

SCI-CONF.COM.UA

TOPICAL ISSUES IN PHARMACY AND MEDICAL SCIENCES



ABSTRACTS OF III INTERNATIONAL
SCIENTIFIC AND PRACTICAL CONFERENCE
DECEMBER 9-10, 2019

**TOKYO
2019**

TOPICAL ISSUES IN PHARMACY AND MEDICAL SCIENCES

Abstracts of III International Scientific and Practical Conference

Tokyo, Japan

9-10 December 2019

Tokyo, Japan

2019

UDC 001.1

BBK 47

The 3rd International scientific and practical conference “Topical issues in pharmacy and medical sciences” (December 9-10, 2019) CPN Publishing Group, Tokyo, Japan. 2019. 60 p.

ISBN 978-4-9783419-6-9

The recommended citation for this publication is:

Ivanov I. Analysis of the phaunistic composition of Ukraine // Topical issues in pharmacy and medical sciences. Abstracts of the 3rd International scientific and practical conference. CPN Publishing Group. Tokyo, Japan. 2019. Pp. 21-27. URL: <http://sci-conf.com.ua>.

Editor

Komarytskyy M.L.

Ph.D. in Economics, Associate Professor

Editorial board

Ryu Abe (Kyoto University)

Yutaka Amai (Osaka City University)

Hideki Hashimoto (Kwansei Gakuin University)

Tomohisa Hasunuma (Kobe University)

Haruo Inoue (Tokyo Metropolitan University)

Osamu Ishitani (Tokyo Institute of Technology)

Nobuo Kamiya (Osaka City University)

Akihiko Kudo (Tokyo University of Science)

Takumi Noguchi (Nagoya University)

Masahiro Sadakane (Hiroshima University)

Vincent Artero, France

Dick Co, USA

Holger Dau, Germany

Kazunari Domen, Japan

Ben Hankamer, Australia

Osamu Ishitani, Japan

Collection of scientific articles published is the scientific and practical publication, which contains scientific articles of students, graduate students, Candidates and Doctors of Sciences, research workers and practitioners from Europe, Ukraine, Russia and from neighbouring countries and beyond. The articles contain the study, reflecting the processes and changes in the structure of modern science. The collection of scientific articles is for students, postgraduate students, doctoral candidates, teachers, researchers, practitioners and people interested in the trends of modern science development.

e-mail: medpharm@sci-conf.com.ua

homepage: sci-conf.com.ua

©2019 Scientific Publishing Center “Sci-conf.com.ua” ®

©2019 CPN Publishing Group ®

©2019 Authors of the articles

TABLE OF CONTENTS

Кардиология и ревматология

1. Останіна Т. Г., Яковлева Ю. С., Кривсун А. О. Особливості ліпідного обміну у пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями та цукровим діабетом другого типу 6

Медицинская биология, морфология и генетика

2. Людкевич Г. П., Сухань С. С., Ковальчук О. І., Соловей О. С., Великоцький Т. М. АСТN3 (rs 1815739) ген швидкості, витривалості у елітних спортсменів 11
3. Людкевич Г. П., Сухань С. С., Орленко В. С., Лисицька Є. В., Гайдуков Н. В. Варіанти поліморфізму AMPD1 гену при різноманітних нозологіях та їх ускладненнях 16
4. Сухань С. С., Людкевич Г. П., Верстюк С. Б., Ботаневич Є. О., Душенюк П. М. Роль циліарного нейротрофічного фактору у розвитку дегенеративних змін центральної нервової системи 21

Оториноларингология

5. Бичкова Н. С., Душик А. О. Вибір методу зупинки носових кровотеч, у хворих які тривало приймають антикоагулянти або дезагреганти 26

Офтальмология

6. Гайдуков Н. В., Людкевич Г. П., Сухань Д. С. Використання плр як арбітражного методу при виявленні поліморфізму TNF- α у хворих на увеїт 32
7. Михейцева І. М., Мотасім В. А. Р. А., Коломійчук С. Г., Журавок Ю. А. Стан тіолових та дисульфідних груп білків в кришталіку кроликів при моделюванні світлової катаракти в умовах підвищеного внутрішньочного тиску 36

Педиатрия

8. Makhmutov R. F., Bobrovitskaya A. I., Makhmutova A. R. Variability of clinical manifestations of epstein–barr viral infection in children 41

Социальная медицина, фармация и организация здравоохранения

9. Buleshov M. A., Turdalieva B. S., Chulpanov U. Y. Problems of development of high-tech medical care to the population of the republic of Kazakhstan 47

**Фармакологическая коррекция патологических процессов,
доклинические исследования**

10. Krasilnikova O. A. JNK inhibitor prevents acetaminophen-induced neutral lipids accumulation in hepatocytes 51

**Фармацевтический и химико-токсикологический анализ,
стандартизация лекарств**

11. Мерзликин С. И. Разработка методов аналитической диагностики комбинированных отравлений глибенкламидом 55

КАРДИОЛОГИЯ И РЕВМАТОЛОГИЯ

ОСОБЛИВОСТІ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ У ПАЦІЄНТІВ З СЕРЦЕВО-СУДИННИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ДРУГОГО ТИПУ

Останіна Тетяна Георгіївна,
К.М.Н.

Яковлєва Юлія Сергіївна,
Кривсун Аліна Олександрівна
Студенти

Дніпровський національний університет ім. О. Гончара
м. Дніпро, Україна

Вступ. На сьогоднішній день, заданими Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), серцево-судинні захворювання (ССЗ) займають перше місце за поширеністю у світі і являються головною причиною смертності у більшості економічно розвинутих країн, причому на їх долю припадає близько половини випадків у структурі загальної смертності. Згідно зі статистикою ВООЗ, від серцево-судинних захворювань щорічно помирає понад 16 млн. осіб [1, с.185].

Поширеність ССЗ збільшується з кожним роком у зв'язку зі старінням населення, зміною способу життя та психологічним навантаженням. Очікується, що до 2020 року від ССЗ у світі буде померати приблизно 25 млн. осіб на рік, причому в половині випадків саме від ішемічної хвороби серця (ІХС). В Україні смертність від захворювань системи кровообігу у 2018 р. склала 52923,6 на 100 тис. населення [2, с. 20].

Серцево-судинні ускладнення є основною причиною інвалідизації і смертності й у хворих на цукровий діабет (ЦД) другого типу. Частота таких ускладнень у хворих на ЦД становить від 64 до 98% випадків [3, с. 116].

За кардіоваскулярним ризиком цукровий діабет прирівнюється до ішемічної хвороби серця внаслідок типової для нього асоціації з множинними факторами ризику атеросклерозу та ІХС [1, с. 185; 4, с. 47]. За сучасною стратегією щодо зменшення кардіоваскулярного ризику головну увагу звертають на здійснення адекватного контролю за гіпер- і дисліпідемією, котрі пов'язані з формуванням і прогресуванням системного атеросклерозу та інших серцево-судинних захворювань людини [5, с. 93; 6, с. 2906].

Гіперхолестеринемія в більшій мірі пов'язана з розвитком коронарного атеросклерозу. Гіпертригліцеридемія в одночасному поєднанні з низьким рівнем холестерину ліпопротеїдів високої щільності більш характерна для людей з цукровим діабетом 2-го типу і метаболічним синдромом, що сприяє розвитку атеросклерозу коронарних та церебральних судин. Порушення ліпідного обміну неможливо розглядати без інших, неліпідних факторів ризику розвитку атеросклерозу, які у поєднанні з дисліпідемією збільшують небезпеку його стрімкого прогресування [7, с.240; 8, с. 26].

Мета дослідження: визначити особливості ліпідного обміну у пацієнтів з захворюваннями серцево-судинної системи та цукровим діабетом другого типу у гендерному аспекті.

Матеріали і методи дослідження. В роботі були використані стандартні методи обстеження хворих, які включали збір анамнезу та антропометричних даних. Показники ліпідного профілю визначали на автоматичному біохімічному аналізаторі «Beckman Coulter AU480».

