов у детей и опухолей у взрослых, повышение активности гипофизарно-надпочечниковой системы, сопровождающееся у большинства активацией половой, гипофизарно-тиреоидной системы [11; 13]. Также постоянное действие радиочастотных сигналов осложняется развитием нейродегенеративных процессов, заболеваниями центральной нервной системы, особенно в детском возрасте, нарушением собственных биоритмов, сердечной деятельности, снижением тромбопластической и повышением антикоагулянтной активности крови, повышением концентрации фибриногена. Изменяются обмен углеводов, белков, нуклеиновых кислот, содержание гормонов гипофиза, надпочечников, щитовидной железы. Стоит упомянуть и нарушение психоэмоционального статуса [1; 2; 5].

К потенциально опасным электромагнитным излучателям относятся: трансформаторы, сотовые телефоны, меди-

цинское оборудование; компьютеры, антенны, лифты, бытовая техника, линии электропередач.

Допустимые значения параметров электромагнитных излучений определяет напряженность электромагнитного поля на расстоянии 50 см, вокруг вольтодобавочного трансформатора (ВДТ) по электрической составляющей, которая должна быть не более: 25 В/м в диапазоне частот 5 Гц — 2 кГц, 2,5 В/м — в диапазоне частот 2 Гц — 400 кГц.

Целью данной работы было провести сравнительную характеристику уровня электромагнитного излучения в различных жилых помещениях областного центра Беларуси (г. Гродно). Для этого поставлены следующие задачи: измерить средний уровень электромагнитного излучения, созданного бытовыми приборами; оценить уровень электромагнитного поля в различных помещениях квартир жилого фонда Октябрьского и Ленинского районов Гродно, провести сравнительный анализ электромагнитного излучения в разных районах города.

Материалы и методы исследования

Использовался метод санитарного описания. Для измерения электромагнитного поля применялся измеритель параметров электромагнитного и магнитного полей В-метр-АТ-002 (рис. 1).

Измерение значений напряженности электрического поля выполнено на частотах: в диапазоне 1 — на частоте 100 Гц при $E_{уст} = 25$ В/м в режиме измерения «Непрерывно» и в диапазоне 2 — на частоте 20 кГц при $E_{уст} = 2,5$ В/м в режиме измерения «Непрерывно».



Рис. 1. Измеритель параметров электромагнитного и магнитного полей В-метр-АТ-002

Объект исследования — жилой фонд Гродно: Ленинский район (35 квартир, 240 помещений) и Октябрьский район (15 квартир, 105 помещений), в которых проживает 174 человека.

Исследование проводилось при поквартирном обходе в выходной день с 19.00 по 20.00 в зимний сезон 2018 г. при максимальном пребывании всех жильцов дома в квартире. Учитывалось количество приборов в каждом помещении, габарит-

ность жилья и число проживающих в нем жильцов.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Microsoft Excel и Statistica 10. Рассчитывались средние показатели электромагнитной нагрузки в каждом помещении: напряженность электромагнитного поля в различных помещениях квартир (прихожая, гостиная, зона сна, зона работы, зона питания, ванная комната, балкон), измерены средние показатели электромагнитного излучения в зоне пользования телевизора, холодильника, микроволновой печи, персонального компьютера, электрического счетчика и наиболее нагруженной розетки. Также проанализированы уровни электромагнитного излучения в зависимости от этажности здания, наличия лифтов и линий электропередач и троллейбусных линий.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты проведенных измерений электромагнитного излучения в зависимости от района проживания в городе выявили достоверные отличия (рис. 2, 3).

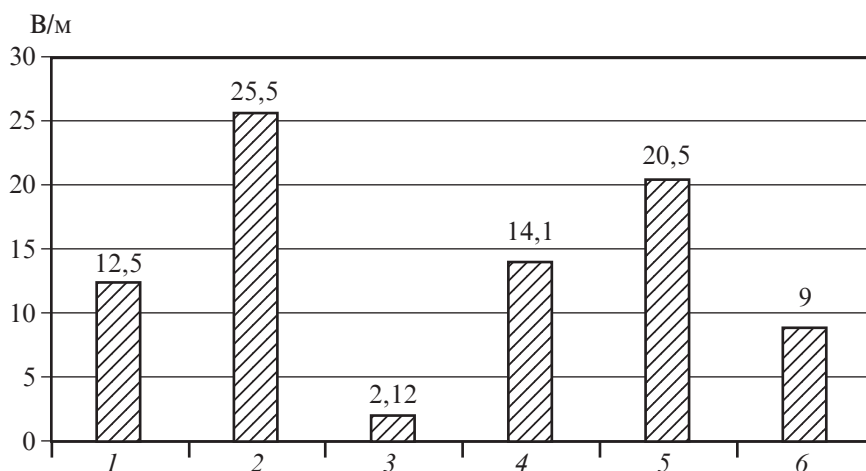


Рис. 2. Уровень электромагнитного поля в Ленинском районе Гродно. На рис. 2-4: 1 — зона сна; 2 — зона питания; 3 — ванная комната; 4 — гостиная; 5 — зона работы; 6 — прихожая

Уровень электромагнитного излучения в квартирах Октябрьского района достоверно ($p \leq 0,05$) преобладал по сравнению с замерами, проведенными в аналогичных помещениях Ленинского района. Так, средний уровень электромагнитного излучения превысил предельно допустимый уровень (ПДУ) в зоне питания в 2,5 раза, в спальняной зоне — в 0,5 раза, в залах — в 2,9 раза, в рабочей зоне кабинетов — в 2,7 раза.

Измерения показали, что наибольшая электромагнитная нагрузка отмечается в помещениях кухни в зоне расположения электроприборов для хранения и приготовления пищи, в рабочей зоне с персональным компьютером и гостинной комнате, где установлена радиоаппаратура, телевизоры и другие электроприборы (рис. 4).

Уровень электромагнитной нагрузки в различных зонах комнат значительно отличался. Средний показатель электромагнитного излучения в зоне сна составил $(19,52 \pm 4,00)$ В/м, в зоне питания — $(38,32 \pm 7,87)$ В/м, в зоне работы — $(35,36 \pm 6,35)$ В/м, в гостиной — $(32,83 \pm 8,88)$ В/м, в прихожей — $(10,02 \pm 2,11)$ В/м, в ванной комнате — $(2,28 \pm 0,65)$ В/м, на балконе — $(11,79 \pm 7,66)$ В/м. Наименьшее значение зарегистрировано в ванной комнате и прихожей, наибольший уровень — на кухне, так как в данном помещении присутствует большое количество техники: электрические плиты, микроволновые печи, кухонные комбайны, миксеры, холодильники и др., а также в гостиной и зоне работы, где располагаются телевизоры, телефоны, розетки, персональные компьютеры, ноутбуки и др. Причем превышения ПДУ отмечены на частоте 100 Гц (табл. 1).

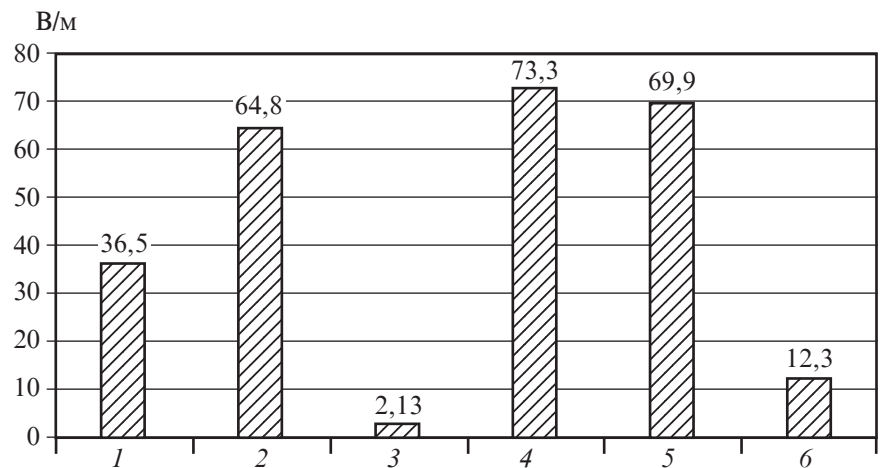


Рис. 2. Уровень электромагнитного поля в Октябрьском районе Гродно

При том что напряженность электромагнитного поля на расстоянии 50 см вокруг ВДТ по электрической составляющей должна быть не более

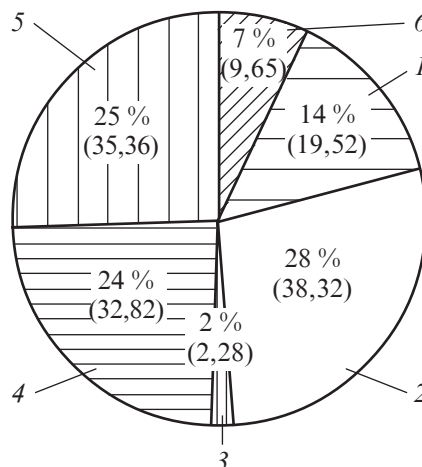


Рис. 4. Количество помещений квартир с превышением предельно допустимого уровня электромагнитного излучения, %

25 В/м в диапазоне частот 5 Гц — 2 кГц, 2,5 В/м — в диапазоне частот 2 Гц — 400 кГц, полученные результаты электромагнитного излучения от электроприборов показали, что средний уровень электромагнитного излучения возле холодильников составил $(81,04 \pm 12,57)$ В/м, телевизоров — $(109,40 \pm 13,10)$ В/м, персональных компьютеров — $(73,10 \pm 9,96)$ В/м, электрических счетчиков — $(109,96 \pm 13,62)$ В/м. Максимальные значения, указывающие на превышение ПДУ электромагнитного излучения, зафиксированы на уровне включенных розеток, достигнув 188 В/м (при ПДУ 25 В/м), на уровне работающих компьютеров, холодильников, телевизоров — превышая ПДУ в 3 раза и более (табл. 2).

Таблица 1
Уровень электромагнитного излучения в различных помещениях квартиры на частоте 100 и 20 Гц, $M \pm m$, В/м

| Помещение | Уровень электромагнитного излучения | |
|--------------------|-------------------------------------|-----------------|
| | 100 Гц | 20 Гц |
| Спальное помещение | $19,52 \pm 4,00$ | $0,23 \pm 0,05$ |
| Кухонное помещение | $38,32 \pm 7,87$ | $0,30 \pm 0,11$ |
| Ванная комната | $2,28 \pm 0,65$ | $0,05 \pm 0,01$ |
| Гостиная | $32,83 \pm 9,16$ | $0,37 \pm 0,08$ |
| Зона работы | $35,36 \pm 6,35$ | $0,33 \pm 0,06$ |
| Прихожая | $10,02 \pm 2,11$ | $0,17 \pm 0,06$ |
| Балкон | $11,79 \pm 7,82$ | $0,10 \pm 0,10$ |

Таблица 2

**Уровень электромагнитного излучения
возле бытовых приборов,
измеренный на разных частотах, $M \pm m$, В/м**

| Прибор | Уровень электромагнитного излучения | |
|---------------------|-------------------------------------|-----------|
| | 100 Гц | 20 Гц |
| Холодильник | 81,04±12,57 | 0,31±0,05 |
| Телевизор | 109,40±13,51 | 1,71±0,59 |
| Компьютер | 73,10±9,96 | 0,50±0,08 |
| Счетчик | 109,96±13,62 | 0,53±0,06 |
| Нагруженная розетка | 188,96±17,42 | 1,06±0,15 |

Были проведены измерения электромагнитного излучения в зданиях с лифтом и без лифтов. В 11 из 50 квартир лифты отсутствуют. В 39 квартирах уровень электромагнитного излучения самих лифтов составил (31,72±4,50) В/м. Было проведено сравнение уровня электромагнитного излучения в зданиях с лифтами и без, получены достоверные отличия ($p < 0,05$). С учетом электромагнитного излучения лифтов общий уровень излучения в зданиях с лифтами составил (84,69±3,76) В/м, а без лифтов — (59,32±4,04) В/м.

Следует отметить, что в обследуемом жилом фонде обоих обследованных жилых районов Гродно был рассчитан средний уровень электромагнитного излучения в жилых помещениях в зависимости от расположения высоковольтных линий и линий электропередач, который составил (51,82±5,22) В/м.

Замеры электромагнитного поля проведены в 50 квартирах для анализа в зависимости от этажности располагаемых квартир: на 1-м — в 5 квартирах, на 3-м — в 4 квартирах, на 4-м — в 7 квартирах, на 5-м — в 8 квартирах, на 6-м — в 5 квартирах, на 7-м — в 8 квартирах, на 8-м — в 5 квартирах, на 9-м — в 6 квартирах, на 10-м — в 1 квартире, на 11-м — в 1 квартире.

Результаты проведенных измерений электромагнитного излучения по отношению к этажности расположения квартир показали, что наибольший уровень составил на 10, 11 и 1-м этажах, наименьший — на 6-м.

Однако достоверных отличий в зависимости от этажа нами замечено не было (табл. 3).

Выводы

1. Превышение ПДУ электромагнитного излучения на частоте 100 Гц отмечено в следующих видах помещений квартир жилого фонда Октябрьского и Ленинского районов Гродно: кухня, гостиная, кабинет — в зоне работы.

2. В квартирах Октябрьского района города Гродно средний уровень электромагнитного излучения превысил ПДУ в зоне питания — в 2,5 раза, в спальном зоне — в 0,5 раза, в залах — в 2,9 раза, в рабочей зоне кабинетов — в 2,7 раза.

3. Максимальные значения, указывающие на превышение ПДУ электромагнитного излучения, зафиксированы на уровне

Таблица 3

**Средний уровень
электромагнитного излучения
в зависимости от этажности
расположения квартир,
 $M \pm m$, В/м**

| Этаж | Уровень электромагнитного излучения |
|------|-------------------------------------|
| 10-й | 103,31±34,40 |
| 11-й | 79,31±19,60 |
| 1-й | 68,47±13,45 |
| 4-й | 68,10±9,94 |
| 5-й | 64,57±7,93 |
| 7-й | 57,67±8,10 |
| 3-й | 47,46±10,71 |
| 8-й | 47,35±9,27 |
| 9-й | 52,53±9,28 |
| 6-й | 44,91±7,42 |

не включенных розеток, достигнув 188 В/м (при ПДУ 25 В/м), на уровне работающих компьютеров, холодильников, телевизоров — превышая ПДУ в 3 раза и более.

4. Средний уровень электромагнитного излучения в зданиях с лифтом достоверно выше, чем без лифтов.

Ключові слова: електромагнітне випромінювання, частоти, житлове приміщення, місто, поверх, електроприлади.

ЛИТЕРАТУРА

- Барышев М. Г., Касьянов Г. И., Джимаков С. С. Влияние низкочастотного электромагнитного поля на биологические системы. *Известия вузов: пищевая технология*. № 3. 2007. С. 44.
- Боталов Н. С., Некрасова Ю. Э., Софонова Е. С., Рязанова Е. А. Гигиеническая оценка влияния электромагнитного излучения на здоровье человека. *Международный студенческий научный вестник*. 2017. № 6. С. 12.
- Васильева Л. К., Горский А. Н. Электротехнические аспекты влияния низкочастотных электромагнитных полей на человека. *Вестник МАНЭБ*. 2000. № 4 (28). С. 31–35.
- Влияние бытовых приборов на здоровье человека / М. Ю. Копылова, М. В. Липикина, Т. В. Никулина и др. *Окружающая природная среда и экологическое образование и воспитание: 6-я Всероссийская научно-практическая конференция*, 17–18 февр. 2005 г.: сб. ст. Пенза: Приволж. Дом знаний, 2006. С. 130–133.
- Гичев Ю. П., Гичев Ю. Ю. Влияние электромагнитных полей на здоровье человека. Новосибирск: Институт региональной патологии и патоморфологии СО РАМН, 1999. С. 6–12.
- Одинаев Ф. И., Одинаев Ш. Ф., Шафиев Ш. И., Шутова С. В. Электромагнитные излучения и здоровье человека. *Вестник ТГУ*. Т. 20, вып. 6. 2015. С. 14.
- Павлова Ю. А. Воздействие акустических и электромагнитных полей на жителей мегаполиса. 2-й Моск. науч. форум: материалы. В 2 кн. Кн. 2. *Московская наука — проблемы и перспективы: 6-я науч.-практ. конф.* Москва: Московский комитет по науке и технологиям, 2005. С. 605–609.
- Паньков И. В. Электромагнитное загрязнение окружающей среды. Современные проблемы технических наук. *Интеллектуальный потенциал Сибири: Новосибирская межвузовская научно-студенческая конференция: сб. тез.*, Новосибирск, 19–20 мая 2004 г. Ч. 2. Новосибирск: ИГАСУ, 2004. С. 73.

9. Рахимбеков М. С. Влияние электромагнитных излучений на здоровье человека. *Гигиена труда и медицинская экология*. № 3 (56). 2017. С. 19.

10. Ромашев Д. К. Электромагнитное поле и его влияние на здоровье человека: реферат. Санкт-Петербург: СПГТУ, 2001. 21 с.

11. Влияние электромагнитных волн сантиметрового диапазона на продукцию фактора некроза опухоли и интерлейкина-3 иммунизи-

рованных мышей / О. Ф. Синотова и др. *Биофизика*. 2002. Т. 47, № 1. С. 78–82.

12. Федчишин А. Влияние электромагнитного излучения на человека. Москва, 2010. С. 10–20.

13. Хорсева Н. И. Экологическое значение естественных электромагнитных полей в период внутриутробного развития человека: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Институт биохимии и физики РАН. Москва, 2004. 20 с.

14. Шарохина А. В. Электромагнитное поле в быту. 1-я Всерос. молодежная науч. конф. «Тинчуринские чтения»: материалы докладов / под общ. ред. д-ра физ.-мат. наук, проф. Ю. Я. Петрушенко. В 2 т. Т. 2. Казань: Казан. гос. энерг. ун-т, 2006. С. 161–163.

Поступила в редакцию 04.11.2019

*Рецензент д-р мед. наук,
проф. В. В. Бабиенко,
дата рецензии 11.11.2019*

УДК 613.5

Н. В. Пац, Д. Н. Качук, Т. В. Чилеко

УРОВЕНЬ ЭЛЕКТРОМАГНИТНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ В РАЗЛИЧНЫХ ЖИЛЫХ ПОМЕЩЕНИЯХ ОБЛАСТНОГО ЦЕНТРА БЕЛАРУСИ

Целью данной работы было провести сравнительную характеристику уровня электромагнитного излучения в различных жилых помещениях областного центра Беларуси (г. Гродно). Для этого поставлены следующие задачи: измерить средний уровень электромагнитного излучения, созданного бытовыми приборами; провести сравнительный анализ электромагнитного излучения в разных районах города.