Результати і обговорення. Об'єктом дослідження стали 193 пацієнта (101 чоловік, 92 жінки) з високим та дуже високим кардіоваскулярним ризиком, вік яких у середньому становив $66,79 \pm 11,47$ років. В залежності від обтяжуючого фактору (наявність в анамнезі перенесеного інфаркту міокарду або інфаркту головного мозку, коморбідної патології (цукровий діабет 2-го типу)), всі пацієнти були розподілені на 4 групи:

1 група (n=121) – пацієнти з ІХС (стабільною стенокардією);

2 група (n=30) – пацієнти з ІХС та ЦД другого типу;

3 група (n=29) – пацієнти з ІХС, котрі перенесли інфаркт міокарду (ІМ);

4 група (n=13) – пацієнти на АГ, котрі перенесли гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК).

Демографічна характеристика і гендерні особливості досліджуваних показників (загального холестерину (ЗХ), ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), тригліцеридів (ТГ)) по групах хворих представлені в табл.1.

Всі групи хворих були порівнянні за віком, в той же час середній вік в жіночих підгрупах був дещо вищим, ніж в підгрупах чоловіків. В 4й групі середній вік в підгрупі жінок (4Б) склав $74,29 \pm 12,07$ років, що значно вище середнього віку чоловіків в даній підгрупі ($54,67 \pm 15,47$ років). Більшість обстежених пацієнтів, незалежно від статі, мали надлишкову масу тіла ($ІМТ > 25 \text{ кг/м}^2$) та ожиріння І ступеню ($ІМТ > 30 \text{ кг/м}^2$): показники середнього ІМТ у всіх підгрупах перевищували нормальні значення.

Таблиця 1

**Гендерні особливості показників ліпідного обміну у хворих
з серцево-судинними захворюваннями та ЦД 2-го типу**

№ з/п	Показники	Група 1 (n=121)		Група 2 (n=30)		Група 3 (n=29)		Група 4 (n=13)	
		1А (n=60)	1Б (n=61)	2А (n=15)	2Б (n=15)	3А (n=20)	3Б (n=9)	4А (n=6)	4Б (n=7)
1	Середній вік, років	$66,13 \pm 12,83$	$67,75 \pm 10,12$	$64,93 \pm 12,28$	$70,07 \pm 9,33$	$65,65 \pm 8,58$	$67,11 \pm 9,98$	$54,67 \pm 15,47$	$74,29 \pm 12,07$
2	ІМТ, кг/м^2	$28,98 \pm 4,00$	$29,40 \pm 4,64$	$30,94 \pm 6,44$	$31,18 \pm 6,14$	$30,54 \pm 4,81$	$29,17 \pm 6,93$	$29,23 \pm 4,55$	$31,67 \pm 3,09$
3	ЗХ, ммоль/л	$5,45 \pm 1,35$	$6,05 \pm 1,80$	$5,24 \pm 2,05$	$5,33 \pm 1,79$	$4,79 \pm 1,63$	$6,06 \pm 1,71$	$4,87 \pm 1,34$	$5,63 \pm 0,68$
4	ЛПВЩ, ммоль/л	$1,22 \pm 0,21$	$1,76 \pm 0,34$	$1,28 \pm 0,63$	$1,50 \pm 0,30$	$1,06 \pm 0,34$	$1,80 \pm 0,37$	$0,98 \pm 0,17$	$1,46 \pm 0,18$
5	ТГ, ммоль/л	$2,23 \pm 0,82$	$1,59 \pm 0,32$	$2,16 \pm 0,36$	$2,14 \pm 0,73$	$2,02 \pm 0,55$	$1,86 \pm 0,83$	$1,76 \pm 0,93$	$1,09 \pm 0,26$
6	ЛПНЩ, ммоль/л	$4,11 \pm 1,35$	$4,34 \pm 1,59$	$3,77 \pm 1,57$	$3,77 \pm 1,45$	$3,69 \pm 1,91$	$4,17 \pm 1,49$	$3,51 \pm 1,15$	$3,69 \pm 0,55$

Примітка: А – чоловіки, Б – жінки

Середній рівень ЗХ у всіх підгрупах (крім 3А та 4А) перевищував нормальні значення ($>5,2$ ммоль/л). Також відмічено, що рівень ЗХ в усіх групах, незалежно від захворювання, був декілька вищий у жінок, ніж у чоловіків.

Середній рівень ЛНВЩ у всіх досліджуваних підгрупах був в нормальних значеннях ($>1,0$ ммоль/л у чоловіків та $>1,2$ ммоль/л у жінок), крім підгрупи чоловіків з ГПМК в анамнезі (4А), де він склав $0,98 \pm 0,17$ ммоль/л. Можливо, цим може бути обумовлено розвиток гострого порушення мозкового кровообігу у чоловіків в більш молодому віці (середній вік у 4А підгрупі склав $54,67 \pm 15,47$), ніж у жінок. Також нами відмічено, що у всіх групах хворих рівень ЛПВЩ був вищим у жіночих підгрупах.

Зареєстровано підвищений рівень ТГ ($>1,7$ ммоль/л) у всіх підгрупах чоловіків незалежно від серцево-судинного захворювання: 1А – $2,23 \pm 0,82$ ммоль/л, 2А – $2,16 \pm 0,36$ ммоль/л, 3А – $2,02 \pm 0,55$ ммоль/л, 4А – $1,76 \pm 0,93$ ммоль/л. В той же час, підвищення рівня ТГ у жінок було відмічено тільки в підгрупах з ІХС та ЦД 2-го типу ($2,14 \pm 0,73$ ммоль/л) та перенесеним ІМ ($1,86 \pm 0,83$ ммоль/л), тоді як в підгрупах 1Б і 4Б середній рівень ТГ у жінок був в межах нормальних величин. При порівнянні окремо жіночих та чоловічих підгруп можна відмітити, що у всіх групах (окрім 2-ї) рівень ТГ був вищим у чоловіків, ніж у жінок. У групі з ІХС та ЦД 2-го типу рівень ТГ був однаково підвищеним незалежно від статі хворих: $2,16 \pm 0,36$ ммоль/л (у чоловіків) та $2,14 \pm 0,73$ ммоль/л (у жінок).

Середній рівень ЛПНЩ, незалежно від статі, був підвищений ($>3,0$ ммоль/л) у всіх досліджуваних підгрупах хворих. У 2й групі рівень ЛПНЩ був однаково підвищений як у чоловіків ($3,77 \pm 1,57$ ммоль/л), так й у жінок ($3,77 \pm 1,45$ ммоль/л). В інших групах рівень ЛПНЩ був декілька вищим у жіночих підгрупах, ніж у підгрупах чоловіків з серцево-судинними захворюваннями.

Висновки:

1. У жінок з серцево-судинними захворюваннями (ІХС, перенесені гострий ІМ та ГПМК) спостерігаються більш високі рівні ЗХ та ЛПНЩ, ніж у чоловіків.
2. У хворих на ІХС та ЦД, незалежно від статі, у ліпідогамі спостерігається підвищення рівнів ЗХ, ТГ та ЛНПЩ.

3. Низький рівень ЛНВЩ у чоловіків може обумовлювати розвиток гострого порушення мозкового кровообігу в більш молодому віці.