Исследование проводилось при поквартирном обходе в выходной день с 19.00 до 20.00 в зимний сезон 2018 г. при максимальном пребывании всех жильцов дома в квартире.

Для измерения электромагнитного поля использован измеритель параметров электромагнитного и магнитного полей В-метр-АТ-002.

В квартирах Октябрьского района Гродно средний уровень электромагнитного излучения превысил ПДУ в зоне питания в 2,5 раза, в спальной зоне — в 0,5 раза, в залах — в 2,9 раза, в рабочей зоне кабинетов — в 2,7 раза.

Максимальные значения, указывающие на превышение ПДУ электромагнитного излучения, зафиксированы на уровне включенных розеток, достигнув 188 В/м (при ПДУ 25 В/м), на уровне работающих компьютеров, холодильников, телевизоров, превышая ПДУ в 3 раза и более.

Ключевые слова: электромагнитное излучение, частоты, жилое помещение, город, этаж, электроприборы.

UDC 613.5

N. V. Pats, D. N. Kachuk, T. V. Chyleko

THE LEVEL OF ELECTROMAGNETIC RADIATION IN VARIOUS RESIDENTIAL AREAS OF THE REGIONAL CENTER OF BELARUS

The aim of this work was to carry out a comparative characteristic of the level of electromagnetic radiation in various residential areas of the regional center of Belarus (Grodno). The following objectives are set: to measure the average level of electromagnetic radiation created by household appliances; to assess the level of electromagnetic fields in various rooms of the flat housing of the Oktyabrsky and Leninsky districts of the Grodno city, to conduct a comparative analysis of electromagnetic radiation in different parts of the Grodno city.

The study was carried out at door-to-door rounds on weekends from 19.00 to 20.00 in the winter season of 2018 at the maximum stay of all residents in the apartment.

To measure the electromagnetic field used device: meter parameters of electromagnetic and magnetic fields B-metr-AT-002.

The maximum values indicating the excess of the remote control of electromagnetic radiation are fixed at the level of the included sockets, reaching 188 V/m (at a remote control of 25 V/m), at the level of working computers, refrigerators, televisions, exceeding the remote control by 3 or more times.

Key words: electromagnetic radiation, frequency, living room, city, floor, electrical appliances.

УДК [615+577.21]:616-002.5:615.28

Г. О. Полуденко¹,

П. Б. Антоненко¹, д-р мед. наук, проф.,

В. В. Філюк²,

К. О. Антоненко¹, канд. біол. наук

ПОЄДНАНИЙ ПОЛІМОРФІЗМ ЦИТОХРОМІВ СYP2C9 і СYP2C19 У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ТА ЇХНЄ ЗНАЧЕННЯ ДЛЯ ВМІСТУ РИФАМПІЦИНУ В КРОВІ

¹ Одеський національний медичний університет,

² Одеський обласний центр соціально значущих хвороб

Вступ

Туберкульоз і сьогодні залишається основною причиною смертності серед інфекційних

захворювань в Україні, незважаючи на щорічне зменшення захворюваності, починаючи з 2005 р. Викликають занепокоєння такі складові епідемії тубер-

кульозу, як поширеність ВІЛ-інфекції в країні, зростання випадків хіміорезистентного туберкульозу [1]. Перебіг туберкульозної інфекції в Україні вирізняється зростаючим поширенням штамів *M. tuberculosis* ро-

© Г. О. Полуденко, П. Б. Антоненко, В. В. Філюк, К. О. Антоненко, 2019

дини *Beijing*, які зумовлюються несприятливими наслідками лікування [2].

Важливе значення для покращання ефективності лікування туберкульозу має врахування генетичного профілю хворих. Так, раніше було показано, що наявність мутантних алелів генів біотрансформації ліків *CYP2C9* у хворих на туберкульоз легень асоціювалася з більш високим рівнем рифампіцину і кращими наслідками протитуберкульозної терапії [3]. Відомо, що існують три основних представники субродни *CYP2C*: *CYP2C8*, *CYP2C9*, *CYP2C18* і *CYP2C19* [4]. Для кожного з наведених цитохромів існують сполуки-субстрати. Попередньо було досліджено особливості поліморфізму генів *CYP2C9* і *CYP2C19* у хворих на туберкульоз легень [5]. Зважаючи на певну спорідненість даних ферментів, можливі деякі особливості поєднання поліморфізму вказаних ферментів у хворих на туберкульоз, що, у свою чергу, може впливати на рівень протитуберкульозних препаратів у крові.

Метою даної роботи було дослідження особливостей поєданого поліморфізму генотипів *CYP2C9* і *CYP2C19* у хворих на туберкульоз та його вплив на концентрацію найбільш ефективного протитуберкульозного антибіотика рифампіцину в крові.

Матеріали та методи дослідження

Зразки ДНК було отримано від донорів, які здавали кров на Одеській обласній станції переливання крові (n=111) і хворих на вперше діагностований туберкульоз легень, які перебували на лікуванні в Одеському обласному протитуберкульозному диспансері (n=42), за допо-

могою набору ДНК-сорб-В («АмпліСенс», РФ). Поліморфізм генотипу *CYP450 2C19* визначали за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з використанням відповідних специфічних праймерів і ферментів (рестриктаз) *SmaI* і *BamHI* [6]. Характеристику генотипу *CYP450 2C9* також досліджували за допомогою ПЛР і двох пар відповідних специфічних праймерів [7]. Відповідно до наказу МОЗ України № 620, усі хворі на туберкульоз легень у складі стандартної хіміотерапії отримували рифампіцин з розрахунку 8–12 мг/кг маси тіла на добу [8]. Через 2, 4, 6 і 24 год після прийому протитуберкульозних препаратів (у тому числі рифампіцину) у хворих на туберкульоз легень проводили взяття венозної крові. Вміст рифампіцину визначали за В. Т. Чубаряном [9] з модифікацією [10] з використанням спектрофотометра СФ-46. Обрахунок статистичних даних проводили з використанням програми “Primer Biostatistica” і Microsoft Excel.

Результати дослідження та їх обговорення

Відповідно до генотипу *CYP2C9*, зі 111 здорових донорів (контрольна група) 76,6 % індивідів були носіями гомозиготного дикого типу гена

*CYP2C9*1/*1* (табл. 1). Решта хворих — 19,8 і 3,6 % відповідно — були носіями гетерозиготного генотипу (*CYP2C9*1/*2* або *CYP2C9*1/*3*) і гомозиготного мутантного типу гена (*CYP2C9*2/*3* або *CYP2C9*3/*3*). У подальшому для зручності, згідно з генотипом *CYP2C9*, виділено хворих, які були немутуваними гомозиготами (**1/*1*) (швидкі метаболізатори, *RM*), хворих, які були гетерозиготами (**1/*2*, **1/*3*) (помірні метаболізатори, *IM*), і хворих, які були мутованими гомозиготами (**2/*3*, **3/*3*) (повільні метаболізатори, *SM*). Відповідно до генотипу *CYP2C19*, зі 111 здорових донорів (контрольна група) 80,4 % індивідів були носіями гомозиготного дикого типу гена *CYP2C19*1/*1* (швидкі метаболізатори, *RM*) (див. табл. 1). Решта хворих — 19,68 % — були носіями гетерозиготного генотипу (*CYP2C19*1/*2*) (помірні метаболізатори, *IM*).

Відповідно до генотипу *CYP2C9*, із 42 хворих на туберкульоз 64,3 % були носіями гомозиготного дикого типу гена *CYP2C9*1/*1* (швидкі метаболізатори, *RM*) (табл. 2). Решта хворих — 28,6 і 7,1 % відповідно — були носіями гетерозиготного гена *CYP2C9*1/*2* і **1/*3* (помірні метаболізатори, *IM*) і гомозиготного варіантного ти-

Таблиця 1

Поліморфізм генотипу *CYP2C19* і *CYP2C9* серед здорових донорів

| Генотип | абс. (%) |
|-----------------------------|-----------|
| <i>CYP2C9</i> , n=111 | |
| <i>*1/*1</i> | 85 (76,6) |
| <i>*1/*2</i> , <i>*1/*3</i> | 22 (19,8) |
| <i>*2/*3</i> , <i>*3/*3</i> | 4 (3,6) |
| <i>CYP2C19</i> , n=111 | |
| <i>*1/*1</i> | 90 (80,4) |
| <i>*1/*2</i> | 21 (19,6) |
| <i>*2/*2</i> | 0 (0) |

Таблиця 2

Поліморфізм генотипу *CYP2C19* і *CYP2C9* серед хворих на туберкульоз

| Генотип | абс. (%) |
|-----------------------------|-----------|
| <i>CYP2C9</i> , n=42 | |
| <i>*1/*1</i> | 27 (64,3) |
| <i>*1/*2</i> , <i>*1/*3</i> | 12 (28,6) |
| <i>*2/*3</i> , <i>*3/*3</i> | 3 (7,1) |
| <i>CYP2C19</i> , n=42 | |
| <i>*1/*1</i> | 31 (73,8) |
| <i>*1/*2</i> | 11 (26,2) |
| <i>*2/*2</i> | — |

Комбінований поліморфізм гомологів *CYP2C9* і *CYP2C19* у здорових людей (контроль) і хворих на туберкульоз

пу гена (*CYP2C9**2/*3 і *3/*3) (повільні метаболізатори, *SM*). Згідно з дослідженням генотипом *CYP2C19*, з-поміж 42 хворих на туберкульоз 73,8 % були носіями гомозиготного дикого типу гена *CYP2C19**1/*1 (швидкі метаболізатори, *RM*) (див. табл. 2). Решта хворих — 26,2 % — були носіями гетерозиготного гена *CYP2C19**1/*2 (помірні метаболізатори, *IM*).

Більшість здорових донорів — 63,1 % — не мали жодного варіантного алеля в генах *CYP2C9* і *2C19* (*RM + RM*), а серед хворих на туберкульоз таких носіїв було в 1,7 разу менше (38,1 %; $p=0,009$; $\chi^2=6,736$) (табл. 3). Водночас більша частина хворих на туберкульоз мали один варіантний алель у генах *CYP2C9* і *2C19* (*RM+IM*; *IM + RM*) — 54,8 %, що перевищувало аналогічний показник у здорових донорів майже удвічі (27,9 %; $p=0,003$; $\chi^2=8,687$). Близько 7–9 % мали два варіативні алелі *CYP2C9* і *2C19* (*SM + RM*; *IM + IM*).

Протягом доби після введення вміст рифампіцину в крові був дещо вищим у хворих на туберкульоз із наявністю двох варіантних алелів (*SM + RM*), ніж у носіїв інших генотипів (табл. 4). Однак лише через добу ця різниця стала вірогідною — рівень рифампіцину при генотипі (*SM + RM*) був на 46,2 % вищим, ніж при генотипі *RM + IM*, *IM + RM* ($p=0,005$; $CI=$

| Генотип <i>CYP2C9</i> | Генотип <i>CYP2C19</i> | Контроль, n=111 | Хворі на туберкульоз, n=42 |
|-----------------------------------|---------------------------------|-----------------|--|
| *1/*1 (<i>RM</i>) | *1/*1 (<i>RM</i>) | 63,1 (70) | 38,1 (16) $p=0,009$; $\chi^2=6,736$ |
| <i>RM + IM</i> ; <i>IM + RM</i> | <i>RM + IM</i> ; <i>IM + RM</i> | 27,9 (31) | 54,8 (23) $p=0,003$; $\chi^2=8,687$ |
| *1/*1 (<i>RM</i>) | *1/*2, *1/*3 (<i>IM</i>) | 13,5 (15) | 26,2 (11) |
| *1/*2, *1/*3 (<i>IM</i>) | *1/*1 (<i>RM</i>) | 14,4 (16) | 28,6 (12) |
| <i>SM + RM</i> ; <i>IM + IM</i> | <i>SM + RM</i> ; <i>IM + IM</i> | 9,0 (10) | 7,1 (3) |
| *1/*2, *1/*3 (<i>IM</i>) | *1/*2 (<i>IM</i>) | 5,4 (6) | — |
| *2/*2, *2/*3, *3/*3 (<i>SM</i>) | *1/*1 (<i>RM</i>) | 4,6 (4) | 7,1 (3) |

$=-5,10 \dots -1,00$), і на 22,3 % вищим, ніж при генотипі *RM + RM* ($p=0,062$; $CI=-3,51 \dots -0,01$). Дещо несподіваним був нижчий рівень вмісту рифампіцину через 24 год у крові хворих на туберкульоз із генотипом *RM + IM*, *IM + RM*, ніж у носіїв з генотипом *RM + RM* без жодного варіантного алеля ($-19,5$ %; $p=0,012$; $CI=0,3 \dots 2,28$), оскільки наявність варіативних алелів має знижувати ферментативну активність, уповільнювати метаболізм ліків і сприяти зростанню концентрації препаратів у крові. Протиріччя отриманих результатів також, можливо, пов'язані з іншими фармакогенетичними і фармакокінетичними факторами, що асоціюються з генотипом *CYP2C9* і *2C9*. Це

може бути вміст ізоніазиду, оскільки відомо, що ця сполука є можливим інгібітором мікросомальних ферментів родини цитохромів, включаючи і *CYP2C9* і *2C9* [3]. Тому швидкість біотрансформації ізоніазиду (головним чином шляхом ацетилювання) може визначати активність цитохромів, які метаболізують, у тому числі, і рифампіцин. Гальмівною дією ізоніазиду на ферменти родини цитохромів можна пояснити досягнення максимальної концентрації рифампіцину в крові лише до 4-ї години, хоча пік має відзначатися через 2–2,5 год.

У всіх групах хворих на туберкульоз, крім носіїв генотипу *SM + RM*, середній вміст рифам-

Таблиця 4

Концентрація рифампіцину у хворих на туберкульоз залежно від комбінації генотипів *CYP2C9* і *CYP2C19*, год

| Генотип <i>CYP2C9</i> | Генотип <i>CYP2C19</i> | N | Концентрація рифампіцину в крові через | | | | |
|-----------------------|------------------------|----|--|------------|------------|---|--------------|
| | | | 2 год | 4 год | 6 год | 24 год | у середньому |
| <i>RM</i> | <i>RM</i> | 16 | 11,68±0,68 | 17,19±0,85 | 10,85±0,45 | 7,89±0,26 | 11,70±0,55 |
| <i>RM+IM, IM+RM</i> | <i>RM+IM, IM+RM</i> | 23 | 11,74±0,47 | 15,44±0,78 | 10,50±0,39 | 6,60±0,30 $p_1=0,012$ | 11,06±0,43 |
| <i>SM</i> | <i>RM</i> | 3 | 12,17±2,03 | 17,79±3,16 | 12,50±1,13 | 9,65±1,69 $p_1=0,062$ $p_2=0,005$ | 13,73±2,23 |

піцину протягом доби після прийому препарату був нижчим, ніж терапевтична концентрація (> 8 мкг/мл).

Було обраховано відсоток хворих з різним генотипом *CYP2C19* і *2C9*, концентрація рифампіцину у яких була нижчою від мінімальної терапевтичної концентрації 8 мкг/мл (рис. 1). Через 24 год після прийому рифампіцину найменша кількість випадків субефективної концентрації — 33,3 % — спостерігалась у хворих з генотипом *SM + RM* проти 43,8 % у носіїв генотипу *RM + RM* і 78,3 % у хворих з комбінацією *RM + IM*; *IM + RM*. Різниця між останніми двома групами була близькою до статистичної вірогідності ($p=0,061$; $\chi^2=3,499$). Наведені дані є співзвучними з показниками, наведеними у табл. 4.

У подальших дослідженнях ми плануємо дослідити вплив концентрації рифампіцину шляхом вивчення медичних карт хворих на туберкульоз і зіставлення їх з результатами поєднаного генотипування *CYP2C9* і *2C19*.

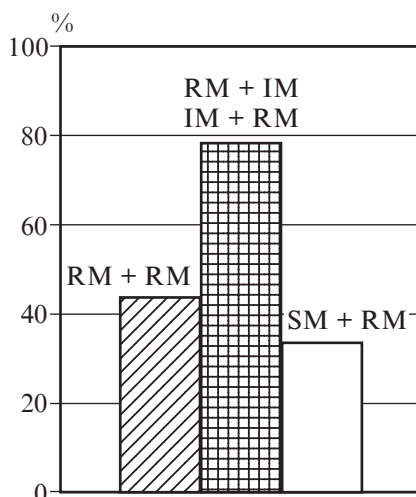


Рис. 1. Кількість хворих на туберкульоз, що не досягла рекомендованої концентрації рифампіцину в крові через 24 год після прийому препарату, залежно від комбінації генотипів *CYP2C9* і *CYP2C19*

Висновки

1. Серед хворих на туберкульоз майже удвічі частіше траплялися носії генотипу *CYP2C9* і *2C19* (*RM + IM*; *IM + RM*), ніж у контрольній групі (54,8 % проти 27,9 %; $p=0,003$; $\chi^2=8,687$).

2. Найвищий рівень рифампіцину в крові через добу після введення і найменшу кількість випадків субефективної концентрації рифампіцину спостерігалась у носіїв генотипу *CYP2C9* і *2C19* (*SM + RM*).

Ключові слова: *CYP2C9*, туберкульоз, рифампіцин, поліморфізм.

ЛІТЕРАТУРА

1. Мацегора Н. А., Бабуріна О. А. Чи подолаємо ми туберкульоз? *Вісник морської медицини*. 2016. № 4. С. 3–7.

2. Сучасний стан медикаментозної резистентності збудника туберкульозу та можливості її генотипічного визначення / П. Б. Антоненко, В. Й. Кресюн, В. В. Філюк и др. *Світ медицини та біології*. 2014. № 3 (45). С. 8–13.

3. Антоненко П. Б. Вплив поліморфізму процесів біотрансформації ліків на ефективність протитуберкульозної хіміотерапії у людини: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: спец. 14.01.28 «Клінічна фармакологія». Одеса, 2015. 38 с.

4. Фармакокинетические взаимодействия лекарственных веществ, метаболизируемых изоферментом цитохрома P450 *CYP2C9* / О. Г. Грибакина, Г. Б. Кольванов, А. А. Литвин, А. О. Виглинская и др. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2016. № 1. С. 21–32.

5. Антоненко П. Б., Кресюн В. Й. Особливості поліморфізму гена цитохрому-450 *2C19* серед хворих на туберкульоз. *Вісник наукових досліджень*. 2013. № 2. С. 32–35.

6. Goldstein J. A., Blaisdell J. Genetic tests which identify the principal defects in *CYP2C19* responsible for the polymorphism in mephenytoin metabolism. *Methods Enzymol.* 1996. Vol. 272. P. 210–218.

7. The role of the *CYP2C9*-Leu359 allelic variant in the tolbutamide polymorphism / Т. Н. Sullivan-Klose, В. I. Ghanayem, D. A. Bell et al. *Pharmacogenetics*. 1996. Vol. 6, N 4. P. 341–349.

8. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізо-

ваної) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги дорослим. Туберкульоз: Наказ МОЗ України № 620 від 04.09.2014 р. Міністерство охорони здоров'я України: офіційний веб-сайт. URL: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20140904_0620.html

9. Чубарян В. Т. Клинико-фармакологический подход к индивидуальному дозированию изониазида и рифампицина у больных туберкулезом легких: автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук: спец. 14.00.42 «Клиническая фармакология». Ростов-на-Дону (РФ), 1994. 20 с.

10. Пат. 88002 Україна, МПК (2014.01) A61K31/00, C12Q, 1/68 (2006.01), C12R 1/32 (2006/01) Спосіб визначення вмісту препарату рифампіцину у сироватці крові під час хіміотерапії туберкульозу / Антоненко П. Б., Кресюн В. Й., Годован В. В., Антоненко К. О., Анісімов В. Ю., Щербаков С. В.; заявник і патентовласник Одес. нац. мед. ун-т. № u201311707; заявл. 04.10.2013; опубл. 25.02.2014, Бюл. № 4/2014. 4 с.

Надійшла до редакції 05.12.2019

Рецензент д-р мед. наук,
проф. Ю. І. Бажора,
дата рецензії 12.12.2019

ПОЄДНАНИЙ ПОЛІМОРФІЗМ ЦИТОХРОМІВ CYP2C9 І CYP2C19 У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ТА ЇХНЄ ЗНАЧЕННЯ ДЛЯ ВМІСТУ РИФАМПІЦИНУ В КРОВІ

Попередньо було досліджено особливості поліморфізму генів *CYP2C9* і *CYP2C19* у хворих на туберкульоз легень. Мета даної роботи — дослідження особливостей поєданого поліморфізму генотипів *CYP2C9* і *CYP2C19* у хворих на туберкульоз та його вплив на концентрацію рифампіцину в крові.

Серед хворих на туберкульоз майже удвічі частіше виявлялися носії генотипу *CYP2C9* і *2C19* («швидкі метаболізатори» + «помірні метаболізатори»; «помірні метаболізатори»), ніж у контрольній групі (54,8 % проти 27,9 %; $p=0,003$; $\chi^2=8,687$). Найвищий рівень рифампіцину в крові через добу після введення і найменша кількість випадків субефективної концентрації рифампіцину спостерігалися у носіїв генотипу *CYP2C9* і *2C19* («повільні метаболізатори» + «швидкі метаболізатори»). У подальшому плануємо дослідити вплив поєданого поліморфізму *CYP2C9* і *2C19* на ефективність і безпечність протитуберкульозної терапії.

Ключові слова: CYP2C, туберкульоз, рифампіцин, поліморфізм.

COMBINED POLYMORPHISM OF CYP2C9 AND CYP2C19 IN TUBERCULOSIS PATIENTS AND ITS IMPACT ON SERUM RIFAMPICIN LEVEL

In past the polymorphism of *CYP2C9* and *CYP2C19* genes in the patients with pulmonary tuberculosis (TB) have been studied. The aim of present research was an investigation of combined polymorphism of *CYP2C9* and *CYP2C19* genes in TB-patients and its influence on rifampicin level in blood.

A genotype of *CYP450 2C9* and *2C9* was detected with the help of polymerase chain reaction (PCR) according to J. A. Goldstein, J. Blaisdell, 2004 and T. H. Sullivan-Klose et al., correspondently. The level of rifampicin has been measured according to V. T. Chubaryan 2, 4, 6 and 24 hours after ingestion.

Among TB-patients the individuals with following *CYP2C9* and *2C19* genotype (“rapid metabolizers” + “moderate metabolizers”; “slow metabolizers”) were 2 times more common, than in control group (54.8% versus 27.9%; $p=0,003$; $\chi^2=8,687$). The highest serum rifampicin level 24 hours after ingestion as well as the lowest number of sub-effective rifampicin level in blood has been observed in the individuals with following *CYP2C9* and *2C19* genotype (“slow metabolizers”+“rapid metabolizers”). In the next papers we are going to study an influence of combined *CYP2C9* and *2C19* genes polymorphism on effectiveness and safety of anti-tuberculosis therapy.

Key words: CYP2C, tuberculosis, rifampicin, polymorphism.

УДК 616.813-005:155.194.8

Т. В. Трегуб, канд. мед. наук, доц.,
Г. Г. Відавська, канд. мед. наук, доц.,
Ю. І. Ржевська**ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З КОМОРБІДНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ — ГОСТРИМ ПОРУШЕННЯМ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ ЗА ІШЕМІЧНИМ ТИПОМ І ХРОНІЧНОЮ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНОЮ АНЕМІЄЮ**

Одеський національний медичний університет

Уже кілька десятиліть поспіль проблема кардіоваскулярної патології, а також судинних катастроф (інсультів, інфарктів) залишається лідируючою й актуальною. Особливе місце серед них посідає гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК). Ця патологія має важливе медичне (захворюваність, смертність) та соціальне (високий рівень інвалідизації) значення. У клініці внутрішніх хвороб часто трапляється виникнення ГПМК за ішемічним ти-

пом на тлі хронічної залізодефіцитної анемії (ЗДА). На фоні цих захворювань спостерігаються загальні симптоми, такі як підвищена втомлюваність, слабкість, головний біль [3]. Симптоматика проявляється при середньому ступені ЗДА, тому що легкий ступінь частіше можливо діагностувати тільки лабораторно [1; 4]. Це може призводити до маскування клінічної картини ГПМК, ускладнювати клінічний перебіг, посилювати гіпоксію тканин при ко-

морбіності цих захворювань і подовжувати реабілітацію хворих. Препаратів заліза існує кілька варіантів — два-три валентні, пероральні, ін'єкційні форми [3–5].

Також деякі форми заліза мають багато побічних ефектів, чим погіршують загальний стан хворих [4]. При ГПМК у хворих часто порушений акт ковтання, що обмежує застосування форм заліза. Тому корекція супровідної ЗДА при ГПМК за ішемічним типом, розробка оптимізації лікування даної категорії хворих ма-

ють велике медико-соціальне значення.

Метою нашої роботи була оптимізація тактики ведення хворих з коморбідною патологією — гострим порушенням мозкового кровообігу за ішемічним типом і хронічною залізодефіцитною анемією.

Матеріали та методи дослідження

На базі неврологічного відділення МКЛ № 1 м. Одеси обстежено 28 хворих у віці 50–80 років (із них 18 жінок і 10 чоловіків) з коморбідним ГПМК за ішемічним типом у басейні середньої лівої/правої мозкової артерії у вигляді геміпарезу в найгострішій та гострій стадіях і ЗДА легкого-середнього ступеня. Під час госпіталізації усі хворі пройшли загальноклінічне, неврологічне обстеження з визначенням тяжкості інсульту за шкалою NIHSS, лабораторні дослідження (а також визначення сироваткового заліза, трансферину, феритину), інструментальну діагностику (ультразвукове дослідження, комп'ютерна томографія нирок). Контроль вищеперерахованих методів дослідження здійснювався також і на амбулаторному етапі лікування.

Усі хворі були поділені на дві групи. Перша група (n=13) — хворі з ГПМК за ішемічним типом (7,5 бали за шкалою NIHSS) і ЗДА легкого-середнього ступеня, які одержували терапію відповідно до останніх протоколів (№ 602 від 2012 р. та № 709 від 2015 р.) [1; 2]. Друга група (n=15) — хворі з тяжкістю інсульту 7,47 бала за шкалою NIHSS, яким до основної терапії було додано препарат тривалентного заліза (суфер) 5,0 мл внутрішньовенно краплинно протягом 14 діб. Отримані результати піддавалися статистичній обробці методом

Стьюдента з обчисленням середнього арифметичного (M), середнього квадратичного відхилення (σ), критеріїв достовірності відмінності середніх величин (t). Відмінності вважалися достовірними, якщо $p < 0,05$, що відповідає 95 % та більшій імовірності безпомилкового прогнозу. Математичну обробку результатів дослідження здійснювали після створення бази даних у системі Microsoft за допомогою пакета програм, інтегрованих у систему Microsoft Office з використанням t-критерію Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення

У першій групі під час надходження ступінь тяжкості інсульту становив 7,5 бали за шкалою NIHSS, через 2 тиж. цей показник дорівнював 5 балів. У другій групі під час надходження ступінь тяжкості інсульту сягав 7,47 бала за шкалою NIHSS, через 2 тиж. — 4 бали. На фоні проведеної терапії у хворих першої групи терміни відновлення неврологічного дефіциту становили (14,0±0,5) дня, у другій групі ці показники відновилися до (12,0±0,5) дня (табл. 1). Також у другій групі відзначалося зменшення таких клінічних симптомів захворювання, як головний біль, слабкість, підвищена втомлюваність. Гемодинамічні показники — артеріальний тиск (АТ), частота серцевих скорочень (ЧСС) через 7 діб у першій групі покращува-

ту становив 7,5 бали за шкалою NIHSS, через 2 тиж. цей показник дорівнював 5 балів. У другій групі під час надходження ступінь тяжкості інсульту сягав 7,47 бала за шкалою NIHSS, через 2 тиж. — 4 бали. На фоні проведеної терапії у хворих першої групи терміни відновлення неврологічного дефіциту становили (14,0±0,5) дня, у другій групі ці показники відновилися до (12,0±0,5) дня (табл. 1). Також у другій групі відзначалося зменшення таких клінічних симптомів захворювання, як головний біль, слабкість, підвищена втомлюваність. Гемодинамічні показники — артеріальний тиск (АТ), частота серцевих скорочень (ЧСС) через 7 діб у першій групі покращува-

Таблиця 1

Динаміка клініко-лабораторних показників хворих на гостре порушення мозкового кровообігу та хронічну залізодефіцитну анемію

| Показник | Перша група | Друга група |
|--|------------------------------|--|
| Ступінь тяжкості інсульту за шкалою NIHSS, у балах: | | |
| — на початку терапії | 7,5 | 7,47 |
| — через 14 діб | 5** | 4** |
| Відновлення неврологічного дефіциту, діб | 14±1 | 12±1 |
| Покращання гемодинамічних показників (АТ, ЧСС), % хворих: | | |
| — через 7 діб | 46,2 | 60 |
| — через 14 діб | 69,2 | 86,7* |
| Рівень гемоглобіну, г/л: | | |
| — на початку терапії | 82,7±3,2 | 81,8±3,3 |
| — через 14 діб | 85,2±2,7 | 115,8±2,4*, ** |
| Рівень трансферину (референтне значення норми 2,0–3,6), г/л: | | |
| — на початку терапії | 7,5±0,3 | 7,4±0,3 |
| — через 14 діб | 7,3±0,2 | 3,7±0,3*, ** |
| Рівень феритину (референтне значення норми у жінок 13–150, у чоловіків 30–400), нг/мл: | | |
| — на початку терапії | Ж — 15,5±0,3 Ч — 22,0±0,3 | Ж — 15,3±0,3 Ч — 22,5±0,3 |
| — через 14 діб | Ж — 17,0±0,3 Ч — 27,0±0,3 | Ж — 135,5±0,3*, ** Ч — 164,7±0,3*, ** |
| Госпіталізація, діб | 15,0±1,2 | 13,0±1,0 |

Примітка. * — $p < 0,05$ порівняно з контролем; ** — $p < 0,05$ порівняно з показниками до лікування.

щилися у 46,2 % хворих, до 14-ї доби поліпшення гемодинаміки у цій групі зафіксовано у 69,2 % хворих. У другій групі ці показники були відповідно у 60 та 86,7 % хворих.

На початку лікування рівень гемоглобіну становив: у першій групі (82,7±3,2) г/л, у другій групі (81,8±3,3) г/л. Рівень трансферину (референтні значення норми 2,0–3,6 г/л) дорівнював у першій групі (7,5±0,3) г/л, у другій групі — (7,4±0,3) г/л. Рівень феритину (референтні значення норми у жінок 13–150 нг/мл та 30–400 нг/мл — у чоловіків) на початку терапії становив: у першій групі у жінок (15,5±0,3) нг/мл, у чоловіків — (22,0±0,3) нг/мл; у другій групі ці показники дорівнювали у жінок (15,3±0,3) нг/мл, у чоловіків — (22,5±0,3) нг/мл відповідно. Через 2 тиж. терапії лабораторні показники були такими. Рівень гемоглобіну у першій групі (85,2±2,7) г/л, у другій групі (115,8±2,4) г/л. Рівень трансферину у першій групі (7,3±0,2) г/л, у другій групі — (3,7±0,3) г/л. Рівень феритину становив: у першій групі у жінок (17,0±

±0,3) нг/мл, у чоловіків — (27,0±0,3) нг/мл, у другій групі ці показники відповідно дорівнювали (135,0±0,3) та (164,7±0,3) нг/мл. Терміни госпіталізації становили: у першій групі — (15±1) день, у другій групі — (13±1) день (див. табл. 1). Серед хворих другої групи наприкінці 2-го тижня відмічено значне покращання загального самопочуття, регрес слабкості та втомлюваності, підвищення настрою й апетиту. Небажаних ефектів, які могли б потребувати скасування препарату або зміни дози заліза у другій групі під час лікування не було відмічено.

Висновки

Таким чином, додавання препаратів тривалентного заліза до терапії хворих із коморбідною патологією — гострим порушенням мозкового кровообігу за ішемічним типом на фоні хронічної залізодефіцитної анемії легкого-середнього ступеня приводить до більш раннього відновлення неврологічного статусу, гемодинамічних показників. Як результат, скорочуються терміни госпіталізації та поліпшується прогноз.

Ключові слова: гостре порушення мозкового кровообігу, ішемія, залізодефіцитна анемія, препарат заліза.

ЛІТЕРАТУРА

1. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Залізодефіцитна анемія. № 709 від 02.11.2015 р.
 2. Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при ішемічному інсульті № 602 від 03.08.2012 р.
 3. Никитин О. Д. Эффективность и безопасность применения препарата Суфер в коррекции анемии у пациентов с хронической почечной недостаточностью. *Лікарю-практику*. 2015. № 1 (105)–I/II.
 4. Intravenous versus oral iron supplementation for the treatment of anemia in CKD: systematic review and meta-analysis / B. Rozen-Zvi, A. Gafter-Gvili, M. Paul et al. *Am. J. Kidney Dis.* 2008. Vol. 52 (5). P. 897–906.
 5. KDIGO Anemia Work Group KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Inter.* 2012. Suppl. 2. P. 279–335.
- Надійшла до редакції 23.12.2019
Рецензент чл.-кор. НАМН України,
д-р мед. наук, проф. В. Й. Кресюн,
дата рецензії 24.12.2019

УДК 616.813-005:155.194.8

Т. В. Трегуб, Г. Г. Відавська, Ю. І. Ржевська

ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З КОМОРБІДНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ — ГОСТРИМ ПОРУШЕННЯМ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ ЗА ІШЕМІЧНИМ ТИПОМ І ХРОНІЧНОЮ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНОЮ АНЕМІЄЮ

Проведено аналіз ефективності лікування хворих на гостре порушення мозкового кровообігу за ішемічним типом на фоні хронічної залізодефіцитної анемії легкого-середнього ступеня препаратом тривалентного заліза. Лікування привело у цих пацієнтів до поліпшення клінічних і лабораторних показників. Під час другого тижня фармакотерапії спостерігалось достовірне зростання вмісту гемоглобіну, феритину та зниження трансферину в плазмі крові, а також покращання неврологічного стану — зменшення неврологічного дефіциту, поліпшення гемодинамічних показників, самопочуття. Також у групі, яка отримувала препарат заліза, відзначалося зменшення таких клінічних симптомів захворювання, як головний біль, підвищена втомлюваність, слабкість. Небажаних ефектів, які могли б потребувати скасування препарату або зміни початкової дози заліза, у другій групі під час лікування не відмічено. Результатом поєднаної терапії коморбідної патології було скорочення термінів госпіталізації та поліпшення прогнозу.

Ключові слова: гостре порушення мозкового кровообігу, ішемія, залізодефіцитна анемія, препарат заліза.

UDC 616.813-005:155.194.8

T. V. Tregub, H. G. Vidavska, Yu. I. Rzhavska

TREATMENT OF THE PATIENTS WITH COMORBID PATHOLOGY — ACUTE CEREBRAL ISCHEMIC DISORDER AND CHRONIC IRON-DEFICIENT ANEMIA

Analysis of the effectiveness of treatment of patients with acute cerebral disorders by ischemic type with chronic iron-deficient anemia of mild-to-moderate degrees by ferric-containing agent (III). Present treatment has promoted an improvement of both the laboratory and clinical indexes of the patients. By the second week of the treatment one could see a significant increasing of transferrin and ferritin concentration in the blood, and the improvement of the neurological condition — reduction of neurological deficit, improvement of hemodynamic parameters. Subsiding of such pathological symptoms as headache, anorexia, fatigue has been observed. There were no serious adverse effects that could lead to adjustment of the initial dose or drugs' withdrawal. The result of complex therapy of co-existing diseases was shortening of hospitalization period and outcome improvement.

Key words: acute disorder of the cerebral blood flow, ischemia, iron deficient anemia, iron-containing agents.

СТАТИНИ. ПЕРЕВАГА ТА НЕОБХІДНІСТЬ

Одеський національний медичний університет

Вступ

Сьогодні набули актуальності проблеми фармакотерапії статинами коморбідних хворих у практиці лікарів різних спеціальностей, адже причини недотримання пацієнтами рекомендацій лікарів щодо їхнього прийому залишаються мало вивченими. Потребують подальшого опрацювання питання застосування статинів як складової комплексного лікування пацієнтів із захворюваннями атеросклеротичного генезу.