Список літератури:

1. Сипало А.О. Роль сортиліну у формуванні типів дисліпідемій у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу / А.О. Сипало, П.Г. Кравчун, О.І. Кадикова // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2017. – Том 17, Випуск 2(58). – С. 185-189.
2. Амосова К. М. Ефективність комплексної освітньо-лікувальної програми з досягнення ліпідних цілей у хворих з хронічною ішемічною хворобою серця за допомогою призначення статинів без титрування доз: найближчі результати / К.М. Амосова // Серце і судини. – 2012. – № 3. – С. 20–25.
3. Попруга А. О. Гендерні та вікові особливості клінічного перебігу цукрового діабету 2 типу у поєднанні з ішемічною хворобою серця / А.О. Попруга // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2015. – Том 15, Випуск 2(50) – С.116-118.
4. Маньковский Г.Б. Диагностика нарушений углеводного обмена у больных с ишемической болезнью сердца /Г.Б. Маньковский // Медичні перспективи. – 2018. – Том 23, № 2. – С. 46-52.
5. Мартыненко А. В. Особенности диагностики и коррекции дислипидемии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа / А.В. Мартыненко, В.И. Кошля, Ю.А. Клицунова // Семейная медицина. – 2016. – №1 (63). — С. 93–95.
6. Glucose and diabetic vascular disease / N.B. Ruderman, J.R. Williamson, M. Brownlee // FASEBJ. – 2010. – Vol. 6 (11). – P. 2905–2914.
7. Руководство по кардиологии: Учебное пособие в 3 т. / Под ред. Г.И. Сторожакова, А.А. Горбаченкова - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. - Т. 1. - 672 с.
8. Скибчик В. А. Діабетична дисліпідемія: критерії діагностики і сучасна стратегія лікування / В. А. Скибчик, Т. М. Соломенчук // Укр. мед. Часопис. — 2005. — № 1 (45). — С. 26–33.

МЕДИЦИНСКАЯ БИОЛОГИЯ, МОРФОЛОГИЯ И ГЕНЕТИКА

УДК 575.164:796.08

**АСТN3 (rs 1815739) ГЕН ШВИДКОСТІ, ВИТРИВАЛОСТІ У ЕЛІТНИХ
СПОРТСМЕНІВ**

Людкевич Галина Петрівна,

зав. лаб. ННКД ПЛР,

Сухань Сергій Степанович,

ас.кафедри фізичного виховання та ЛФК,

Ковальчук Олена Ігорівна,

Соловей Олександр Сергійович,

Великоцький Тарас Миколайович

студенти

Вінницького національного медичного

університету ім. М.І. Пирогова

м. Вінниця, Україна

Вступ: Молекулярна генетика спорту – наука про закономірності експресії генів, які відіграють важливу роль в умовах спортивної діяльності, визначаючи специфічні фактори сили, витривалості, швидкості та розділяючи аматорів та професійних спортсменів [1]. Із розвитком медико-генетичного забезпечення стало можливим дослідження геному людини, що дозволило визначити схильність того чи іншого індивіда не тільки до певних видів спорту, обрати коректну програму тренувань, розвитку атлета та зменшити ризик травмування під час тренувань та змагань [2].

Впродовж останніх кількох десятиліть дослідження були зосереджені на спробі зрозуміти вплив генетичного коду на спортивні показники. Це призвело до ідентифікації ряду специфічних генів, які можуть допомогти розмежувати

елітних спортсменів та аматорів [3]. Одним з найцікавіших генів в цьому плані досліджень є *ACTN3*, який зазвичай називають "геном швидкості" [4, 5].

Ген розташований на довгому плечі 11 хромосоми у положенні 13.2 (11q13.2). Молекулярне розташування пар основ 66,546,395-66,563,334 на 11 хромосомі [6]. Цей ген є частиною сімейства генів, що зв'язують α -актин. Кодований білок в основному експресується в скелетних м'язах і функціонує як структурний компонент саркомерної лінії Z. Цей білок бере участь у зшиванні актину, що містить тонкі нитки. Алельний поліморфізм цього гена призводить до варіантів кодування та некодування; еталонний геном являє собою кодуєчий алель. Нефункціональний алель цього гена асоціюється з елітним статусом спортсмена [7].

Ціль роботи: оцінити роль та вплив *ACTN3* гену, його варіацій поліморфізмів, на спортивні досягнення елітних спортсменів, що займаються швидкісними видами спорту.

Матеріали та методи: оброблено та узагальнено 18 закордонних та вітчизняних джерел науково-дослідницької літератури.

Результати та обговорення: *ACTN3* – ген, який кодує α -актинінін-3, білок, експресований лише в м'язових волокнах типу II. Поширеним поліморфізмом цього гена є R577X (rs1815739), де заміна бази С-Т-Т призводить до перетворення аргінінової основи (R) в передчасний стоп-кодон (X). За результатами аналізу, X-алельні гомозиготи мають дефіцит білка α -актинініну-3, який асоціюється з меншим відсотком швидкого скорочення волокон [8].

Генотип *ACTN3* асоціюється з фенотипами швидкості та потужності. Yang та ін. у 2003 році повідомляли, що елітні спортсмени-спринтери мали значно більшу частоту алеля R, ніж у контрольній групі [9]. Цікавим фактом також є те, що кенійські та ефіопські бігуни на витривалість мають високі результати на змаганнях та частота XX генотипу в цій групі дуже низька - 8%

(ефіопський) та 1% (кенійський) [10]. Як такий, загальний консенсус полягає в тому, що алель *ACTN3* X, не змінює статус елітного спортсмена на витривалість.

Крім того, Ахметов та ін. у 2014 році повідомили, що рівень тестостерону був вищим у спортсменів чоловічої та жіночої статі, що мають принаймні один алель R порівняно з XX генотипами [11]. Незважаючи на те, що напрямок цієї асоціації не зрозумілий, він пропонує можливий механізм, який полягає в тому, що вищий рівень тестостерону в крові дає можливість швидше та більш якісно нарощувати силу спортсменів під час тренувань з будь якою алельною варіацією R.

ACTN3 R577X також був пов'язаний з пошкодженням м'язів, спричиненим фізичними вправами; тут посилене ураження м'язів, ймовірно, знизить швидкість одужання, що говорить про потенційну модифікуючу дію цього поліморфізму на відновлення між тренуваннями [12]. З восьми досліджень, які вивчали вплив цього поліморфізму на пошкодження м'язів, шість повідомили, що що X аллель і/або генотип XX була пов'язана з більш високими рівнями маркерів, пов'язаних з пошкодженням м'язів [8, 13-16].

Схожі результати отримали Pereira та ін., у 2013 році в дослідженні у кавказьких суб'єктів, де брали участь 139 спортсменів. За результатами учасники експерименту які мали генотип RR, демонстрували ріст продуктивності порівняно з носіями алелей X [17]. А також, за результатами дослідження Сільви та ін., у 2015 році було визначено, що особи з генотипом XX мали більші показники VO_2 , ніж генотипи RR. Після тренувань ця різниця зникала; тобто RR мали більші показники вдосконалення, ніж XX.

Поза престижем досягнень елітних спортсменів лежить питання цілісності скелетних м'язів, що є головною проблемою у житті кожної окремої людини. Знання про генетичний вплив *ACTN3* генотип R577X демонструє потенційний модифікуючий ефект на тривалість життя м'язових волокон (саркопенія) [18]. Тобто передчасний стоп-кодон типу XX запобігає передчасному зношенню м'язів серед елітних спортсменів.

Висновки: в той час як майже усі нами проаналізовані дослідження стверджують, що ген ACTN3, а саме поліморфізм R має абсолютний вплив на швидкість та витривалість серед елітних спортсменів, напротивагу цьому існує дослідження, яке заперечує це, а саме дослідження ефіопських та кенійських бігунів, що показало відсутність будь-якої залежності поліморфізмів на результати змагань.

Список літератури:

1. Ахметов И. И., Молекулярная генетика спорта: монография // И. И. Ахметов. – М.: Сов. спорт, 2009. – 268 с.
2. Волков Л. В., Теория спортивного отбора: способности, одарённости, талант // Л. В. Волков. – К.: Вежа, 1997. –126 с.
3. Ahmetov I. I., Donnikov A. E., Trofimov D. Y. ACTN3 genotype is associated with testosterone levels of athletes // Biol. Sport. – 2014. – № 31. – P. 105-108.
4. Ahmetov I. I., Druzhevskaya A. M., Lyubaeva E. V., et al. The dependence of preferred competitive racing distance on muscle fibre type composition and ACTN3 genotype in speed skaters // Epub. – 2011. – № 96 (12). – P. 1302-1310.
5. Cieszczyk P., Eider J., Ostanek M., et al. Association of the ACTN3 R577X polymorphism in polish power-orientated athletes // J.Hum. Kinet. – 2011. – № 28. – P. 55-61.
6. Genetic Home Reference // U.S. National Library of Medicine [Електронний ресурс] - 2019. - Режим доступу: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/ACTN3#resources>
7. Eynon Meckel Y. Is there an ACE ID – ACTN3 R577X polymorphisms interaction that influences sprint performance // International journal of sports medicine. – 2009. – №30 (12). – P. 888-891.
8. Vincent B., De Bock K., Ramaekers M., et al. ACTN3 (R577X) genotype is associated with fiber type distribution // Physiol. Genom. – 2007. – №32. – P. 58-63.
9. Yang N., MacArthur D. G., Gulbin J. P., et al. ACTN3 genotype is associated with human elite athletic performance // Am. J. Hum. Genet. – 2003. – №73. – P. 627-631.