Мета роботи — розгляд проблеми належного та регулярно прийому статинів пацієнтами із захворюваннями атеросклеротичного генезу.

Матеріали та методи дослідження

У 1976 р. в Японії видатний мікробіолог Акіра Ендо виявив продукт гриба *Penicillium citrinum*, який мав здатність пригнічувати активність 3-гідрокси-3-метилглутарил коензим А-редуктази (ГМГ-КоА-редуктаза). Ця перша молекула статину дістала назву компактин [1]. Згодом дослідники з лабораторії Merck виявили ще один інгібітор ГМГ-КоА-редуктази, вилучений з *Aspergillus terreus*, який спочатку мав назву мевінолін, а пізніше став відомий як ловастатин. Ця молекула є першим в історії статином, який було схвалено FDA. З того часу синтез ліків з того ж сімейства на-

був неабияких оборотів, що привело до революції в лікуванні серцево-судинних захворювань [2].

Сучасний механізм дії статинів такий. Статини блокують активність ферменту ГМГ-КоА-редуктази, який перетворює ацетил коензим А в мевалонат, тобто переривають першу ланку ланцюжка синтезу холестерину: ацетил коензим А > мевалонат > 5 пірофосфомевалонат > ізопентилпірофосфат > 3,3 диметилпірофосфат > геранілпірофосфат > фарнезилпірофосфат > сквален > ланостерол > холестерин. Більше того, біосинтетичний шлях холестерину також бере участь у синтезі доліхолів, виробленні убіхінону (коензим Q10) та процесі пренілювання, важливій посттранскрипційній модифікації білка. Слід зауважити, що доліхоли необхідні для синтезу глікопротеїну [3], а убіхінон відіграє важливу роль у виробленні енергії м'язовими клітинами [4]. Тим же часом як найочікуванішим терапевтичним ефектом статинів є зниження рівня холестерину та ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), зменшення продукції інших вищеперерахованих продуктів шляху мевалонату, що може пояснити виникнення інших ефектів від статинотерапії, як корисних, так і шкідливих. Саме ці явища перелічені в побічних ефектах різних груп статинів [5]. Навіщо ж приймати статини, адже при відміні

цих препаратів прояви атеросклерозу різних локалізацій одразу не викликають клінічних симптомів і не впливають на якість життя пацієнта? Якщо ж пацієнт прогає прийом антигіпертензивної таблетки, при гіпертонічній хворобі підвищується артеріальний тиск, виникає кілька симптомокомплексів, що стимулює пацієнта все ж таки не пропускати прийом препарату. Пропуск нітратів пролонгованої дії при ішемічній хворобі серця (ІХС) незабаром спричинить зниження толерантності до фізичних навантажень, посиляться або відновиться біль у ділянці серця. Тож регулярність прийому цього препарату очевидна для пацієнта.

Розглянемо питання, які потрібно роз'яснити пацієнту, аби довести йому важливість прийому таблетки статину.

1. Гіполіпідемічний ефект

На початку ХХ ст. в коронарних артеріях пацієнтів, які померли від стенокардії, були знайдені бляшки холестерину [6]. Тому в 1948 р. у Фрамінгемі було почато масштабне когортне дослідження, спрямоване на виявлення факторів ризику розвитку ІХС. Воно показало, що підвищення рівня ЛПНЩ є одним з найбільш значущих факторів ризику розвитку даної патології. До виникнення ери статинів проводилися клінічні випробування, які показують, що різні способи зниження рівня холестерину, такі як дієти або ліки, що змен-

шують вміст холестерину, можуть знизити частоту інфаркту міокарда і коронарної смерті. Більш того, величина цієї корекції була пропорційна ступеню зниження рівня холестерину. Статини були більш ефективними в зменшенні рівнів ЛПНЩ, ніж раніше доступні методи, і ці позитивні ефекти підтверджені в дослідженнях, які оцінюють первинну і вторинну профілактику серцево-судинних захворювань. За оцінками дослідників, кожний мілімоль на літр зниження ЛПНЩ зменшує за рік на 22 % частоту великих судинних подій, на 10 % смертність від усіх інших причин. Наприклад, 40 мг аторвастатину можуть знижувати рівні ЛПНЩ більш ніж на 50 % (наприклад, від > 4 до 2 ммоль/л). Таким чином, зниження рівня холестерину ЛПНЩ на 2 ммоль/л протягом 5 років у 10 000 пацієнтів зменшить частоту основних судинних подій на 10 % при вторинній профілактиці (у пацієнтів з високим ризиком повторного інсульту або серцевого нападу) і на 5 % при первинній профілактиці (пацієнти з більш низьким ризиком). Статини забезпечують захист серцево-судинної системи не тільки за рахунок зниження рівня холестерину, а і через вплив на окиснення ЛПНЩ, сприяючи стабілізації атеромної бляшки, інгібуючи дисфункцію ендотелію та проліферацію гладких м'язів судин, зменшують активність тромбоцитів [7].

2. Плейотропні ефекти

Атеросклероз — це складний патогенетичний процес, у якому ендотеліальна дисфункція, запалення й утворення бляшок відіграють важливу роль. Як згадувалося раніше, на додаток до зниження рівня холестерину статини пригнічують

інші низхідні продукти шляху мевалонату, викликаючи так звані плейотропні ефекти. За допомогою цих плейотропних ефектів статини модулюють практично всі відомі механізми атеросклерозу і показують корисну дію за межами серцево-судинної системи.

Поліпшення ендотеліальної функції

Ендотеліальна дисфункція є одним з перших етапів патогенезу атеросклерозу і може бути викликана відомими факторами ризику серцево-судинних захворювань. Наприклад, артеріальна гіпертензія, куріння і високий рівень цукру в крові можуть порушувати нормальну вазодилатацію, яка опосередкована оксидом азоту (NO). Статини пригнічують пренілування білків, що, у свою чергу, призводить до підвищеної експресії синтетази оксиду азоту, яка отримується з ендотелію (eNOS). При зростанні експресії eNOS збільшується утворення оксиду азоту в ендотелії та стимулюється вазодилатація [8].

Протизапальна дія

Після ушкодження ендотелію в атеросклеротичну бляшку проникають запальні клітини. Статини можуть пригнічувати запалення завдяки їхній здатності знижувати продукцію маркерів запалення, таких як С-реактивний білок (СРБ) або сироватковий амیلлід А (SAA), інтерлейкіни і молекули адгезії, такі як молекула внутрішньоклітинної адгезії (ICAM-1); кожний з них був пов'язаний з розвитком і рецидивом серцево-судинних подій [9].

Імуномодулюючі ефекти

Статини можуть знижувати презентацію антигену й активацію Т-клітин, обмежуючи експресію основного комплексу гі-

стосумісності класу II (МНС-II), а також зменшувати експресію на клітинній поверхні інших імунорегуляторних молекул, включаючи CD3, CD4, CD8, CD28, CD40, CD80 і CD54. Дослідження *in vitro* і *in vivo* підтверджують, що статини можуть порушувати проліферацію і цитотоксичність Т-лімфоцитів і природних кілерів. Нарешті, статини знижують експресію молекул клітинної адгезії на лейкоцитах і ендотеліальних клітинах, що призводить до погіршення адгезії клітин і міграції в запаленій ділянці [10].

Антитромботичний ефект

Останньою ланкою в атеросклерозі є руйнування ендотелію й утворення згустка крові, який порушує кровообіг. Статини запобігають цьому етапу, зменшуючи експресію тканинного фактора й агрегацію тромбоцитів, знижують утворення тромбіну і експресію його рецептора на поверхні тромбоцитів. Крім того, рівні й активність прокоагулянтних факторів, включаючи фібриноген, і фактори V, VII і XIII також знижуються під час лікування статинами. На додаток до блокування утворення згустка статини сприяють його руйнуванню шляхом зниження рівнів інгібітора активатора плазміногену 1 (PAI-1) і стимулювання фібринолітичного ферменту плазміногену. Антикоагулянтні властивості статинів були продемонстровані в дослідженні JUPITER, яке виявило зниження частоти тромбоемболії периферичних вен у пацієнтів, що приймали аторвастатин. Згодом метааналіз показав зниження венозної та легеневої тромбоемболії на 30–40 % у пацієнтів, які приймають статини [11].

Європейська асоціація кардіологів (ESC) та Європейська асоціація атеросклерозу (EAS) у нових клінічних рекомендаціях обрали більш агресивний підхід до лікування дисліпідемії [12]. Для більшості категорій ризику були знижені цільові рівні ЛПНЩ. Також було розглянуто питання високодозових призначень статинів спільно з езетимібом та інгібіторами PCSK9 для досягнення належного ефекту. Нові цільові значення холестерину ЛПНЩ за категоріями ризику такі:

1. Дуже високий ризик (10-річний ризик смерті більше 10 %): зниження холестерину ЛПНЩ не менше ніж на 50 % від висхідного рівня, цільове значення холестерину ЛПНЩ — менше 1,4 ммоль/л (менше 55 мг/дл).

2. Пацієнти з серцево-судинними захворюваннями, які переживають другу судинну катастрофу протягом двох років (не обов'язково того ж типу, що і перша): прийом статинів у максимальній переносимій дозі, цільове значення холестерину ЛПНЩ — менше 1,0 ммоль/л (менше 40 мг/дл).

3. Високий ризик (10-річний ризик смерті від 5 до 10 %): зниження холестерину ЛПНЩ не менше ніж на 50 % від вихідного рівня, цільове значення холестерину ЛПНЩ — менше 1,8 ммоль/л (менше 70 мг/дл).

4. Помірний ризик (10-річний ризик смерті від 1 до 5 %): цільове значення холестерину ЛПНЩ — менше 2,6 ммоль/л (менше 100 мг/дл).

5. Низький ризик (10-річний ризик смерті менше 1 %): цільове значення холестерину ЛПНЩ — менше 3,0 ммоль/л (менше 116 мг/дл) [13].

Наступною причиною нерегулярного прийому даних препаратів вважається поліпрагмазія. Коли лікування поліморбід-

ного пацієнта потребує призначення статинів, хворий уже регулярно приймає приблизно 2–3 препарати кілька разів на день. Враховуючи еру інтернету та доступність інформації про користь і побічні дії препаратів, пацієнт на свій страх і ризик відміняє ті чи інші таблетки. Найчастіше це статини, адже побічні ефекти у вигляді міалгії та порушень функцій печінки дуже лякають пацієнтів, які приймають кілька препаратів, що теж виводяться печінкою.

Як розв'язати проблему належного дотримання статинотерапії у пацієнтів із захворюваннями атеросклеротичного генезу? По-перше, донести до пацієнта вищеперераховані ефекти від регулярного прийому статинів. Пояснити, що побічні ефекти дозозалежні, що раніше почати приймати препарат, то меншим буде його дозування, отже, ризик виникнення побічних реакцій мінімізується. По-друге, останніми роками вченими розглядається можливість прийому препаратів у таблетці поліпіл — фіксована комбінація кількох препаратів в одній таблетці. Для пацієнтів з серцево-судинною патологією запропоновано кілька комбінацій. Ось деякі з них:

1. Інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) + ацетилсаліцилова кислота (АСК) + статин.

2. ІАПФ + β -адреноблокатор + АСК + статин.

У першому випадку препарат представлений на фармацевтичному ринку України в таких дозуваннях: 100 мг АСК + 20 мг аторвастатину + 2,5 мг раміприлу; 100 мг АСК + 20 мг аторвастатину + 5 мг раміприлу; 100 мг АСК + 20 мг аторвастатину + 10 мг раміприлу. Таким чином, фіксовані дози АСК й аторвастатину разом з кори-

гувальною дозою раміприлу для однократного прийому на день можуть розглядатись як «золота таблетка» при багатьох серцево-судинних захворюваннях, які супроводжуються гіперхолестеринемією та атеросклерозом.

Висновок

Важливість лікування захворювань атеросклеротичного генезу з року в рік є одним з ключових питань на конференціях, конгресах та з'їздах лікарів різних спеціалізацій. Завдяки своєчасній діагностиці й адекватному початку лікування цих станів, можна уникнути багатьох ускладнень і знизити смертність від атеросклерозу у популяції.

Отже, дуже важливо зробити акцент на важливості регулярного прийому статинів на етапі як первинної, так і вторинної профілактики атеросклеротичних захворювань.

Ключові слова: статини, захворювання атеросклеротичного генезу, механізм дії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Endo A. A historical perspective on the discovery of statins. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2010. Vol. 86. P. 484–493.
2. Mevinolin: a highly potent competitive inhibitor of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase and a cholesterol-lowering agent / A. W. Alberts, J. Chen, G. Kuron et al. *Proc Natl Acad Sci U S A I.* 1980. Vol. 77. P. 3957–3961.
3. Lennarz W. J. Lipid linked sugars in glycoprotein synthesis. *Science.* 1975. Vol. 188. P. 986–991.
4. Marcoff L., Thompson P. D. The role of coenzyme Q10 in statin-associated myopathy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol.* 2007. Vol. 49. P. 2231–2237.
5. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins / C. Baigent, A. Keech, P. M. Kearney et al. *Lancet.* 2005. Vol. 366. P. 1267–1278.
6. Herrick J. B. Landmark article (JAMA 1912). Clinical features of sudden obstruction of the coronary arteries. By James B. Herrick. *JAMA.* 1983. Vol. 250. P. 1757–1765.

7. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials / Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, C. Baigent, L. Blackwell et al. *Lancet*. 2010. Vol. 376. P. 1670–1681.

8. Induction of endothelial nitric oxide synthase SIRT1, and catalase by statins inhibits endothelial senescence through the Akt pathway / H. Ota, M. Eto, M. R. Kano et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010. Vol. 30. P. 2205–2211.

9. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cho-

lesterol levels / P. M. Ridker, N. Rifai, M. A. Pfeffer et al. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation*. 1998. Vol. 98. P. 839–844.

10. Jain M. K., Ridker P. M. Anti-inflammatory effects of statins: clinical evidence and basic mechanisms. *Nat Rev Drug Discov*. 2005. Vol. 4. P. 977–987.

11. Statin use and the prevention of venous thromboembolism: a meta-analysis / V. Agarwal, O. J. Phung, V. Tongbram et al. *Int J Clin Pract*. 2010. Vol. 64. P. 1375–1383.

12. Statin trials, cardiovascular events, and coronary artery calcification: implications for a trial-based approach

to statin therapy in MESA / M. B. Mortensen, E. Falk, D. Li et al. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018. Vol. 11. P. 221–230.

13. ESC/EAS 2019 Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS).

Надійшла до редакції 24.12.2019

Рецензент д-р мед. наук,
проф. О. Б. Волошина,
дата рецензії 26.12.2019

УДК 615.272.4:616-06]-048.58

В. А. Штанько, В. А. Андрух

СТАТИНИ. ПЕРЕВАГА ТА НЕОБХІДНІСТЬ

Розглядаються актуальні проблеми фармакотерапії статинами коморбідних хворих у практиці лікарів різних спеціальностей, а точніше, йдеться про причини недотримання пацієнтами рекомендацій лікарів щодо їхнього прийому. Розглянута історія виникнення статинів. Описаний їхній механізм дії, плейотропні ефекти, а також шляхи розв'язання проблеми дотримання пацієнтами статинотерапії при атеросклерозі та дисліпідемії.

Ключові слова: статини, захворювання атеросклеротичного генезу, механізм дії.

UDC 615.272.4:616-06]-048.58

V. A. Shtanko, V. A. Andruk

STATINS. ADVANTAGE AND NEED

The article deals with topical problems of pharmacotherapy with statins for patients with comorbid pathology, in the practice of doctors of different specialties, and more specifically on the reasons for non-compliance by patients with the recommendations of doctors regarding their admission. The history of statins is considered. Their mechanism of action and pleiotropic effects is described, as well as ways of solving the problem of patients' compliance with statin therapy in atherosclerosis and dyslipidemia.

Key words: statins, diseases of atherosclerotic genesis, mechanism of action.

УДК 616.12-008.331.1-06:616-056.257:616.153.915]-056.7

В. М. Бондар¹, канд. мед. наук,

К. С. Чернишова¹,

Г. О. Чернишова²,

К. В. Бондар¹

ГЕНЕТИЧНІ ПРЕДИКТОРИ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ТА ДИСЛІПІДЕМІЧНІ ПАТЕРНИ У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ І СУПРОВІДНИМ ОЖИРІННЯМ

¹ Одеський національний медичний університет,

² КУ «Центр первинно-медико-санітарної допомоги № 12», Одеса

Вступ

Кардіоваскулярний ризик у пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) і супровідним ожирінням багато в чому визначається вираженістю й особливостями дисліпідемії, яка асоційо-

вана з ендотеліальною дисфункцією (ЕД). Вторинність дисліпідемії та атеросклеротичного процесу по відношенню до ЕД постійно обговорюється останнім часом. Формується обґрунтоване припущення, що ендотеліальна дисфункція формує

внутрішню потребу в зміні структури ліпідного спектра крові, що необхідно для подальших пластичних змін у судинній стінці, спрямованих на нівелювання ініціюючого фактора [1–3].

Ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ) є тим універсальним ліпідно-білковим комплексом, який виконує функції

© В. М. Бондар, К. С. Чернишова, Г. О. Чернишова, К. В. Бондар, 2019

основного транспортера холестерину (ХС) у клітини різних органів і тканин, включаючи й клітини ендотелію. Ендотелій артерій є єдиним клітинним бар'єром на шляху транспорту ліпопротеїнів (ЛП) у судинну стінку, тому природно, що його функціональний стан і цілісність багато в чому визначають швидкість та шляхи транспорту ЛП в інтимі артерій. При цьому ендотелій виконує подвійне навантаження: за участі апоВ-рецепторів забезпечує надходження ХС у складі ЛПНЩ для власних енергетичних потреб клітини і контролює надходження ХС у складі ЛП в інтимі артерій. Обидва ці процеси взаємопов'язані [4; 5].

Контроль ЕД нині здійснюється за допомогою: інструментальних методів, визначення біохімічних маркерів. Перспективним є вивчення поліморфізмів генів ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS). Сьогодні обґрунтовано показана пряма залежність вираженості ЕД та поліморфізму T(-786)C і G894T [6].