10. Yang N., MacArthur D. G., Wolde B., et al. The ACTN3 R577X polymorphism in East and West African athletes // *Med. Sci. Sports Exerc.* – 2007. – №39. – P. 1985-1988.
11. Ahmetov I. I., Fedotovskaya O. N. Current progress in sports genomics // *Adv. Clin. Chem.* – 2015. – №70. – P. 247-314.
12. Bahr R., Holme I. Risk factors for sports injuries — a methodological approach // *Br. J. Sports Med.* – 2003. – №37. – P. 384-392.
13. Djarova T., Watson G., Basson A., et al. ACTN3 and TNF gene polymorphism association with C-reactive protein, uric acid, lactate and physical characteristics in young African cricket players // *Afr. J. Biochem.* – 2011. – №5. – P. 22-27.
14. Pimenta E. M., Coelho D. B., Cruz I. R., et al. The ACTN3 genotype in soccer players in response to acute eccentric training // *Eur. J. Appl. Physiol.* – 2012. – №112. – P. 1495-1503.
15. Belli T., Crisp A. H., Verlengia R. Greater muscle damage in athletes with ACTN3 R577X (RS1815739) gene polymorphism after an ultra-endurance race: a pilot study // *Biol. Sport.* – 2017. – №34. – P. 105-110.
16. Del Coso J., Salinero J. J., Lara B., et al. ACTN3 X-allele carriers had greater levels of muscle damage during a half-ironman // *Eur. J. Appl. Physiol.* – 2017. – №117. – P. 151-158.
17. Pereira A., Costa A. M., Izquierdo M., et al. ACE I/D and ACTN3 R/X polymorphisms as potential factors in modulating exercise-related phenotypes in older women in response to a muscle power training stimuli // *Age.* – 2013. – №35. – P. 1949-1959.
18. Tharabenjasin P., Pabalan N., Jarjanazi H. Association of the ACTN3 R577X (rs1815739) polymorphism with elite power sports: A meta-analysis // *PLOS One.* – 2019. – №14 (5). – P. 7-14.

ВАРІАНТИ ПОЛІМОРФІЗМУ AMPD1 ГЕНУ ПРИ РІЗНОМАНІТНИХ НОЗОЛОГІЯХ ТА ЇХ УСКЛАДНЕННЯХ

Людкевич Галина Петрівна,
зав.лаб ННКД ПЛР,

Сухань Дарина Сергіївна,
ас. кафедри патологічної анатомії,
судової медицини та права

Орленко Валерія Сергіївна,
Лисицька Єлизавета Вікторівна,
Гайдуков Нікіта Валерійович

Студенти
Вінницького національного медичного
університету ім. М.І. Пирогова
м.Вінниця

Вступ./Introduction. Аденозинмонофосфат (Adenosine Monophosphate – AMP) дезаміназа являє собою групу ензимів, що беруть участь у перетворенні AMP в інозинмонофосфат (inosynmonofosfat – IMP). Аденозинмонофосфат катаболізується до інозину монофосфату та аміаку, що активує перетворення міокінази до аденозинтрифосфату у зворотньому напрямку. Дана реакція необхідна для перебігу циклу пуринових нуклеотидів та підтримки постійної концентрації енергії в клітині [1, 2, 3].

Як відомо, величезні витрати енергії для синтезу пуринових нуклеотидів *de novo* не спроможні повністю забезпечити субстратами синтез нуклеїнових кислот у період гастрюляції та раннього розвитку дитини [2, 3, 4]. Тканини, для яких характерний швидкий ріст (ембріональна, пухлинна, регенеруюча), використовують резервні шляхи синтезу пуринових нуклеотидів із вільних азотистих основ: аденіну, гуаніну і гіпоксантину [5]. Для ферментів, які каталізують синтез нуклеотидів, необхідний 5-фосфорибозил-1-пірофосфат (ФРПФ). У загальному реакції перебігають наступним чином: AMPD каталізує перетворення AMP до IMP та аміаку, що, в свою чергу, рухає реакцію рівноваги

міокінази ($2 \text{ АДФ} \rightleftharpoons \text{АТФ} + \text{АМФ}$) у напрямку повторного синтезу АТФ [2, 5, 6]. Перехресна регуляція шляхів використання ІМР необхідна для зниження синтезу одного пуринового нуклеотиду при дефіциті іншого [7].

Сім'я AMPD (аденозинмонофосфат-дезаміназа) у своєму складі має 3 типи ферментів. AMPD1 переважно експресується в скелетній мускулатурі, у той час як AMPD2 представлений в паренхіматозних органах. У еритроцитах наявна експресія ферменту AMPD3 [3].

AMPD1 – індетифікатор SNP rs17602729. Розташований в короткому плечі 1 хромосоми (локус генома людини 1p13.2) ген має довжину в 22 kb, містить 16 екзонів та 15 інтронів [7]. Найбільше проявів спостерігається при заміні азотистої основи цитозину (C) на тимін (T) в 34 позиції ділянки ДНК, тому що кодон заміщується стоп-кодомом і синтез білку припиняється лише в цій позиції [8, 9].

Мета роботи./Aim. Проаналізувати 17 закордонних та вітчизняних досліджень, встановити залежність поліморфізмів гену AMPD1 в нозологіях серцево-судинної, ендокринної систем, а також участь цих поліморфізмів у обмінних процесах та дегенеративних змінах центральної нервової системи.

Матеріали та методи./Materials and methods. Огляд опублікованих результатів досліджень в науково-практичних журналах, аналіз отриманих даних, систематизація та порівняння розрізнених знань, критична оцінка робіт.

Результати та обговорення./Results and discussion. Генетичні варіанти, які призводять до припинення або уповільнення прогресії хвороби, особливо цікаві, оскільки вони, можливо, забезпечують основу для нових методів терапії, прогнозування і ранньої діагностики. Генетична різноманітність в обмінних шляхах, що включають метаболізм нуклеотиду, особливо важлива, оскільки дефіцит AMPD1 призводить до зниження кліренсу АМР та збільшення вироблення аденозину в скелетних м'язах [10]. Також відомо, що у гетерозиготних популяціях наявний частковий ферментативний дефіцит [11].

У зв'язку з ціллю нашого дослідження розглянемо наступні патології: серцево-судинна недостатність, папілярну карциному щитовидної залози, ожиріння та цукровий діабет.

Відомим фактом є те, що нуклеотидний метаболізм безпосередньо пов'язаний з функцією міокарда. Як повідомляє Yoshikazu Yazaki зі співавторами, у суб'єктів з трансплантованим серцем покращувалася рання післяопераційна серцева функція, яку пов'язують з мутацією гена, проте виживаність за рік стала гіршою по відношенню до групи порівняння [12]. Дані результати повністю співпадають з результатами мета-аналізу Feng A. F. із співавторами, проте за умови наявності інших генів, які відповідають за належну роботу серцево-судинної системи [13].

Згідно з даними дослідження Zha T. та співавторів, експресія мРНК AMPD1 при папілярній карциномі щитоподібної залози (papillary thyroid carcinoma – PTC) різко знижена у порівнянні з нормальною людською сироваткою. У поєднанні з клінічним аналізом доведено, що експресія AMPD1 була пов'язана з віком, діаметром пухлини і стадією TNM пацієнтів. Очікується, що AMPD1 стане важливим критерієм при оцінці клінічного прогнозу пацієнтів з PTC і може стати новою мішенню для молекулярно-цільової терапії PTC [14].