Поліморфізм T(-786)C промотора гена *eNOS*, за сучасними даними, більшою мірою асоційований зі спастичними станами судин та розвитком ішемічної хвороби серця (ІХС). Заміна азотистої основи тиміну (Т) на цитозин (С) у 5'-кінці гена *NOS3* призводить до значного пригнічення промоторної активності гена і, відповідно, до зниження синтезу ендотеліального NO. У сучасній літературі показано, що у хворих на гострий коронарний синдром (ГКС) утричі частіше, ніж у здорових донорів, виявляли гомозиготи з патологічним генотипом *CC* промотора гена *NOS3*, що вказує на роль поліморфізму T(-786)C у патогенезі ГКС, особливо у чоловіків з передчасним розвитком атеросклерозу [7; 8].

Поліморфізм G894T екзону 7 гена *eNOS* є структурним і полягає в трансверсії G/T у позиції 894 нуклеотидної послідовності гена *eNOS*, що призводить до заміни глутаміну аспарагіном у 298-й позиції. За даними метааналізу 26 досліджень залежності різних поліморфізмів гена *eNOS* з наявністю АГ та ІХС, гомозиготи *TT* асоціювалися з підвищеним ризиком розвитку цих захворювань. Однак результати інших досліджень дуже суперечливі, залежать від етнічної належності, статі, особливостей перебігу АГ [9–12].

Наявність супровідного ожиріння значно обтяжує перебіг АГ, ЕД і погіршує прогноз. Роль поліморфізмів T(-786)C і G894T гена *eNOS* при супровідному ожирінні може бути суттєвою та використовуватися з діагностичною та прогностичною цілями [13; 14].

Мета дослідження — на основі сформованої гіпотези первинності ЕД у структуруванні дисліпідемічних патернів вивчити кореляційні зв'язки між генетичними поліморфізмами гена *eNOS* як предикторами ЕД і типами дисліпідемії шляхом аналізу розподілу поліморфізмів гена *eNOS* та оцінки структури дисліпідемії залежно від наявності ізольованих і комбінованих поліморфізмів гена *eNOS* у пацієнтів з АГ та супровідним ожирінням серед населення Південного регіону України.

Матеріали та методи дослідження

Було обстежено 102 пацієнти з АГ і супровідним ожирінням. Діагноз АГ встановлювався на підставі рекомендацій Європейського товариства кардіологів 2018 р. [15]. Для визначення діагнозу ожиріння був

використаний такий базовий критерій (ВООЗ, 1997), як індекс маси тіла ($IMT \geq 30 \text{ кг/м}^2$), за винятком випадків діагностованого вторинного ожиріння [16].

В обстеженій групі пацієнтів поліморфізми T(-786)C і G894T гена *eNOS* були визначені методом полімеразної ланцюгової реакції в міжнародній медичній лабораторії. Для детекції поліморфізму T(-786)C гена *eNOS* використовували пару праймерів: сенс-праймер 5'-CAGATGACACAGAACTACAA-3' і антисенс-праймер 5'-GAGTCTGACATTAGGGTATCC-3'. Визначення поліморфізму G894T гена *eNOS* здійснювалося за допомогою сенс-праймера 5'-GGCTGGACCCCAGGAAAC-3' і антисенс-праймера 5'-CCACCCAGTCAATCCCTTTG-3'.

Достовірність відмінностей та рівень кореляції визначали за допомогою тесту Фішера (фепр) та непараметричного індексу кореляції.

У подальшому пацієнти були розподілені на підгрупи з ізольованим поліморфізмом T(-786)C (підгрупа 1), з ізольованим поліморфізмом G894T (підгрупа 2), з комбінацією двох поліморфізмів (підгрупа 3) та з «нормальними генотипами» гена *eNOS* (підгрупа 4). У кожній підгрупі ми додатково вивчали фракції ліпідів крові та тип дисліпідемії (класифікація Фредріксона).

Згідно з класифікацією Фредріксона, розрізняють дисліпідемії I, IIa, IIb, III, IV і V типу. Тип I характеризується підвищеним рівнем хіломікронів, нормальним або незначно підвищеним рівнем ХС і дуже високим рівнем тригліцеридів (ТГ), має низький ступінь атерогенності. Тип IIa характеризується підвищеним рівнем ЛПНЩ, помірно підвищеним

Таблиця 1

Клініко-демографічні параметри обстежених пацієнтів, n=102

| Параметри | АГ з ожирінням |
|---|----------------|
| Середній вік (років) | 48,6±2,7 |
| Чоловіки/жінки | 50/52 |
| Середня тривалість АГ (років) | 6,8±2,5 |
| САТ (амбулаторне, мм рт. ст.) | 162,9±2,8 |
| ДАТ (амбулаторне, мм рт. ст.) | 95,5±1,5 |
| ІМТ, кг/м ² | 35,2±1,3 |
| Ожиріння 1 ст. (ІМТ=30–34 кг/м ²), абс. (%) | 48 (47,1) |
| Ожиріння 2 ст. (ІМТ=35–39 кг/м ²), абс. (%) | 42 (41,2) |
| Ожиріння 3 ст. (ІМТ≥40 кг/м ²), абс. (%) | 12 (11,7) |
| 1–2 фактори ризику | 48 (47,1) |
| 3 ≥ факторів ризику | 54 (52,9) |
| Цукровий діабет 2 типу, абс. (%) | 12 (11,8) |
| Метаболічний синдром (IDF 2005), абс. (%) | 96 (94,1) |

рівнем ХС та нормальним рівнем ТГ, має високий ступінь атерогенності. Тип Ів характеризується підвищеним рівнем ЛПНЩ та ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), помірно підвищеним рівнем ХС та ТГ, має дуже високий ступінь атерогенності. Тип ІІ характеризується підвищеним рівнем ліпопротеїдів проміжної щільності (ЛППЩ), помірно підвищеним рівнем ХС та високим рівнем ТГ, має високий ступінь атерогенності. Тип ІІІ характеризується підвищеним рівнем ліпопротеїдів проміжної щільності (ЛППЩ), помірно підвищеним рівнем ХС та високим рівнем ТГ, має високий ступінь атерогенності. Тип ІІІІ характеризується підвищеним рівнем ЛПДНЩ, нормальним або незначно підвищеним рівнем ХС, помірно підвищеним рівнем ТГ, має помірний ступінь атерогенності. Тип ІV характеризується підвищеним рівнем ЛПДНЩ та хіломікронів, незначним або помірним підвищенням концентрації ХС і дуже високим рівнем ТГ, має низький ступінь атерогенності [17].

Результати дослідження та їх обговорення

Обстежена група пацієнтів (n=102) з АГ і супровідним ожирінням була досить однорідною: середній вік становив (48,6±2,7) року, співвідношення чоловіків/жінок було 50/52 від-

повідно, середня тривалість АГ (6,8±2,5) роки; середній показник ІМТ (35,2±1,3) кг/м². Серед обстежених ожиріння 1 ст. було виявлено у 48 (47,1 %) пацієнтів, ожиріння 2 ст. — у 38 (37,3 %), ожиріння 3 ст. — у 12 (11,7 %). Аналізуючи наявність факторів ризику та супровідних захворювань, виявили, що 48 обстежених хворих мали 1–2 фактори ризику, 54 пацієнти — 3 та більше. У 96 (94,1 %) пацієнтів був діагностований метаболічний синдром згідно з критеріями IDF 2005 р., у 12 (11,8 %) — цукровий діабет 2 типу. Клініко-демографічні параметри обстежених пацієнтів указані у табл. 1.

Аналізуючи розповсюдженість поліморфізмів гена NO-синтази, отримали такі результати (табл. 2).

В обстеженій групі пацієнтів з АГ та ожирінням частота ізольованого поліморфізму Т(-786)С становила 19 (18,6 %) випадків, ізольованого поліморфізму G894Т — 27 (26,5 %), комбінації поліморфізмів Т(-786)С і G894Т — 38 (37,3 %), «нормальних генотипів» гена eNOS — 18 (17,6 %). Відмічалася висока частота ізольованого поліморфізму G894Т та комбінації

Таблиця 2

Розповсюдженість поліморфізмів гена NO-синтази у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та ожирінням, n=102

| Показник | АГ з ожирінням | |
|--|----------------|------|
| | n | % |
| Поліморфізм Т(-786)С гена eNOS | | |
| Генотипи | | |
| TT | 44 | 43,1 |
| TC + CC | 58 | 56,9 |
| p | 0,22 | |
| Поліморфізм G894Т гена eNOS | | |
| Генотипи | | |
| GG | 13 | 12,7 |
| GT + TT | 89 | 87,3 |
| p | 0,006 | |
| Комбінація поліморфізмів Т(-786)С та G894Т гена eNOS | | |
| Генотипи | | |
| TT + GG | 18 | 17,6 |
| (TC + CC) + (GT + TT) | 38 | 37,3 |
| p | 0,01 | |

Примітка. TT — поліморфізм Т(-786)С гена eNOS в «нормальному» гомозиготному стані; TC + CC — поліморфізм Т(-786)С гена eNOS у «патологічному» гетерозиготному та гомозиготному станах; GG — поліморфізм G894Т гена eNOS у «нормальному» гомозиготному стані; GT + TT — поліморфізм G894Т гена eNOS у «патологічному» гетерозиготному та гомозиготному станах; TT + GG — комбінація поліморфізмів Т(-786)С та G894Т у «нормальному» гомозиготному стані; (TC + CC) + (GT + TT) — комбінація поліморфізмів Т(-786)С та G894Т у «патологічних» гомо- та гетерозиготному станах; p — достовірність відмінностей розподілу «нормальних», «патологічних» генотипів та їхніх комбінацій (p≤0,05).

поліморфізмів Т(-786)С та G894Т порівняно з ізольованим поліморфізмом Т(-786)С та «нормальними генотипами» гена eNOS.

Типи дисліпідемій в обстеженій групі пацієнтів були розподілені так: тип І (з переважним підвищенням рівня хіломікронів, тригліцеридів і низькою атерогенністю) був виявлений у 5 (4,9 %) пацієнтів; тип ІІа

Асоціація поліморфізмів T(-786)C та G894T гена *eNOS* з типом дисліпідемій, абс. (%)

| Тип дисліпідемії | Підгрупа 1 (ізолюваний поліморфізм T(-786C)), n=19 | Підгрупа 2 (ізолюваний поліморфізм G894T), n=27 | Підгрупа 3 (комбінація двох поліморфізмів), n=38 | Підгрупа 4 («нормальні генотипи» гена <i>eNOS</i>), n=18 |
|------------------|--|---|--|---|
| Тип I | 1 (5,3) r=0,08 p=0,51 | 1 (3,7) r=0,06 p=0,58 | 1 (2,6) r=0,04 p=0,64 | 2 (11,2) r=0,12 p=0,36 |
| Тип IIa | 10 (52,5) r=0,66 p=0,02 | 2 (7,5) r=0,15 p=0,35 | 7 (18,4) r=0,26 p=0,11 | 3 (16,6) r=0,24 p=0,12 |
| Тип IIb | 3 (15,8) r=0,14 p=0,27 | 5 (18,5) r=0,25 p=0,07 | 23 (60,5) r=0,68 p=0,02 | 3 (16,6) r=0,18 p=0,21 |
| Тип III | 3 (15,8) r=0,25 p=0,15 | 17 (62,9) r=0,74 p=0,01 | 4 (10,5) r=0,14 p=0,07 | 5 (27,8) r=0,2 p=0,19 |
| Тип IV | 1 (5,3) r=0,08 p=0,51 | 1 (3,7) r=0,06 p=0,58 | 1 (2,6) r=0,04 p=0,64 | 3 (16,6) r=0,14 p=0,26 |
| Тип V | 1 (5,3) r=0,08 p=0,51 | 1 (3,7) r=0,06 p=0,58 | 2 (5,2) r=0,13 p=0,4 | 2 (11,2) r=0,12 p=0,36 |

Примітка. r — коефіцієнт кореляції між варіантами поліморфізмів гена *eNOS* та типом дисліпідемії; p — достовірність кореляційного зв'язку.

(з підвищенням рівня ЛПНЩ, ХС та високою атерогенністю) спостерігався у 22 (21,6 %) хворих; тип IIb (з підвищенням рівня ЛПНЩ, ЛПДНЩ, ХС, ТГ та дуже високою атерогенністю) було виявлено у 34 (33,3 %) пацієнтів; тип III (з підвищенням рівня ЛППЩ, ХС, ТГ та високою атерогенністю зафіксовано у 29 (28,4 %) хворих; тип IV (з підвищенням рівня ЛПДНЩ, ТГ та помірною атерогенністю) виявлено у 6 (5,9 %) пацієнтів; тип V (з підвищенням рівня ЛПДНЩ, хіломікронів, ТГ та низькою атерогенністю) відмічено у 6 (5,9 %) хворих.

Незважаючи на те, що домінуючими типами дисліпідемій були типи IIa, IIb, III, достовірного переважання того чи іншого типу дисліпідемій у дослідженні не виявлено, але, як буде показано нижче, це переважання залежало від наявності ізолюваних або комбінованих «патологічних» генотипів поліморфізмів гена *eNOS*.

Аналізуючи взаємозв'язок поліморфізмів гена *eNOS* зі структурою дисліпідемій в обстеженій групі пацієнтів з АГ та ожирінням, виявили деякі закономірності (табл. 3).

Дисліпідемія типу IIa (з підвищенням рівня ЛПНЩ та загального холестерину) переважала у підгрупі 1 (52,5 %; r=0,66; p=0,02); у підгрупі 2 — дисліпідемія типу III (62,9 %; r=0,74; p=0,01) з підвищенням рівня ЛППЩ, загального холестерину та тригліцеридів; у підгрупі 3 — дисліпідемія типу IIb (60,5 %; r=0,68; p=0,02) з підвищенням рівня ЛПНЩ та ЛПДНЩ, загального ХС та ТГ; у підгрупі 4 суттєвого домінування певного типу дисліпідемії не було, спостерігалось недостовірне переважання дисліпідемії типу III (27,8 %; r=0,2; p=0,19).

Висновки

Особливості дисліпідемії у пацієнтів з АГ і супровідним ожирінням тісно пов'язані з поліморфізмом гена *eNOS*, який є генетичним предиктором дисфункції ендотелію. Ця асоціація вказує на зв'язок ендотеліальної дисфункції з формуванням патернів дисліпідемії. Це може підтверджувати гіпотезу про первинність ендотеліальної дисфункції по відношенню до структури дисліпідемії, іншими словами, дисліпідемія формується «на вимогу».

У проведеному дослідженні було виявлено, що найбільш несприятливими поліморфізмами гена *eNOS*, які асоційовані з дисліпідеміями дуже високого атерогенного ризику і, відповідно, серцево-судинного ризику (тип IIa, IIb, III), є комбінація «патологічних» геноти-

пів поліморфізмів T(-786)C та G894T.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, ожиріння, ендотеліальна дисфункція, дисліпідемія, поліморфізм генів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Widmer R. J., Lerman A. Endothelial dysfunction and cardiovascular disease. *Glob Cardiol Sci Pract.* 2014. Vol. 2014 (3). P. 291–308.
2. Silva J. M., Saldanha C. Arterial endothelium and atherothrombogenesis II—the role of endothelial dysfunction in atherothrombotic lesions. *Rev. Port Cardiol.* 2006. Vol. 25, № 12. P. 1159–1186.
3. Spieker L. E., Sudano I., Hurlimann D. High-density lipoprotein restores endothelial function in hypercholesterolemic men. *Circulation.* 2002. Vol. 105. P. 1399–1402.
4. Le Master E., Levitan I. Endothelial stiffening in dyslipidemia. *Aging (Albany NY).* 2019. Vol. 11 (2). P. 299–300. doi:10.18632/aging.101778
5. Kim J. A., Montagnani M., Chandrasekaran S., Quon M. J. Role of lipotoxicity in endothelial dysfunction. *Heart*

Fail Clin. 2012. Vol. 8 (4). P. 589–607. doi: 10.1016/j.hfc.2012.06.012

6. Genetic polymorphisms and endothelial dysfunction in patients with essential hypertension: a cross-sectional case-control study / S. Demirel, V. Akkaya, N. Cine et al. *Neth Heart J.* 2005 Apr. Vol. 13 (4). P. 126–128, 129–131.

7. Endothelial nitric oxide synthase genotype and ischemic heart disease: meta-analysis of 26 studies involving 23028 subjects / J. P. Casas, L. E. Bautista, S. E. Humphries, A. D. Hingorani. *Circulation.* 2004. Vol. 109. P. 1359–1365.

8. Seremak-Mrozikiewicz A. The significance of 786T>C polymorphism of endothelial NO synthase (eNOS) gene in severe preeclampsia Text. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2011. Vol. 24, № 3. P. 432–436.

9. Tuomo R., Treva R., Pe'russe L. NOS3 Glu298Asp Genotype and blood pressure response to endurance training. The HERITAGE Family Study. *Hypertension.* 2000. Vol. 36. P. 885–889.

10. The T-786C and Glu298Asp polymorphisms of the endothelial nitric oxide gene affect the forearm blood flow responses of Caucasian hypertensive patients / G. P. Rossi, S. Taddei, A. Viridis et al. *J. Amer. Coll. Cardiology.* 2003. Vol. 41. P. 938–945.

11. Endothelial nitric oxide synthase genetic variation and essential hypertension risk in Han Chinese: the Fangshan study / W. Q. Niu, Y. Qi, L. T. Zhang et al. *J. Hum. Hypertens.* 2009. Vol. 23 (2). P. 136–139.

12. Analysis of association of human endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism with myocardial infarction / J. Sobstyl, G. Dzida, A. Puzniak et al. *Pol Merkur Lekarski.* 2002. № 13. P. 10–13.

13. Aronow W. S. Association of obesity with hypertension. *Ann Transl Med.* 2017. Vol. 5 (17). P. 350. doi: 10.21037/atm.2017.06.69

14. Klop B., Elte J. W., Cabezas M. C. Dyslipidemia in obesity: mechanisms and potential targets. *Nutrients.* 2013. Vol. 5 (4). P. 1218–1240. doi: 10.3390/nu5041218

15. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension European Heart Journal (2018) 00,1-98; doi: 10.1093/eurheartj/ehy339

16. WHO. Managing the global epidemic of obesity. Report of the World Health Organization (WHO) consultation on obesity. Paper presented at the International Obesity Task Force; June 3-5, 1997; Geneva, Switzerland

17. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) / I. Graham, D. Atar, K. Borch-Johnsen et al. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 2007 Sep. Suppl. 2. P. S1–113.