Метаболічний синдром, включаючи ожиріння і діабет, є основним фактором ризику розвитку ІХС [15, 16]. Проведений експеримент в м. Щецин, Польща Krzysztof Safranow з колегами висвітлив абсолютно достовірний вплив мутацій С34Т і А860Т на ожиріння і діабет в об'єднаній групі пацієнтів з і без серцевої недостатності [17].

Висновки./Conclusions. Роль гену AMPD1 має потенційний зв'язок зі зменшеним ризиком серцево-судинних захворювань, а також з підвищеною поширеністю ожиріння і діабету заслуговує подальшого вивчення у більшій популяції пацієнтів.

Також можна стверджувати, що експресія AMPD1 може слугувати прогностичною ознакою, а також діагностичним критерієм, проте це було

достовірно обґрунтовано лише в одній науковій роботі. Для включення в протоколи лікування пацієнтів необхідні додаткові дослідження.

Список літератури

1. Ming D., Ninomiya Y., Margolskee R. F. Blocking taste receptor activation of gustducin inhibits gustatory responses to bitter compounds // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 1999. – №96 (17). – P. 9903-9908. doi:10.1073/pnas.96.17.9903
2. Maiuolo J., Oppedisano F., Gratteri S., et al. Regulation of uric acid metabolism and excretion // *International Journal of Cardiology*. – 2016. – №213. – P. 8-14. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.08.109
3. Pan Y., Zhang L., Liu Q., et al. Insertion of a knockout-first cassette in *Ampd1* gene leads to neonatal death by disruption of neighboring genes expression // *Scientific Reports*. – 2016. – №6. – P. 1-8. doi:10.1038/srep35970
4. Zhang D., Zhao T., Ang H. S., et al. AMD1 is essential for ESC self-renewal and is translationally down-regulated on differentiation to neural precursor cells // *Genes and Development*. – 2012. – №26 (5). – P. 461–473. doi: 10.1101/gad.182998.111
5. Lim H. K., Rahim A. B., et al. Polyamine Regulator AMD1 Promotes Cell Migration in Epidermal Wound Healing // *J Invest Dermatol*. – 2018. – №138 (12). – P. 2653-2665. doi: 10.1016/j.jid.2018.05.029
6. Мецлер Д. Биохимия. Химические реакции в живой клетке, – Издательство «Мир» Москва, – 1980. – Т.3. – С. 171.
7. Ахметов И.И. Молекулярная генетика спорта, – ОАО «Издательство «Советский спорт», – 2009. – С. 110-113.
8. Plaideau C., Lai Y. C., Kviklyte S., et al. Effects of pharmacological AMP deaminase inhibition and *Ampd1* deletion on nucleotide levels and AMPK activation in contracting skeletal muscle // *Chem Biol*. – 2014. – №21 (11). – P. 1497-1510. doi: 10.1016/j.chembiol.2014.09.013.
9. Cheng J., et al. Effect of isolated AMP deaminase deficiency on skeletal muscle function // *Molecular Genetics and Metabolism Reports*. – 2014. – №1. – P. 51-59.

10. Binkley P. F., Auseon A., Cooke G. A polymorphism of the gene encoding AMPD1: clinical impact and proposed mechanisms in congestive heart failure // *Congestive Heart Fail.* – 2004. – №10 (6). – P. 274-278.
11. Saab R., Zouk A. N., Mastouri R., et al. AMPD1 polymorphism and response to regadenoson // *Pharmacogenomics.* – 2015. – №16 (16). – P. 1807–1815. doi:10.2217/pgs.15.116
12. Yazaki Y., Muhlestein J. B., Carlquist J. F., et al. A common variant of the AMPD1 gene predicts improved survival in patients with ischemic left ventricular dysfunction // *Journal of Cardiac Failure.* – 2004. – Vol. 10, Is. 4. – P. 316-320. doi: 10.1016/j.cardfail.2003.10.008
13. Feng A. F., Liu Z. H., Zhou S. L., et al. Effects of AMPD1 gene C34T polymorphism on cardiac index, blood pressure and prognosis in patients with cardiovascular diseases: a meta-analysis // *BMC Cardiovasc Disord.* – 2017. – №17 (174). – P. 1-9. doi: 10.1186/s12872-017-0608-0
14. Zha T., Wu H. Expression of serum AMPD1 in thyroid carcinoma and its clinical significance // *Experimental and Therapeutic Medicine.* – 2018. – Vol. 15, Is. 4. – P. 3357-3361. doi: 10.3892/etm.2018.5859
15. Gerbitz K. D., Gempel K., Brdiczka D. Mitochondria and diabetes. Genetic, biochemical, and clinical implications of the cellular energy circuit // *Diabetes.* – 1996. – №45 (2). – P. 113-126. doi.org/10.2337/diab.45.2.113
16. Cheng, J., Morisaki H., Toyama K., et al. AMPD1: a novel therapeutic target for reversing insulin resistance // *BMC Endocrine Disorder.* – 2014. – №14. – P. 1-7. doi:10.1186/1472-6823-14-96
17. Safranow K., Suchy J., Jakubowska K., et al. AMPD1 gene mutations are associated with obesity and diabetes in Polish patients with cardiovascular diseases // *Journal of Applied Genetics.* – 2011. – Vol. 52, Is. 1. – P. 67-76. doi: 10.1007/s13353-010-0009-x

РОЛЬ ЦИЛІАРНОГО НЕЙРОТРОФІЧНОГО ФАКТОРУ У РОЗВИТКУ ДЕГЕНЕРАТИВНИХ ЗМІН ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ

Сухань Дарина Сергіївна,
ас. кафедри патологічної анатомії,
судової медицини та права
Людкевич Галина Петрівна,
зав.лаб ННКД ПЛР,
Верстюк Станіслав Богданович,
Ботаневич Євгеній Олександрович,
Душенюк Павло Миколайович
Студенти
Вінницького національного медичного
університету ім. М.І. Пирогова
м.Вінниця

Вступ./Introduction. Від стану центральної нервової системи (ЦНС) залежить нормальне функціонування багатьох процесів. Хвороби цієї системи можуть призводити до тяжких наслідків, таких як тотальний параліч, відсутність контролю над власним тілом, порушення мови. Все це призводить до інвалідизації пацієнтів з будь-якими порушеннями ЦНС [1]. Тому глибокі пізнання з приводу роботи нейронів можуть розкрити усі особливості етіології та патогенезу більшості нозологій ЦНС, через що можливе подальше вирішення лікування та профілактики.

Вживання та диференціювання мотонейронів під час ембріонального розвитку, а також підтримка їх функцій регулюється різноманітними нейротрофічними молекулами, які опосередковують ці ефекти через різні рецепторні системи [2]. Циліарний нейротрофічний фактор (Ciliary neurotrophic factor – CNTF) сприяє експресії генів, виживаності клітин або диференціюванню сенсорних, симпатичних, циліарних та рухових нейронів [3].

Мета роботи./Aim. З огляду на актуальність даної проблеми, необхідно визначити предиктори патологічних станів ЦНС, що дасть можливість

передувати виникненню тяжких ускладнень. Тому метою нашої роботи стало вивчення літератури з приводу можливої ролі CNTF гену як одного з основних регуляторів реparatorних процесів.

Матеріали та методи./Materials and methods. Обробка оглядових та оригінальних опублікованих результатів досліджень в науково-практичних журналах. Теоретичний аналіз та узагальнення цих даних.

Результати та обговорення./Results and discussion. CNTF спочатку був ідентифікований завдяки його здатності підтримувати діяльність парасимпатичних нейронів цилярного ганглія. Він також сприяє холінергічній диференціації норадренергічних симпатичних нейронів, диференціації гліальних попередників на астроцити, дозріванню та виживанню олігодендроцитів [4]. CNTF являється плеiotропною сигнальною молекулою, яка діє як хімічний комунікатор, зв'язуючись зі своїм рецептором CNTFR, які можуть знаходитись у тканинах-мішенях, таких як рухові нейрони та скелетні м'язи [5]. Також відомо, що у Шванівських клітинах відбувається експресія гену, в цитоплазмі яких знаходять найбільшу кількість даного білку [2].