Надійшла до редакції 20.12.2019

Рецензент д-р мед. наук,
проф. П. Б. Антоненко,
дата рецензії 23.12.2019

УДК 616.12-008.331.1-06:616-056.257:616.153.915]-056.7
В. М. Бондар, К. С. Чернишова, Г. О. Чернишова, К. В. Бондар

ГЕНЕТИЧНІ ПРЕДИКТОРИ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ТА ДИСЛІПІДЕМІЧНІ ПАТЕРНИ У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ І СУПРОВІДНИМ ОЖИРІННЯМ

При формуванні гіпотези первинності ендотеліальної дисфункції (ЕД) у структуруванні дисліпідемічних патернів було обстежено 102 пацієнти з артеріальною гіпертензією і супровідним ожирінням. Були вивчені кореляційні зв'язки між генетичними поліморфізмами гена *eNOS* як предикторами ЕД і типами дисліпідемії. Відмічалася висока частота ізольованого поліморфізму G894T і комбінації поліморфізмів T(-786)C та G894T у порівнянні з ізольованим поліморфізмом T(-786)C та «нормальними генотипами» гена *eNOS*. Домінуючими типами дисліпідемії були типи Іа, Іб, ІІ, які мають високий рівень атерогенності, але достовірної переваги того чи іншого типу дисліпідемії не виявлено. Однак у дослідженні відмічено високий кореляційний зв'язок дисліпідемічних патернів з «патологічними» генотипами поліморфізмів гена *eNOS*. Найбільш несприятливими поліморфізмами гена *eNOS*, які асоційовані з дисліпідеміями високого серцево-судинного ризику є комбінація «патологічних» генотипів поліморфізмів T(-786)C та G894T. Ця асоціація вказує на зв'язок ендотеліальної дисфункції та її генетичних маркерів з формуванням певних патернів дисліпідемії.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, ожиріння, ендотеліальна дисфункція, дисліпідемія, поліморфізм генів.

UDC 616.12-008.331.1-06:616-056.257:616.153.915]-056.7
V. M. Bondar, K. S. Chernyshova, H. O. Chernyshova, K. V. Bondar

GENETIC PREDICTORS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND DYSLIPIDEMIC PATTERNS IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND CONCOMITANT OBESITY

Forming the hypothesis of primary endothelial dysfunction (ED) in the structuring of dyslipidemic patterns, 102 patients with arterial hypertension and concomitant obesity were examined. The correlation between genetic polymorphisms of the *eNOS* gene, as predictors of ED, and types of dyslipidemia was studied. A high frequency of isolated G894T polymorphism and combination of T(-786)C and G894T polymorphisms were observed compared to isolated T(-786)C polymorphism and “normal genotypes” of *eNOS* gene. The dominant types of dyslipidemias were types Іа, Іб, and ІІ, which have high levels of atherogenicity, but no significant predominance of any type of dyslipidemia have been identified. However, in the research a high correlation between dyslipidemic patterns and “pathological” genotypes of *eNOS* gene polymorphisms was found. The most unfavorable polymorphism of *eNOS* gene, which is associated with dyslipidemias of high cardiovascular risk, is the combination of “pathological” genotypes of T(-786)C and G894T polymorphisms. It indicates an association of endothelial dysfunction and its genetic markers with the formation of definite patterns of dyslipidemia.

Key words: arterial hypertension, obesity, endothelial dysfunction, dyslipidemia, gene polymorphism.

UDC 611:004.94

Vasyl Martsenyuk¹, *doctor of technical sciences, prof.*,
Iryna Tsikorska²

AN APPROACH FOR DEVELOPING COMPUTER MODELS OF ANATOMICAL STRUCTURES

¹ *University of Bielsko-Biala, Willowa Str. 2, 43-309, Bielsko-Biala, Poland,*

² *Ternopil National Medical University, Voli Square 1, 46001, Ternopil, Ukraine*

Introduction

The best “model” for studying human anatomy has always been a dead physical body [1; 2]. Since then in most cases all parts of the body are correctly positioned, you can touch all elements, all structures (soft, hard, smooth, rough, dry and wet) as really as possible. Since ancient times, due to curiosity, people have examined the wounds and organs of their dead relatives. However, today access to a dead physical body is tightly regulated by legal, financial and social restrictions. In addition, even in the presence of a dead physical body, problems arise with the demonstration of the thalys cavity and fascia. And finally, the problems of donation of dead physical bodies, their storage, the use of chemical harmful substances, the proper burial of cadaveric samples create certain difficulties for some educational institutions.

To solve such issues, professional anatomical models are used. Ancient and modern models are very different due to the details and materials used. Once upon a time, ordinary wood and ivory, papier-mâché or more detailed plaster models were used to represent anatomical structures, then there were realistic wax models Susini, Towne, Ziegler and finally modern professional plastic models [3–5]. Anatomical models also differ in terms of application — the use by doctors to advise female patients, the skills of surgeons, and, of course, the study of anatomy [6; 7].

Physical anatomical models have inherent limitations in their use, storage, and maintenance. The cost of professional models can reach thousands of dollars, depending on material, size, details, accuracy and interactivity. In addition, with large contingents of students, such physical anatomical models can become damaged and become unusable over

time. Modern plastic samples have shown their effectiveness in training [15; 16]. However, most of the above limitations are also inherent in plastic models.

The **objective** of the work is to offer an approach which allows to develop 3D digital models and corresponding interactive applications for medical education on the basis of licensed software.

Materials and Methods

In addition to physical models, modern digital 3D-visualizations of structures and samples have been developed using medical images and digital 3D-modeling. Digital 3D-models of anatomical structures are available on a computer using mobile applications or stand-alone workstations (for example, Anatomage, Touch of Life). The presence of these materials in the anatomical laboratory and on training computers can reduce the need for physical anatomical models or even printed atlases and can even help teaching by bringing training materials to the anatomical table. However, the cost of such a specialized interactive 3D image system is significant (about \$ 100,000 for the Anatomage table and additional devices), and the need for constant professional support should be taken into account. Using iPad tablets and mobile devices reduces cost, but requires the development of special applications that also affect learning.

The advantage of digital 3D-models is that they can be constantly manipulated to demonstrate changes in the structure or sample, taking into account age and stage of development, the role of surgery or intervention, the mechanism of functioning. Digital 3D-models can represent the morphogenesis of the heart or inner ear and clarify the embryonic structures and tissues that are important during the successful stages of embryogenesis. In addition, with the help of digital 3D-models, it is possible to trace the focus of cirrhosis of the liver or the progression of Alzheimer’s disease from the ini-

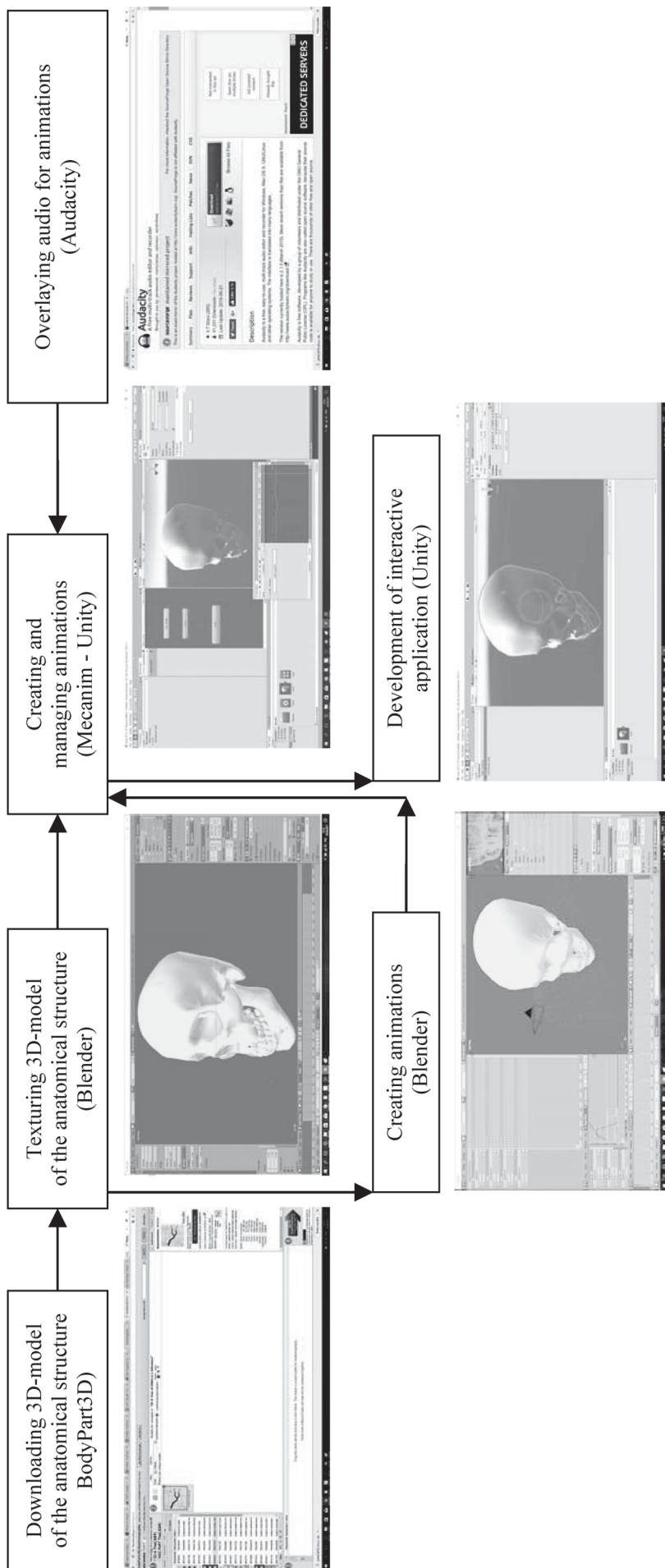


Fig. 1. Flowchart of the development of interactive training tutorials on the basis of 3D-models

tial formation to the stages of complete tissue destruction. And finally, these models can demonstrate the mechanics of the functioning of joints in different positions and under loads, or the physiology of the functioning of the heart muscle. On the contrary, a number of physical models are required in order to obtain any of these representations.

The obvious advantage of digital anatomical 3D-models is that a teacher or educational institution can create them in a relatively short time (requires an experienced biomedical illustrator). The cost may be relatively small (a workstation with open-source software). However, more efficient software can be expensive (\$ 1,000 – \$ 5,000 / year), even with an academic license. The price of a license depends on the method of use (personal or institutional), negotiations, type of use (clinical or educational). Creating libraries or model repositories can reduce the need for using original models and reduce their cost [10–12].

Main Results

The proposed procedure for developing applications for 3D modeling of anatomical structures includes the following stages of work (Fig. 1).

Using 3D-models of anatomical structures developed in the Anatomography project. The Anatomography project was launched in 2009 at Tokyo University (the founder of the project is Professor Kousaku Okubo). The database of mesh models of anatomical structures is called BodyParts3D. The project address on the Internet is <http://lifesciencedb.jp/bp3d/?lng=en>. Mesh data for BodyParts3D was obtained from MRI images. The process of building models for BodyParts3D consisted of 3 stages.

1st stage. Anatomical segmentation was performed on the basis of MRI images in a special TARO format.

2nd stage. With the help of medical illustrators using 3D editing programs, missing details were added and edges were sharpened.

3rd stage. Segmentation and modification of the data was carried out in collaboration with clinicians until a conceptual similarity was achieved.

BodyParts3D mesh models are distributed as OBJ files. For version 3.0, the total data size was 127 MB (simplified mesh) and 521 MB (high quality). Furthermore, the number of anatomical structures is — 1,523. Today the current version is 5.0.

Archived data can be downloaded from <http://dbarchive.biosciencedbc.jp/en/bodyparts3d/download.html>. Images generated by Anatomography and grid data in BodyParts3D are licensed under a Creative Commons license. This is to ensure the widespread use and accessibility for medical education.

Note, that the anatomical structures of BodyParts3D can be integrated into a more complex model created, for example, in MakeHuman software (Fig. 2).

Import and process a 3D model in Blender. The Blender program offers a wide range of objects for creating and further editing: meshes, NURBS surfaces, Bezier curves, vector fonts (TrueType, PostScript, OpenType).

There are tools for cutting the mesh. Boolean functions for grids are implemented. Editing grids is possible using vertices, edges and faces. There are many functions for editing objects that allow you to get an object of almost any kind.

Using Python scripts, you can create new user editing tools.

Blender includes the BMesh system, which allows you to create and edit faces with a very complex structure — for example, consisting of dozens of edges.

The main actions when using the program when working with anatomical structures from the BodyParts3D database are:

— importing the model in the format of an OBJ file (File-Import-Wavefront (.obj) commands);

— representation of the object in different projections (views are obtained using the keys of the numeric keypad: to switch between orthogonal and perspective projections, use the key 5, front view — 1, right view — 3, top view — 7, bottom view — 9, rotate the view window to the specified the angle is obtained by pressing the keys 2, 8, 4, 6, opposite views are obtained when the Ctrl key is pressed);

— geometric transformations of the active object (movement — key g, revolutions — key r, scaling — key s);

— obtaining a grid representation of the model (g);

— transition to editing mode and vice versa (Tab key);

— editing in the modes of vertices, edges, faces (bottom menu keys);

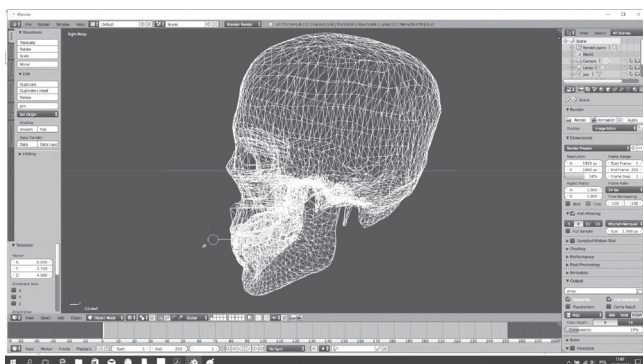
— overlaying material (created on the basis of texture) on the corresponding faces).

The animation system in Blender is based on the use of forward and reverse kinematics. It supports automatic skinning, interactive drawing of the distribution of weights directly on the object, manual editing of the skeleton processing method for each vertex, the envelopes system.

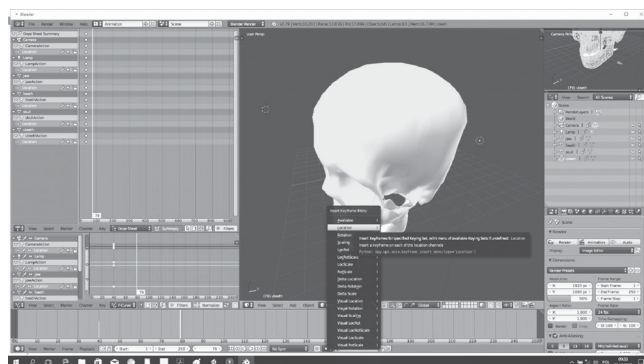
A mixer for non-linear animation with a cycle of movement along the curve is implemented. At the same time, it is possible to animate even individual vertices, which allows you to work even with very complex objects from the point of view of construction (such as anatomical structures).

The construction of animation is based on the use of a system of animation curves, the so-called IPO curves. The principle of “driven-keys” is supported, in which a change in the value of one parameter (for example, width) leads to an automatic change (proportional or not) to another (for example, height). It is possible to control parameter values using mathematical expressions (written in Python). The use of sound files and their editing for the purpose of appropriate synchronization is ensured.

Supported synchronization based on Motion capture technology.



a



b

Fig. 2. Processing models imported from BodyParts3D in Blender:
a — mesh model; *b* — creating animation

In addition, scripts written in Python create new animated features.

Animation creation is controlled by the channel key mechanism (Location, Rotation, Scaling, and various channel combinations (LocRot, LocScale, etc.) are implemented. Based on the set keys, the model parameters change in all other frames based on automatically generated interpolation curves (animation curves) that have graphical visualization (Fig. 3). To create a Blender animation when the animation recording button is on, the frame pointer is set on the definition You can create a channel key by pressing the i key and selecting the appropriate context menu command.

Animations created in this way can then be used to create an interactive application.

Creating an interactive application based on 3D-models of anatomical structures of BodyParts3D is most expediently presented today using the Unity game engine. Unity, combining all the features of a modern 3D development environment, is used under the Proprietary license, which when used to create computer games imposes restrictions on the game budget and the number of competing players. Moreover, the Personal license with a game budget of up to \$ 100,000 and the number of competing players up to 20 is free. The development of interactive training applications is in full compliance with such limitations. Interactive applications using anatomical structures can actively rely on the use of the following Unity components.

The Unity physics engine is one of the most important components for creating virtual reality effects. In order for the 3D object (in this case, the anatomical structure) to be processed by the physical engine, it must contain the Rigidbody component. In the future, this allows you to associate with this component such properties as mass (in relative units), acceleration of displacement, angular acceleration, the use of gravity, kinematics, interpolate displacements, indicate the accuracy of collision detection (collisions).

The collision detection method involves the use of the corresponding components of the physical

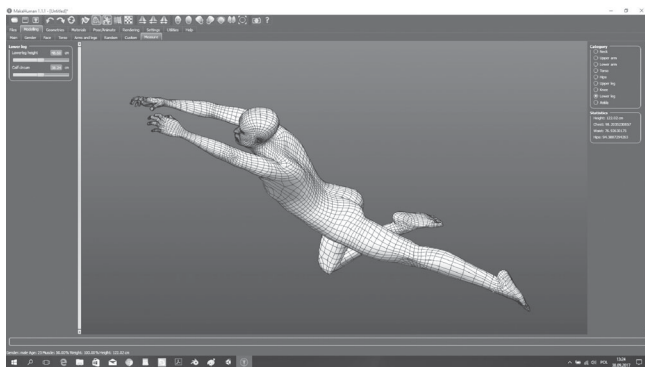


Fig. 3. Software MakeHuman allows to develop mesh models in the different positions

engine, namely, BoxCollider should be used when tracking collisions of cubic objects (or close to it), Sphere Collider — spherical, Capsule Collider — as a capsule, Mesh Collider — as a grid, Terrain Collider — in the form of a complex surface shape. It should be borne in mind that the use of the last two components significantly increases the load on the GPU, which requires careful use.