Цилярний нейротрофічний фактор є найбільш широко вивченим членом сімейства цитокінів IL-6, який подає сигнал через внутрішньоклітинні ланцюги рецептора gp130 / LIFR β (leukaemia inhibitory factor receptor – рецептор інгібіторного фактору лейкемії), утворюючи тристоронній рецепторний комплекс [3, 6]. Ген CNTF ідентифікатор SNP rs 1800169, що розташований у короткому плечі 11-ї хромосоми (локус генома людини 11q.12), має довжину 11 кб та містить єдиний 1 кБ інтрон в кодуючому домені [7].

Sendtner M. зі співавторами виявили, що в більшій частині японської популяції присутня спадкова інактивація гена CNTF, яка може бути фактором, що обумовлює схильність до дегенеративних процесів, чим і пояснюється велика кількість даних нозологій серед досліджуваних [2].

Також цікаві експериментальні дані представили Pasquin S. зі співавторами, в яких зазначається, що у піддослідних мишей без рецептора CNTFR- α смерть наставала перинатально, і вони мали виражений дефіцит

мотонейронів, на відміну від мишей, у яких був відсутній ген CNTF, що скоріш за все свідчить, що CNTFR- α є особливо важливим у формуванні нервової системи [6].

Відомо, що згідно з дослідженням Giess R. зі співавторами циліарний нейротрофічний фактор може являтися головним чинником для зниження імуніопосередкованого структурного пошкодження при розсіяному склерозі, тобто може слугувати одним із нових фармакологічних підходів для індукції регенерації структур ЦНС [8]. Також в інших дослідженнях Giess R. зі співавторами стало відомим, що носії рецесивного генотипу CNTF AA вкрай схильні до аміотрофічного бокового склерозу, симптоми якого починають проявлятися раніше, але не впливають на тривалість захворювання [9].

Pernet V. зі співавторами показали, що CNTF є одним із найсильніших стимулів для регенерації оптичного волокна гліальних клітин сітківки після їх ушкодження. Принципи лікування даних ушкоджень можуть бути використані для відновлення ЦНС після травм. Проте автори зауважують, що дана реакція сама по собі не є оптимальною для повної регенерації аксонів в зоровій системі [10].

Також є дані про збільшення експресії гену циліарного нейротрофічного фактору як фактору росту нервів після ультразвукового опромінення, тож можна розглядати дану реакцію як причину впливу ультразвуку на експресію гену [11].

Незважаючи на результати майже всіх досліджень, у яких відмічається покращення регенерації структур центральної та периферичної нервової системи, яку проаналізовані нами автори пов'язують із позитивним впливом експресії CNTF гену, однак конкретних принципів лікування на сьогодні не існує.

Висновки./Conclusions. Майже у всіх дослідженнях зазначається, що внаслідок будь-якого травматичного ураження клітин мікроглії спостерігається різке підвищення експресії гену CNTF. Проте необхідні комплексні дослідження пацієнтів не лише з порушеннями даного гену, а також з іншими генами, які відповідають за роботу астроцитів, олігодендроцитів та мотонейронів.

Список літератури

1. Апсаматов З.М. Симптомы ранних клинических проявлений неопластических процессов ЦНС у больных, проживающих в зоне урановых хвостохранилищ // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2018. – №2. – С. 54-56.
2. Sendtner M., Götz R., Holtmann B., et al. Cryptic physiological trophic support of motoneurons by LIF revealed by double gene targeting of CNTF and LIF // Current Biology. – 1996. – Vol. 6, Is. 6. – P. 686-694. doi: 10.1016/S0960-9822(09)00450-3
3. Zheng K., Zhang Q., Sheng Z., et al. Ciliary Neurotrophic Factor (CNTF) Protects Myocardial Cells from Oxygen Glucose Deprivation (OGD)/Re-Oxygenation via Activation of Akt-Nrf2 Signaling // Cell Physiol Biochem. – 2018. – №51. – P. 1852-1862. doi: 10.1159/000495711
4. Chen E.-Y., Fox D., Kordower J. H. Neurotrophic Factor Therapy: GDNF and CNTF // Encyclopedia of Neuroscience. – 2009. – P. 1085-1092. doi: 10.1016/B978-008045046-9.00015-2
5. Walsh S., Kelsey B. K., Angelopoulos T. J., et al. CNTF 1357 G → A polymorphism and the muscle strength response to resistance training // J Appl Physiol. – 2009. – №107 (4). – P. 1235-1240. doi: 10.1152/jappphysiol.90835.2008
6. Pasquin S., Sharma M., Gauchat J.-F. Ciliary neurotrophic factor (CNTF): New facets of an old molecule for treating neurodegenerative and metabolic syndrome pathologies // Cytokine & Growth Factor Reviews. – 2015. – Vol. 26, Is. 5. – P. 507-515. doi: 10.1016/j.cytogfr.2015.07.007
7. GeneCards The Human Gene Database // Weizmann Institute of Science [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=CNTF>
8. Giess R., Mäurer M., Linker R., et al. Association of a Null Mutation in the CNTF Gene With Early Onset of Multiple Sclerosis // Arch Neurol. – 2002. – №59 (3). – P. 407-409. doi: 10.1001/archneur.59.3.407
9. Giess R., Holtmann B., Braga M., et al. Early Onset of Severe Familial Amyotrophic Lateral Sclerosis with a SOD-1 Mutation: Potential Impact of CNTF as

- a Candidate Modifier Gene // The American Journal of Human Genetics. – 2002. – Vol. 70, Is. 5, – P. 1277-1286. doi: 10.1086/340427
10. Pernet V., Joly S., Dalkara D., et al. Long-distance axonal regeneration induced by CNTF gene transfer is impaired by axonal misguidance in the injured adult optic nerve // Neurobiology of Disease. – 2013. – Vol. 51. – P. 202-213. doi: 10.1016/j.nbd.2012.11.011
11. Jahromy F.Z., Behnam H., Mansoori K., et al. The effect of ultrasound on the expression of CNTF gene, a possible cause of ultrasound influence on the rate of injured peripheral nerve regeneration // Australasian Physical & Engineering Sciences in Medicine. – 2013. – Vol. 36, Is. 3. – P. 323-329.

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

ВИБІР МЕТОДУ ЗУПИНКИ НОСОВИХ КРОВОТЕЧ, У ХВОРИХ ЯКІ ТРИВАЛО ПРИЙМАЮТЬ АНТИКОАГУЛЯНТИ АБО ДЕЗАГРЕГАНТИ

Бичкова Наталія Сергіївна,

Асистент кафедри хірургічних хвороб
медичного факультету ХНУ імені В.Н.Каразіна

Душик Антон Олегович

Студент III курсу медичного факультету ХНУ імені В.Н.Каразіна
Харківський національний університет імені В.Н.Каразіна

Вступ. Носова кровотеча (НК) є найбільш частим видом кровотечі у медичній практиці, а також однією з найбільш частих причин для госпіталізації у спеціалізовані оториноларингологічні відділення. Кількість пацієнтів з НК залишається достатньо високою (14,7 – 20,5%) серед усіх пацієнтів, які потребують екстренної ЛОР допомоги, та не має тенденції до зменшення. На теперішній час основним методом зупинки НК є тампонада порожнини носа марлевими, пневматичними та біологічними тампонами, котрі мають низку недоліків: біль при введенні та видаленні тампонами (травмування слизової оболонки може призвести до рецидиву НК), виключення з вентиляції навколоносових пазух та порожнин вуха. Серед найбільш грізних ускладнень задньої тампонади необхідно відмітити менінгіт, сепсис та ендокардит. Безтампонні способи лікування носових кровотеч засновані на хімічному впливі на кровоточиву ділянку слизової оболонки носа, лазерній фотокоагуляції, електрокаустиці, діатермокоагуляції, аргонівій плазмовій коагуляції, ультразвуковому та кріогенному впливі. При застосуванні цих способів досить часто вдається провести швидку та остаточну зупинку кровотечі. Однак при використанні даних методів необхідно зменшити носову кровотечу, що не можливо при рясній геморагії. У зв'язку з труднощами

візуалізації та доступності задніх відділів порожнини носа застосовувати вищевказані методи можливо тільки при кровотечах з передніх відділів порожнини носа. При неефективності консервативних методів зупинки кровотечі вдаються до різних хірургічних втручань (підслизове або субперіхондральне введення лікарських речовин, відшарування мукоперіхондрія, підслизова резекція хряща носової перетинки, перев'язки магістральних судин, селективна ендovasкулярна емболізація та ін.), при використанні яких зберігається ризик рецидиву кровотечі. Найбільші труднощі представляє лікування хворих, у яких носові кровотечі мають тенденцію до рецидиву, особливо у пацієнтів з коагулопатіями і що тривало приймають антикоагулянтні та дезагрегантні препарати. Особливе місце посідають питання патогенетично обґрунтованої замісної та гемостатичної терапії при носових кровотечах, при призначенні якої не можна повністю орієнтуватися на принципи корекції крововтрати, що розроблені для лікування кровотеч інших локалізацій. Таким чином, перелічені методи зупинки носових кровотеч не дозволяють цілеспрямовано впливати на причину кровотечі, повністю усунути ризик рецидивування та мають ряд недоліків, які погіршують якість життя хворих, що диктує необхідність розробки ефективних і водночас щадних місцевих методів зупинки носових кровотеч для виключення або значного зменшення ризику їх рецидиву.

Кровотечі з носа частіше бувають однократними. Однак, рецидивуючі та профузні НК можуть представляти загрозу для життя.

Враховуючи значне збільшення серцево-судинних захворювань, ендovasкулярних втручань, а також широке поширення призначення антикоагулянтної та дезагрегантної терапії (у більшості випадків тривалими курсами або довічно) почастишали випадки НК рецидивуючого характеру.

Ціль роботи. Усе вищезазначене диктує необхідність розробки ефективних та водночас щадних місцевих методів зупинки НК для виключення або значного зменшення ризику її рецидиву. Метою дослідження є вибір

оптимального способу зупинки НК у хворих, які тривало приймають антикоагулянти та дезагреганти шляхом їх порівняння.

Матеріали та методи досліджень. Метою дослідження є вибір оптимального способу зупинки НК у хворих, які тривало приймають антикоагулянти та дезагреганти шляхом їх порівняння. Для цього необхідно на експериментальній моделі тварин вивчити вплив на миготливий епітелій слизової оболонки матеріалів, що використовуються для місцевої зупинки НК. Також необхідно провести статистичну обробку та визначити оптимальний матеріал для місцевої зупинки НК, який менш за все буде порушувати мукоцільярний кліренс (МЦК). Дослідження проведені на препаратах теплокровних та холоднокровних тварин довели значну чутливість війок миготливого епітелію до механічного, фізичного та хімічного впливу. В більшості це пригнічуючий вплив. Одним з найважливіших критеріїв ефективності тампонади є відсутність рецидива кровотечі після видалення тампонади та стан слизової оболонки. Миготливий епітелій слизової оболонки стравоходу жаби є найкращою біологічною моделлю для вивчення МЦК.

Для порівняння впливу різних місцевих методів зупинки НК вивчали стан миготливого епітелію стравоходу жаб при різних методах тампонад. Для дослідження було набрано п'ять груп жаб, у кожній групі по 20 тварин. Перша група – норма, без впливу на миготливий епітелій. У другій групі застосовувався гель Нозокем. У третій групі використовували модифікований тампон протягом 24 годин. У четвертій групі використовували модифікований тампон у поєднанні з гелем Нозокем протягом 24 годин. У п'ятій групі застосовували марлеву тампонаду, також протягом 24 годин. Основою гідротампон є інтубаційна ендотрахеальна трубка «Portex» на зовнішній поверхні якої жорстко закріплені два латексні балони з роздільними каналами та клапанами для їх наповнення фізіологічним розчином: задній балон для тампонади носоглотки та передній балон для тампонади порожнини носа. Секційність тампона дозволяє незалежно впливати на задні та передньосередні відділи порожнини носа. В якості наповнювача балонів обраний фізіологічний розчин. Інтубаційна трубка

виготовлена з прозорого силіконізованого полівінілхлорида, термопластичність та гнучкість якої забезпечує зміну форми трубки після тампонади під впливом температури тіла та вводимого до балонів фізіологічного розчину. Таким чином гідротампон адаптується до індивідуальних анатомічних особливостей, повторюючи контури рельєфу носа, зменшуючи дискомфорт. Силіковане покриття з гладко обробленим та заокругленим кінцем трубки надає поверхні гідротампона властивості ковзання для атравматичного тампонування та створює біологічно інертний бар'єр між пластиком і слизовою оболонкою носа та носоглотки. Гідротампон виготовлено в декількох розмірах, його ширина в нерабочому стані варіюється від 5 мм до 10 мм.

Стравохід розпрямляли до ступеня легкого натягнення в одній площині. Пінопластову пластину з фіксованою на ній жабою встановлювали у спеціальній камері, в котрій постійно підтримували високу вологість повітря для того щоб уникнути підсихання слизової оболонки. Крім того, поверхню стравоходу постійно зрошували 0,6% розчином хлористого натрію, котрий є ізотонічним для холоднокрівних тварин. Усі досліді проводились в один і той же час, в однакових умовах, при температурі 20-22⁰ С.

Уздовж края стінки стравоходу вкладали вузьку полоску міліметрової бумажної ленти. При проведенні дослідження за допомогою секундомера реєстрували час проходження пильцею тертої пробки 1 см поверхні середнього відділу стравоходу.

Обговорення результатів досліджень. У контрольній групі (без впливу на слизову оболонку) час проходження 1 см склав $16,9 \pm 0,36$ секунд. У другій групі (застосувували гель Нозохем) $16,8 \pm 0,44$ секунд. У третій групі (модифікований тампон) $18,0 \pm 0,42$ секунд. У четвертій групі (модифікований тампон у поєднанні з гелем Нозохем) $17,8 \pm 0,34$ секунд. У п'ятій групі (марлева тампонада) $38,9 \pm 0,84$ секунд. Таким чином бачимо, що

не має достовірної відмінності між першими чотирма групами. Та є достовірна відмість у п'ятій групі від перших чотирьох груп.

Висновки. По перше розроблено спосіб експериментального вивчення функції МЦК на миготливому епітелії стравоходу жаби, котрий по функції найбільш схожий до миготливого епітелію порожнини носа людини. По друге в досліді доказана ефективність способу зупинки НК у котрому менш за все пошкоджується миготливий епітелій, тобто не порушується МЦК – це гель Нозохем ($16,8 \pm 0,44$ сек), модифікований тампон у поєднанні з гелем Нозохем ($17,8 \pm 0,34$ сек).

Перелік літератури

1. Бойко Н.В. Эпидемиология носовых кровотечений / Н.В. Бойко, В.В. Быкова // Тенденции развития науки и образования: материалы XII международной научной конференции.- Самара, 2016.- С. 12-13.
2. Morgan D. J. Epistaxis: evaluation and treatment / D. J. Morgan, R. Kellerman // Prim Care. – 2014. – Vol. 41(1). – P. 63-73.
3. Бабин С.М. Об особенностях тактики ведения и прогнозирования осложнений заболеваний сердечно-сосудистой системы у больных с носовым кровотечением / С.М. Бабин /// Рос. оторинолар. – 2016. – № 6. – С. 103–106.
4. Журова О.Н. Носовое кровотечение в общеврачебной практике / О.Н. Журова, В.С. Куницкий, В.П. Подпалов // Учебно-методическое пособие.- Витебск, 2016 .- 83 с.
5. Анготоева И. Б. Методы остановки носовых кровотечений /И.Б. Анготоева, А. В. Курлова, Н. Я. Горносталев // Рос. ринолог. –2012. – № 3. – С. 24–31.
6. Лаврова А.С. Особенности внутриносовой компрессии при баллонной гидротампонаде полости носа / А.С. Лаврова // Рос. Оторинолар. -2010. №1. - С.67-70.