The next group of components of the physical engine is associated with the use of compounds of physical bodies. At the same time, such important types of joints for anatomical structures are supported: mobile (Hinge Joint), fixed (Fixed Joint), elastic joints (Spring Joint) and joints with an arbitrary configuration (Configurable Joint).

External applied force should be modeled using the Constant Force component.

Using the animation system Mecanim. Unity has the sophisticated Mecanim animation system. It provides: simplicity of the control scheme and animation settings for all Unity elements, including objects, their parts and properties; support for imported animation clips and animations created inside Unity; redirecting humanoid animations — the ability to apply animations from one character model to another; simplified process of aligning animation clips; convenient preview of animated clips, transitions and interactions between them. This allows animators to work more independently of programmers, debug animations even before applying program code; management of complex interactions between animations using a visual software tool; animation of various parts of the body with different logic; multi-level.

As a rule, a series of animations created earlier is associated with each 3D object. Control over the execution of such animations is carried out using a specially created component of the Animator Controller. Switching between animations occurs when certain events occur in the program. For example, you can start an anatomical structure wrapping animation by pressing the r key. Even if there is only one animation clip, it should still be placed in the animator controller component for use in the Game Object.

The controller controls the states of different animations and the transitions between them by the so-called state machine, which can be imagined as a block diagram or a simple program written in a visual programming language inside Unity. The structure of the Animator Controller is created and presented and changed in the Animator Window.

Each Animator Controller defines an input state called Entry, and an output state Exit. Next, each clip associated with the object (Animation components) has its own state (correspondingly, the block in the block diagram in the block diagram of the Animator window). Transitions between states (blocks, animations) are created using the Mecan-

im visual toolkit in a flowchart using the Make transition context menu.

Each transition between animations is represented as an object, which is configured in the object inspector window. Moreover, to control the transitions, parameters specially created in the Parameters tab of the Animator window are used. Such parameters can be of four types: Float, Int, Bool, Trigger. Moreover, when using a Boolean parameter of the Trigger type, its value switches each time when using it for a transition.

Having created the parameters and using them to determine the conditions for making transitions between animations in the object inspector for transitions (Conditions panel), the created animation management mechanism can be used in C # language code. For example, this is how the keystrokes of the keyboard are processed to call the animations r — wrapping, s — scaling:

```
using UnityEngine;
using System.Collections;
public class Skull3D : MonoBehaviour {

    Animator animator;

    // Use this for initialization
    void Start () {
        animator = GetComponent<Animator>();
    }
    // Update is called once per frame
    void Update () {
        if(Input.GetKeyUp(KeyCode.r))
        {
            animator.SetInteger("state",1); // rotation
        }
        if(Input.GetKeyUp(KeyCode.s))
        {
            animator.SetInteger("state",2); // scaling
        }
    }
}
```

Animation can also be triggered when colliding with another specific object (collision):

```
void OnCollisionEnter(Collision col) {
    if (col.gameObject.CompareTag("wall"))
    {
        animator.SetTrigger("broken_down");
    }
}
```

a specific wall tag. By creating and using block diagrams of the Mecanim system in this way, very complex mechanisms for managing animations associated with 3D-models are achieved (Fig. 4).

Create Interactivity with Triggers

Under triggers, as a rule, they mean very general entities (even functions, program code, etc. are possible) that help to control program execution through some kind of interaction (interactivity). In the case of Unity 3D graphics, the concept of triggers is used for the property of components of the Collider type of the physical engine. Setting this property for components allows you to further process events associated with contacts with this object: when you enter (collide) with this object, when you are in this object, when you exit the object. Such actions for ensuring interactivity can be processed in the appropriate methods:

```
void OnTriggerEnter(Collider collider)
{
    // actions when entering trigger
}
void OnTriggerStay(Collider collider)
{
    // actions when staying within trigger
}
void OnTriggerExit(Collider collider)
{
    // actions when waying out trigger
}
```

Conclusions. Thus, we investigate the problems that arise when teaching medical students on physical models and proposes an approach for developing interactive software that uses 3D computer graphics in medical education.

We point out that this development procedure is focused on the use of pre-prepared models of anatomical structures, created for example on the basis of MRI images and presented in different repositories — both commercial and freely distributed (for example, BodyParts3D). Further, the process consists in using free software — which, according to the authors, would contribute to the wide development of interactive training programs in medical universities.

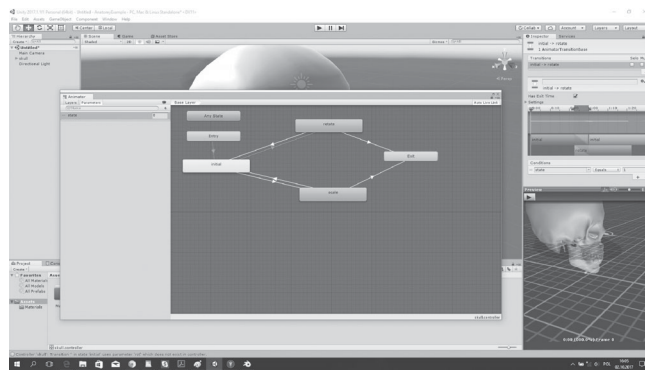


Fig. 4. Creating and managing animations with help of the system Mecanim

**The Software Offered for Usage
when Developing Computer Models of Anatomical Structures**

| Activity | Software used | Company | License |
|---|--------------------|----------------------|-------------|
| Using 3D-models of anatomical structures developed in the Anatomography project | BodyParts3D | Anatomography source | Free open- |
| Obtaining human network models with the possibility of modification | MakeHuman | The MakeHuman team | AGPL |
| Importing and processing 3D-models, creating animations | Blender | Blender Foundation | GNU GPL |
| Creating an interactive application with controlled animations | Unity Technologies | Unity Technologies | Proprietary |

We believe that the use of modern licensed development tools (Table 1), which have gained popularity today, primarily in the development of entertainment software products (computer games) has several advantages when using computer graphics for development of medical education applications: firstly, focus on processing complex grid models, 3D visualization, creating effects, interactive animation control; secondly, the presence of a sufficient number of specialist programmers who own these technologies; thirdly, sufficient debugging of these software environments (when developing Blender, Unity projects, a lot of high-class programmers were involved, projects were supported for quite a long time, today a large number of software versions have been developed to improve and fix errors).

Ключові слова: комп'ютерна графіка, мультимедіа, медична освіта, BodyParts3D, Blender, Unity, 3D-моделювання.

REFERENCES

1. Amy Manson, Matthieu Poyade, and Paul Rea. A recommended workflow methodology in the creation of an educational and training application incorporating a digital reconstruction of the cerebral ventricular system and cerebrospinal fluid circulation to aid anatomical understanding. *BMC Med Imaging*. 2015; 15: 44. doi: 10.1186/s12880-015-0088-6
2. John R. Fredieu & Jennifer Kerbo & Mark Herron & Ryan Klatte & Malcolm Cooke. Anatomical Models: a Digital Revolution. *Med. Sci. Educ.* 2015; 25: 183-194. DOI: 10.1007/s40670-015-0115-9

3. Marković D., Marković Ž. B. Development of anatomical models — chronology. *Acta Med Medianae*. 2010; 49: 56-62.

4. Riva A., Conti G., Solinas P., Loy F. The evolution of anatomical illustration and wax modelling in Italy from the 16th to early 19th centuries. *J Anat.* 2010; 216: 209-222.

5. Hopwood N. The art of medicine. *Lancet*. 2008; 372: 1946-1947.

6. Russell K. F. Ivory anatomical manikins. *Med Hist*. 1972; 16: 131-42.

7. Maerker A. Florentine anatomical models and the challenge of medical authority in late-eighteenth-century Vienna. *Stud Hist Phil Biol Biomed Sci*. 2012; 43: 730-740.

8. Douglass C., Glover R. Plastination: preservation technology enhances biology teaching. *Am Biol Teach (Natl Assoc Biol Teach)*. 2003; 65: 503.

9. Latorre R. M., García-Sanz M. P., Moreno M., Hernández F., Gil F., Lypez O. et al. How useful is plastination in learning anatomy? *Vet Med Educ*. 2007; 34: 172-176.

10. Becker B. W. Digital learning object repositories. *Behav Soc Sci Libr*. 2010; 29: 86-88.

11. Kerfoot E., Lamata P., Niederer S., Hose R., Spaan J., Smith N. Share and enjoy: anatomical models database—generating and sharing cardiovascular model data using web services. *Med Biol Eng Comput*. 2013; 51: 1181-1190.

12. Richards G., McGreal R., Hatala M., Friesen N. The evolution of learning object repository technologies: portals for on-line objects for learning. *J Dist Educ*. 2002; 17: 67-79.

Submitted 23.12.2019

Reviewer L. S. Godlevsky, MD, prof.,
date of review 24.12.2019

УДК 611:004.94

Василь Марценюк, Ірина Цикорська

ПІДХІД ДО РОЗРОБКИ КОМП'ЮТЕРНИХ МОДЕЛЕЙ АНАТОМІЧНИХ СТРУКТУР

Робота присвячена проблемі проектування 3D-моделей анатомічних структур для медичної освіти. Пропонується підхід до розробки програмного забезпечення з можливістю інтерактивного проектування анатомічних структур. Використовуване програмне забезпечення вільно розповсюджується і може застосовуватися в медичних університетах.

Ключові слова: комп'ютерна графіка, мультимедіа, медична освіта, BodyParts3D, Blender, Unity, 3D-моделювання.

UDC 611:004.94

Vasyl Martsenyuk, Iryna Tsikorska

AN APPROACH FOR DEVELOPING COMPUTER MODELS OF ANATOMICAL STRUCTURES

The work is devoted to the problem of designing 3D-models of anatomical structures for medical education. We offer an approach for software development with possibility of interactive design of anatomic structures. The software used is freely distributed and may be used in medical universities.

Key words: computer graphics, multimedia, medical education, BodyParts3D, Blender, Unity, 3D-modelling.

УДК 617-085.814.1

У. А. Байзак¹, чл.-кор. РАЕ, д-р пед. наук, канд. физ.-мат. наук,

О. А. Приболовец²,

Н. К. Тулежанов¹, канд. мед. наук, доц.,

Б. Байзакова¹, канд. биол. наук, доц.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕХАНИЧЕСКОЙ, ТЕПЛОЙ СТИМУЛЯЦИИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ТОЧЕК В КОМПЛЕКСЕ С ВОЗДЕЙСТВИЕМ ПЕРЕМЕННЫМ МАГНИТНЫМ ПОЛЕМ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

¹ *Международный казахско-турецкий университет им. А. Яссави, Туркестан, Республика Казахстан,*

² *Одесский национальный медицинский университет*

Известно, что на теле человека около 700 биологически активных точек (БАТ), однако активно используется не более 150. Диаметр БАТ изменяется в зависимости от состояния человека: от 1 мм во время сна до 1 см после пробуждения. Воздействие на БАТ (иглотерапия) сопровождается развитием анальгетического и противовоспалительного эффектов, в основе которых находятся изменения со стороны местной и общей регуляции воспалительного процесса [1; 5–7]. Поэтому применение акупунктуры эффективно при различных воспалительных заболеваниях — ревматоидном артрите, астме, язвенном колите, мигрени и др., то есть заболеваниях, которые демонстрируют стойкость к традиционным методам лечения [2; 4].

В настоящее время воздействие на БАТ применяется как самостоятельно, так и в качестве компонента общего или сегментарного массажа, а также в

сочетании с другими методами рефлексотерапии [1; 3]. В современной медицине наряду с традиционными методами используются и другие виды воздействия на БАТ: иглокальвание (акупунктура), точечный массаж (акупрессура), термическое (прижигание, прогревание, воздействие холодом), баночный массаж (создает вакуум над точкой), электропунктура (воздействие электротоком микроамперного диапазона), лазерное, ультрафиолетовое, микроволновое и воздействие магнитным и электромагнитным полем [1–3].

Целью настоящего исследования было определение эффективности разработанной аппаратной технологии комплексного воздействия на точки акупунктуры у пациентов после операции по поводу аппендэктомии. Подобный подход был оправдан тем, что акупунктура является эффективной при различных воспалительных процессах [5–7].

Материалы и методы исследования

В настоящем исследовании применяли устройство комплексного воздействия на БАТ, разработанное в Международном казахско-турецком университете (МКТУ) им. А. Яссави, принципиальная схема которого представлена на рис. 1.

Устройство работает следующим образом: на катушку 5, фиксированную по периметру неподвижного корпуса, подается переменный ток частотой 10–20 Гц, напряжением 12 В, который возбуждает переменное магнитное поле вокруг катушки, что приводит в колебательное движение подвижный ферромагнитный элемент 6 вверх-вниз, и в результате обеспечиваются ритмичные механические воздействия (массаж) БАТ. При этом для оценки эффективности воздействия была избрана частота 16 Гц, обеспечивающая выраженный сосудорасширяющий эффект [3]. Тепловое фокальное воздействие

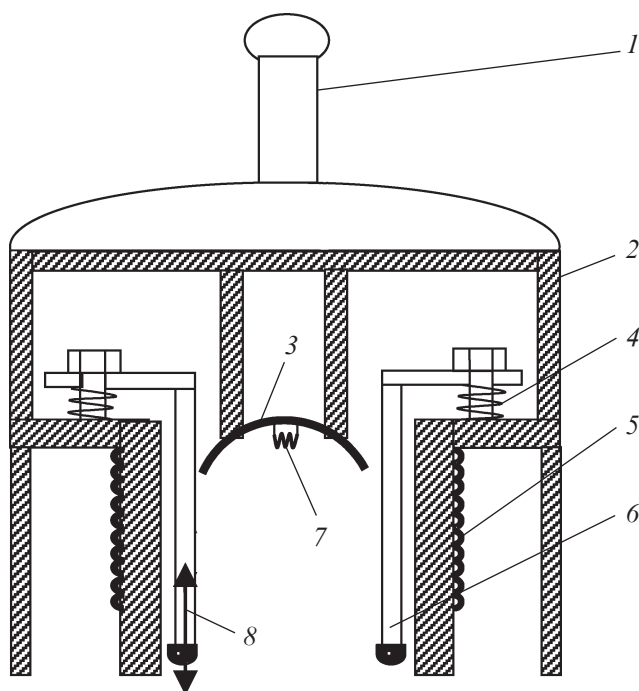


Рис. 1. Принципиальная схема прибора комплексного воздействия на биологически активные точки: 1 — ручка; 2 — цельный пластмассовый корпус; 3 — рефлектор; 4 — пружина; 5 — катушка на поверхности корпуса; 6 — подвижный вибрирующий элемент из ферромагнита с резиновой подушкой; 7 — нагревательный элемент; 8 — двусторонней стрелкой обозначено направление движения подвижного элемента (вверх-вниз)

на БАТ обеспечивает рефлектор 3 с нагревательным элементом 7, неподвижно фиксированные на корпусе устройства. Генерируемое тепло, таким образом, фокусируется на зоне БАТ. Следует подчеркнуть, что одновременно с механическим и тепловым воздействием, осуществляется воздействие низкочастотным магнитным полем (16 Гц) на зону БАТ, которая, в связи с точечным действием механического и теплового факторов, становится более восприимчивой к эффектам магнитного поля.

Устройство для одновременного массажа, теплового и магнитного воздействия приведено на рис. 1. Выбор БАТ и их стимуляцию осуществляли по технологии [5] три раза в сутки (9.00, 13.00 и 18.00), начиная с 2 ч с момента проведения операции.

Возраст пациентов, участвующих в наблюдении, составил 41,3 года (15–67 лет). Исследования проведены в соответствии с требованиями комиссии по биоэтике МКГУ им. А. Ясави. Все наблюдения выполнены с информированным согласием пациентов.

Определение выраженности болевых ощущений проводили после оценки пациентом интенсивности боли до и в послеоперационном периоде (через 4, 12 и 24 ч) по 11-бальной шкале [8]. При этом шкала охватывала субъективные характеристики от 0 баллов — «отсутствие боли» и до 10 баллов — «наиболее нетерпимые болевые ощущения, которые когда-либо приходилось испытывать» в состоянии покоя и после кашлевой пробы [8]. У пациентов определяли показатели клинической

эффективности лечения — время от момента завершения оперативного вмешательства до самостоятельного принятия пациентом вертикального положения, а также времени пребывания пациентов в стационаре. Всего в основную группу (воздействие на БАТ) вошли 25 пациентов с инфильтративной формой аппендицита, а в группу сравнения — 22 пациента с аппендэктомией, выполняемой традиционным способом.

Результаты исследований обрабатывали с применением медико-биологических методов описательной и аналитической статистики.

Результаты исследования и их обсуждение

Изучение субъективной выраженности болевых ощущений у пациентов в течение первых 4–24 ч с момента вмешательства показало снижение выраженности боли на 35,5 % к концу наблюдения (табл. 1). При этом снижение болевых ощущений, провоцируемых кашлевой пробой, отмечалось на 27,2 %. У пациентов с воздействием на БАТ снижение за аналогичный промежуток времени составило 62,5 %, что было достоверно больше в сравнении с динамикой изучаемого показателя у пациентов с традиционным лечением ($p < 0,05$). Снижение боли после кашлевой пробы за указанный период составило 60,7 % ($p < 0,05$). Сравнение интенсивности болевых ощущений у пациентов с воздействием на БАТ через 12 ч с момента вмешательства показало достоверное снижение в сравнении с таковым у пациентов с традиционным лечением на 32,7 % ($p < 0,05$) и на 35,5 % при кашлевой пробе ($p < 0,05$). Через 24 ч с момента операции подоб-

**Выраженность болевого синдрома
у пациентов с комплексным воздействием
на биологически активные точки после аппендэктомии, М±m**

| Наблюдение | Время с момента окончания операции, ч | | |
|---|---------------------------------------|----------|----------|
| | 4 | 12 | 24 |
| Традиционное лапароскопическое вмешательство (n=22) | | | |
| В покое | 6,2±1,5 | 4,9±1,0 | 4,0±0,8 |
| Кашлевая проба | 7,0±1,6 | 6,2±1,3 | 5,1±1,1 |
| Лапароскопическое вмешательство с применением разработанного устройства (n=25) | | | |
| В покое | 5,6±1,2 | 3,3±0,9* | 2,1±0,7* |
| Кашлевая проба | 6,1±1,4 | 4,0±1,2* | 2,4±0,9* |

Примечание. * — $p < 0,05$ в сравнении с соответствующим показателем в группе пациентов с традиционным лечением (критерий U Манна — Уитни).

ные различия составили 47,5 и 53,0 % ($p < 0,05$) (см. табл. 1).

У пациентов с применением воздействия на БАТ период до самостоятельного подъема был на 11,2 % меньше, чем у пациентов с традиционной лапароскопической аппендэктомией, и составил (9,7±1,3) ч ($p > 0,05$). В то же время период пребывания пациентов в стационаре при условии применения разработанного метода был короче на 27,6 % и составил (2,67±±0,60) сут. ($p < 0,05$).

Таким образом, представленные результаты показали, что в условиях применения разработанного метода комплексной стимуляции биологически активных точек у пациентов в период после аппендэктомии отмечается меньшая выраженность болевых ощущений, в том числе спровоцированных кашлевой пробой. Кроме того, регистрировалось ускорение процесса реабилитации пациентов, выражавшееся в сокращении времени пребывания в стационаре. Подобное благоприятное действие разработанной технологии комплексной стимуляции БАТ может объясняться тем, что после воздействия на БАТ с помощью иглотерапии содержание интерлейкинов -2,

-4 и -6, интерлейкина-1-бета, а также интерферона-гамма возросло, в то время как содержание фактора некроза опухоли-альфа — наоборот, снижалось [5]. Кроме того, важным является эффект снижения уровня кортикостероидных гормонов, вовлечение эндогенной системы оксида азота, а также увеличение высвобождения нейропептидов — нейрокина А, нейропептида Y, субстанции P [6].

Также следует отметить, что воздействие магнитным полем оказывает общее седативное и гипотензивное, дезагрегационное и гипокоагуляционное действие, улучшает микроциркуляцию и регионарное кровообращение, благоприятно влияет на иммунореактивные и нейровегетативные процессы [2].

Принимая во внимание подобные комплексные механизмы действия активации БАТ на организм человека, установленную достаточно высокую эффективность восстановления пациентов в послеоперационном периоде, можно полагать, что разработанная технология воздействия будет эффективной и при других заболеваниях, а также в реабилитационном периоде пациентов не только хирургического профиля.

Выводы

Воздействие на биологически активные точки с помощью механического надавливания (акупрессура), тепла и переменного магнитного поля у пациентов после аппендэктомии обеспечивает аналгетическое действие и сокращает период пребывания пациентов в стационаре.

Ключові слова: біологічно активна точка, акупунктура, післяопераційна реабілітація, аналгезія.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лувсан Г. Традиционные и современные аспекты восточной рефлексотерапии. 2-е изд., перераб. Москва: Наука, 1990. 576 с.
2. Улащик В. С., Лукомский И. В. Общая физиотерапия. 3-е изд., стереотип. Минск: Книжный Дом, 2008. 512 с.
3. Механические колебания и резонансы в организме человека / А. Б. Тимофеев, Г. А. Тимофеев, Е. Е. Фаустова и др. Москва: ФизМатЛит. 2008. 262 с.
4. Zijlstra F., Berg I., Huygen F., Han X. Anti-inflammatory actions of acupuncture. *Mediators Inflamm.* 2003. Vol. 12. P. 59–69.
5. Development of Researches on Cytokine Mechanisms in Analgesia and Anti-inflammation in Acupuncture Therapy for Rheumatoid Arthritis / S. H. Hong, S. S. Ding, K. Zhang et al. *Zhen Ci Yan Jiu.* 2016. Vol. 25, N 41 (5). P. 469–473.
6. Electroacupuncture Enhances Antioxidative Signal Pathway and Attenuates Neuropathic Pain Induced by Chemotherapeutic Paclitaxel / X. Zhao, L. Liu, Y. Wang et al. *Physiological Research.* 2019. Vol. 30, N 68 (3). P. 501–510.
7. Manual acupuncture plus usual care versus usual care alone in the treatment of endometriosis-related chronic pelvic pain: study protocol for a randomised controlled feasibility study / M. Armour, C. A. Smith, S. Schabrun et al. *Pilot and Feasibility Studies.* 2018. Vol. 4. P. 10.
8. Role of diagnostic laparoscopy in patients with acute or chronic nonspecific abdominal pain / A. Rubbia, G. A. Faryal, I. Javeria, M. Roohul. *World J. Laparoscop. Surg.* 2015. Vol. 8 (1). P. 7–12.

Поступила в редакцию 23.12.2019

Рецензент д-р мед. наук,
проф. Л. С. Годлевский,
дата рецензии 24.12.2019

УДК 617-085.814.1

У. А. Байзак, О. А. Приболовец, Н. К. Тулежанов, Б. Байзакова

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕХАНИЧЕСКОЙ, ТЕПЛОЙ СТИМУЛЯЦИИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ТОЧЕК В КОМПЛЕКСЕ С ВОЗДЕЙСТВИЕМ ПЕРЕМЕННЫМ МАГНИТНЫМ ПОЛЕМ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

Разработанное устройство для комплексного воздействия на биологически активные точки с помощью механического надавливания (акупрессура), тепла и переменного магнитного поля применялось у пациентов после аппендэктомии в раннем послеоперационном периоде. Применение данного устройства сопровождалось снижением боли через 12 ч с момента вмешательства в сравнении с таковым у пациентов с традиционным лечением в покое на 32,7 % ($p < 0,05$) и на 35,5 % при кашлевой пробе ($p < 0,05$). Через 24 ч с момента операции подобные различия составили 47,5 и 53,0 % ($p < 0,05$). Период пребывания пациентов в стационаре при условии применения разработанного метода был короче на 27,6 % ($p < 0,05$). Предлагаемое устройство может быть использовано для послеоперационной реабилитации пациентов.

Ключевые слова: биологически активная точка, акупунктура, послеоперационная реабилитация, аналгезия.

UDC 617-085.814.1

U. A. Bayzak, O. A. Prybolovets, N. K. Tulezhanov, B. Bayzakova

THE ESTIMATION OF THE EFFECTIVENESS OF MECHANIC, HEATING AND MAGNETIC FIELD STIMULATION OF BIOLOGICALLY ACTIVE POINTS IN PATIENTS DURING POSTOPERATIVE PERIOD

The developed device which caused complex impact upon biologically active points via mechanical pressure (acupressure), heating and oscillatory magnetic field was used in patients after appendectomy during early postoperative period. The usage of such device was followed by pain reduction in 12 h from the moment of operation by 32.7% ($p < 0.05$) at relaxed state and by 35.5% after coughing test ($p < 0.05$) when compared with patients who underwent traditional rehabilitation. In 24 h from the moment of operation analogous differences were 47.5% and 53.0% ($p < 0.05$) correspondently. The period of patient's staying at hospital shortened by 27.6% under conditions of developed device exploration ($p < 0.05$). The developed technology might be benefit for the rehabilitation of patients with different surgical interventions.

Key words: biologically active point, acupuncture, postoperative rehabilitation, analgesia.

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ для журналу «Досягнення біології та медицини»

Звертаємо увагу авторів на те, що публікація матеріалів у журналах «Одеський медичний журнал» і «Досягнення біології та медицини», які видаються Одеським національним медичним університетом, — платна. Оплата здійснюється після рецензування статей та схвалення їх до друку, про що авторів повідомляють додатково.

З питань сплати за публікацію статей та довідок про їх надходження й опрацювання просимо звертатися до Ірини Петрівни Камишної за тел. +38 (048) 728-50-32 (р.), +38 (068) 908-06-06 (м.), e-mail: iryna.kamyshna@onmedu.edu.ua.

Копію квитанції про сплату слід надсилати поштою на адресу: Одеський національний медичний університет, редакція журналу (назва журналу), Валіховський пров., 2, м. Одеса, 65082 — або передавати на факс +38 (048) 723-22-15 для І. П. Камишної.

До розгляду приймаються статті, які відповідають тематиці журналу й нижченаведеним вимогам.

1. Стаття надсилається до редакції у двох примірниках, підписаних усіма авторами. Вона супроводжується направленням до редакції, завізованим підписом керівника та печаткою установи, де виконано роботу, а для вітчизняних авторів також експертним висновком, що дозволяє відкрити публікацію. До неї на окремому аркуші додаються відомості про авторів, які містять вчене звання, науковий ступінь, прізвище, ім'я та по батькові (повністю), місце роботи та посаду, яку обіймає автор, адресу для листування, номери телефонів і факсів.

Якщо у статті використано матеріали, які є інтелектуальною власністю кількох організацій і раніше не публікувалися, автор повинен надати дозвіл на їх публікацію кожної з цих організацій. Окремо додається підписана усіма авторами Декларація щодо оригінальності тексту статті (див. додаток до Правил).

Автори повинні повідомити, для якої рубрики (розділу) призначена стаття. Основні рубрики (розділи) журналу: «Фундаментальні проблеми медицини та біології», «Нові медико-біо-

логічні технології», «Оригінальні дослідження», «Огляди», «Інформація, хроніка, ювілей». Докладніше про зміст рубрик (розділів) читайте на 3-й сторінці обкладинки.

2. Редакція віддає перевагу одноосібним роботам і роботам, виконаним невеликим колективом авторів (2–3). У першу чергу друкуються статті передплатників журналу, а також замовлені редакцією.

Не приймаються до розгляду статті, що вже були надруковані в інших виданнях, а також роботи, які за своєю сутністю є переробкою опублікованих раніше статей і не містять нового наукового матеріалу або нового наукового осмислення вже відомого матеріалу. За порушення цієї умови відповідальність цілковито покладається на автора.

3. Мова статей — українська для вітчизняних авторів, російська для авторів з інших країн СНД.

4. Матеріал статті повинен бути викладеним за такою схемою:

- а) індекс УДК;
- б) ініціали та прізвище автора (авторів), науковий ступінь;
- в) назва статті;
- г) повна назва установи, де виконано роботу;
- д) постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями;
- е) аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор;
- ж) виділення не вирішених раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується означена стаття;
- з) формулювання цілей статті (постановка завдання);
- и) виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів;
- к) висновки з даного дослідження і перспективи подальших розвідок у даному напрямку;
- л) література;
- м) два резюме — мовою статті й англійською обсягом до 800 друкованих літер кожне за такою схемою: індекс УДК, ініціали та прізвище автора (ав-

торів), назва статті, текст резюме, ключові слова (не більше п'яти).

5. Обсяг оригінальних та інших видів статей не повинен перевищувати 8 машинописних сторінок, оглядів — 10, коротких повідомлень — 2.

Зауважуємо: загальний обсяг містить усі елементи публікації, тобто заголовні дані, власне статтю чи повідомлення, перелік літератури, резюме, ключові слова, таблиці (не більше трьох), графічний матеріал (не більше двох рисунків або фото) тощо, крім відомостей про авторів. Але вільна площа окремих аркушів, на яких вміщено невеликі таблиці, рисунки та ін., із загально-го підрахунку вилучається.

6. Текст друкують на стандартному машинописному аркуші (ширина полів: лівого, верхнього та нижнього по 2 см, правого — 1 см), сторінка тексту повинна містити не більше 32 рядків по 64 знаки в рядку.

У статтях повинна використовуватися міжнародна система одиниць СІ.

Хімічні та математичні формули вдруковують або вписують. Структурні формули оформляють як рисунки. У формулах розмічають: малі та великі літери (великі позначають двома рисками знизу, малі — двома рисками зверху простим олівцем); латинські літери підкреслюють синім олівцем; грецькі літери обводять червоним олівцем, підрядкові та надрядкові цифри і літери позначають дугою простим олівцем.

До розгляду приймаються лише статті, виконані з використанням комп'ютерних технологій. При цьому до матеріалів на папері обов'язково додають матеріали комп'ютерного набору та графіки на дискеті — теж у двох примірниках. Текст слід друкувати шрифтом Times New Roman (Times New Roman Cyr) 14 пунктів через півтора інтервалу й зберігати у файлах форматів Word for Windows або RTF (Reach Text Format) — це дозволяє будь-який сучасний текстовий редактор.

Не слід імпортувати у текст ніякі об'єкти: таблиці, графіки, рисунки тощо.

7. Таблиці можна створювати лише засобами того самого редактора, який застосовано для набору основного тексту. Їх слід друкувати на окремих сторінках; вони повинні мати нумерацію та назву.

8. Графічний матеріал може бути виконаним у програмах Excel, MS Graph і поданим у окремих файлах відповідних форматів, а також у форматах TIF, CDR або WMF. При цьому роздільна здатність штрихових оригіналів (графіки, схеми) повинна бути 300–600 dpi B&W, напівтонових (фотографії та ін.) 200–300 dpi Gray

Scale (256 градацій сірого). Ширина графічних оригіналів — 5,5; 11,5 та 17,5 см.

Рисунки та підписи до них виконують окремо і подають на окремому аркуші. На зворотному боці кожного рисунка простим олівцем слід указати його номер і назву статті, а в разі необхідності позначити верх і низ.

Відповідні місця таблиць і рисунків потрібно позначити на полях рукопису. Інформація, наведена в таблицях і на рисунках, не повинна дублюватися.

9. Список літератури оформлюється відповідно до ДСТУ 8302:2015, а скорочення слів і словосполучень — відповідно до ДСТУ 3582–97 та ГОСТ 7.12–93 і 7.11–78.

Список літературних джерел повинен містити перелік праць за останні 5 років і лише в окремих випадках — більш ранні публікації. В оригінальних роботах цитують не більше 10 джерел, а в оглядах — до 30. До списку літературних джерел не слід включати роботи, які ще не надруковані.

У рукопису посилання на літературу подають у квадратних дужках згідно з нумерацією за списком літератури. Література у списку розміщується згідно з порядком посилань на неї у тексті статті. Якщо наводяться роботи лише одного автора, вони розміщуються за хронологічним порядком.

На кожну роботу в списку літератури має бути посилання в тексті рукопису.

10. Редакція залишає за собою право рецензування, редакційної правки статей, а також відхилення праць, які не відповідають вимогам редакції до публікацій, без додаткового пояснення причин. Рукописи авторам не повертаються.

З метою підвищення відповідальності рецензента за рекомендовану працю під статтею вказуються його науковий ступінь, вчене звання, ініціали та прізвище, за винятком статей, представлених членами НАН і відомчих академій України.

11. Статті, відіслані авторам для виправлення, слід повернути до редакції не пізніше ніж через три дні після одержання. В авторській коректурі допустиме виправлення лише помилок набору.

12. Статті треба надсилати за адресою: Редакція журналу «Досягнення біології та медицини», Одеський національний медичний університет, Валіховський пров., 2, Одеса, 65082, Україна.

Редакційна колегія

ДЕКЛАРАЦІЯ
щодо оригінальності тексту наукової статті

Я(ми), *(П.І.Б. автора або авторів — указують-ся всі автори наукової статті)*, декларує(ємо), що в статті *(назва наукової статті)* наявним є оригінальний текст, отриманий у результаті власних досліджень (клінічних спостережень), **відсутні** некоректні цитування, запозичення іншого тексту, відомості, передбачені ст. 32 та 69 Закону України «Про вищу освіту».

Заявляю(ємо), що моя(наша) наукова робота виконана самостійно і в ній не міститься елементів плагіату.

Усі запозичення з друкованих та електронних джерел, а також із захищених раніше наукових робіт, кандидатських і докторських дисертацій мають відповідні посилання.

Я(ми) ознайомлений(і) з чинним Положенням про виявлення академічного плагіату, згідно з яким наявність плагіату є підставою для відмови прийняття наукової статті до опублікування в науковому журналі Одеського національного медичного університету.

Дата

Підпис(и)

Примітки: 1. У Декларації повинні бути підписи всіх авторів наукової статті, які мають бути засвідчені установою, де вони працюють.

2. Якщо автори статті є співпрацівниками різних установ, то Декларація повинна бути з кожної Установи.

DOSÂGNENNÂ BÌOLOGÌÌ ta MEDICINI

SCIENTIFIC JOURNAL

Founders

The National Academy of Sciences of Ukraine
The National Academy of Medical Sciences of Ukraine
The Odessa National Medical University

Editor-in-chief

Academician of the NAMS of Ukraine,
the Ukraine State Prize Winner V. M. ZAPOROZHAN

Science Editor

MD, professor L. S. GODLEVSKY

Executive Secretary

MD, professor P. B. ANTONENKO

Editorial Board

P. B. Antonenko, Yu. I. Bazhora, L. S. Godlevsky, V. V. Godovan, A. I. Gozhenko,
M. Ya Golovenko, D. I. Zabolotnyy, O. O. Zelinskyy, M. A. Kashtalyan,
V. Y. Kresyun, A. P. Levytskyy, O. O. Mardashko, M. S. Regeda, Yu. G. Romanova,
A. S. Son, O. O. Starets, O. A. Shandra, T. O. Filipova

Editorial Council

S. A. Andronati (Odesa), G. M. Butenko (Kyiv), D. D. Zerbino (Lviv),
Aneliya Dimitrova Klisarova (Bulgaria), V. M. Kovalenko (Kyiv),
M. M. Korda (Ternopil), V. A. Kordyum (Kyiv), O. O. Kryshtal (Kyiv),
Jose Alejandro Madrigal (Great Britain), O. G. Reznikov (Kyiv),
A. M. Romanenko (Kyiv), M. D. Tronko (Kyiv), Ralf Huss (Germany),
V. F. Chekhun (Kyiv)

Журнал

ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

- ▶ **проблемні статті з нових медико-біологічних технологій**
 - * технології створення нових лікарських засобів, вакцин, діагностикумів
 - * біотехнології в лабораторній практиці
 - * діагностичні, лікувальні та профілактичні технології

- ▶ **оригінальні дослідження — результати пріоритетних робіт, що вносять суттєвий вклад у розвиток медицини та біології**

- ▶ **статті з фундаментальних проблем медицини та біології**
 - * молекулярної біології та генетики
 - * біології та біофізики клітин
 - * фізіології, біохімії та морфології людини
 - * експериментальної та клінічної фармакології та патофізіології
 - * нові досягнення в галузі вивчення етіології та патогенезу захворювань
 - * сучасні досягнення в діагностиці, профілактиці та лікуванні захворювань

- ▶ **огляди з сучасних актуальних проблем біології та медицини**

- ▶ **проблеми доказової, трансляційної та персоналізованої медицини**

- ▶ **інформація, хроніка, ювілеї**