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ

УДК 617.723

ВИКОРИСТАННЯ ПЛР ЯК АРБИТРАЖНОГО МЕТОДУ ПРИ ВИЯВЛЕННІ ПОЛІМОРФІЗМУ TNF- α У ХВОРИХ НА УВЕЇТ

Гайдуков Нікіта Валерійович,
студент 5 курсу

Людкевич Галина Петрівна,
зав. лаб. ННКД ПЛР

Сухань Дарина Сергіївна
ас.кафедри патологічної анатомії,
судової медицини та права
Вінницький національний медичний
університет ім. М.І. Пирогова
м. Вінниця, Україна

Вступ: Біологічні агенти є основою лікування неінфекційного, іммуноопосередкованого увеїту. Інгібітори фактору некрозу пухлини (TNF- α) продемонстрували ефективність в індукції і підтримці ремісії захворювання при численних системних запальних захворюваннях судинної оболонки ока, передньої частини увеального тракту ока. [1] Зокрема, дослідження показали, що інфліксимаб і адаліумаб можуть викликати ремісію без стероїдів у пацієнтів з хворобою Бехчета і ювенільним артритом, коли їх застосовують замість традиційних імунодепресантів, що модифікують протікання захворювання. Пацієнти, які отримують терапію анти-TNF- α препаратами, можуть відчувати побічні ефекти і повинні регулярно оглядатися на предмет наявності опортуністичних інфекцій, реактивації туберкульозу та гепатиту, демієлінізуючих захворювань і невропатій, а також злоякісних новоутворень. [2, 3]

Під час відкритого дослідження інфліксимаба для лікування аутоімунного увеїту без використання імуносупресорної терапії, 78% пацієнтів з увеїтом

відповіли на терапію покращення свого стану. Клінічними критеріями успіху були: досягнення пацієнтом двоетапного зменшення за критеріями Nussenblatt [4]. Але були наявні побічні ефекти, серед яких визначалися крововилив в склоподібне тіло, емболія легеневої артерії, застійна серцева недостатність. [1, 4]

Для того, щоб мінімізувати побічний ефект від прийому та підібрати оптимальну дозу анти-TNF- α засобів, потрібно обґрунтування етіологічного впливу мутантного поліморфізму гену TNF. З метою виявлення поліморфізму найбільш доцільно використовувати лабораторний метод полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР). [2, 5]

Мета роботи: З'ясувати, чи впливає мутантний статус гена, що кодує рецептор до TNF, на важкість протікання захворювання у хворих на увеїт.

Матеріали та методи: Анкетування, оцінка гостроти зору, периметрія, тонометрія, біомікроскопія ока серед 30 пацієнтів, полімеразно-ланцюгова реакція у режимі read-time, статистична обробка результатів.

Результати та обговорення: Увеїт включає гетерогенну групу запальних захворювань увеального тракту ока як інфекційної, так і неінфекційної етіології. [4, 6] Вони виникають без відомого інфекційного тригера і часто пов'язані з імунологічними реакціями на унікальні білки сітківки. Зокрема, вважається, що неінфекційний увеїт (НІУ) є результатом аутоімунної відповіді, що залежить від експресії конститутивної ізоформи рецептора p55 (TNFr1) до TNF- α . [1, 2, 7]

При експериментальному аутоімунному увеїті підвищені концентрації TNF в тканинах сприяють підвищенню Т-клітин і активації макрофагів. Вони відповідальні за вторинне пошкодження тканин. Їх ефекти можуть бути придушені терапією проти TNF, зокрема, спрямованою на рецептор TNF p55. [3, 6, 8]

Поліморфізм гена TNFr1 (p55/CD120a) є мутація в локусі, що кодується як SNP rs206983, було вирішено визначити за допомогою ПЛР. Для цього біла відібрана досліджувана група пацієнтів із увеїтом, а також контрольна група. Пацієнтам було проведено анкетування (скарг), оцінка гостроти зору,

периметрія, тонометрія, біомікроскопія – дані підтверджували клінічний статус пацієнтів, а також забір генетичного матеріалу методом букального мазку.

Екстракція генетичного матеріалу зі зразків відбувалася за допомогою стандартного протоколу екстракції BioRad Chelex 100. Ампліфікація відбувалася на BioRad iQ5, поліморфізм rs206983 був специфічним маркером, який міг виявити два статуси – дикий та мутантний типи.

Дані були отримані у формі зображення, де наявність перетинання обома лініями графіка бейслайну 100 до 30 циклу було доказом наявності мутантної алелі (Рис.1), інші результати вважалися доказом наявності статусу поліморфізму без мутації (Рис.2).

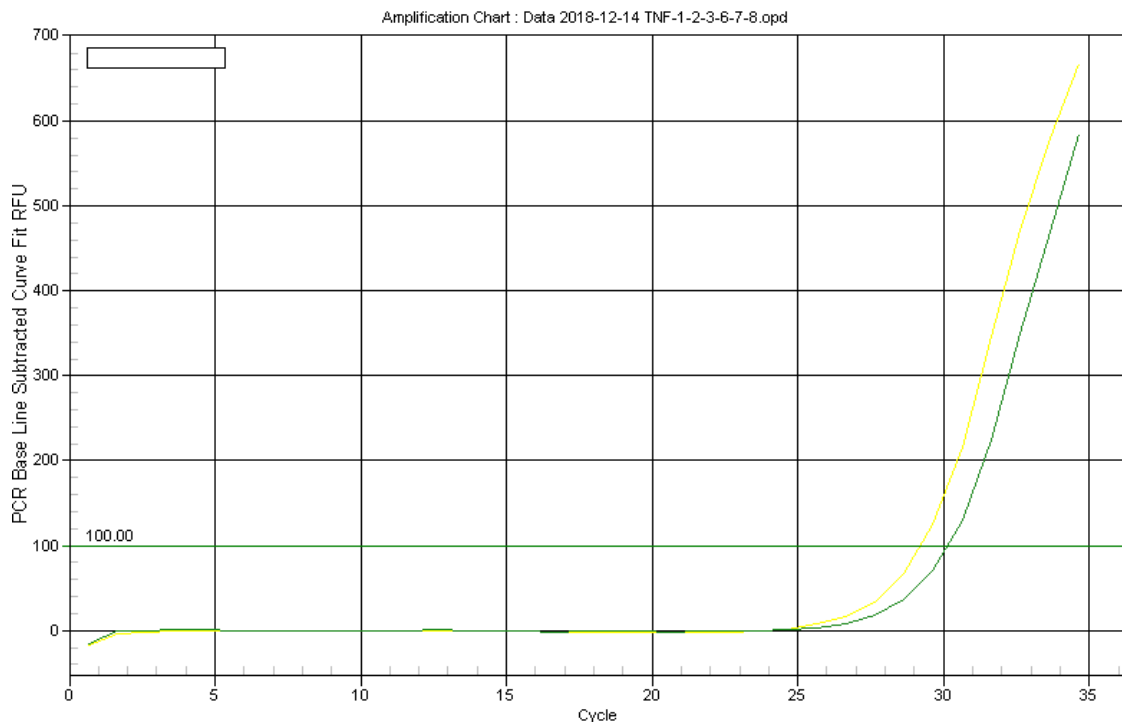


Рис. 1 Результат пацієнта – мутація гену рецептору до TNF.

У 21 пацієнтів (15 чол./6 жін.) були виявлені мутантні статуси поліморфізму TNFr1, що ми пов'язуємо з наявністю у патогенезі їх патології аутоімунного компоненту.

Розрахунки показали, що у вибірці показник p склав $p < 0,05$, де p - точний критерій Фішера в порівнянні з контролем, що дає нам змогу говорити про наявність статистичного зв'язку між статусом гену TNFr1 та наявністю неінфекційного увеїту. В контрольній групі цей показник був $p > 0,05$.

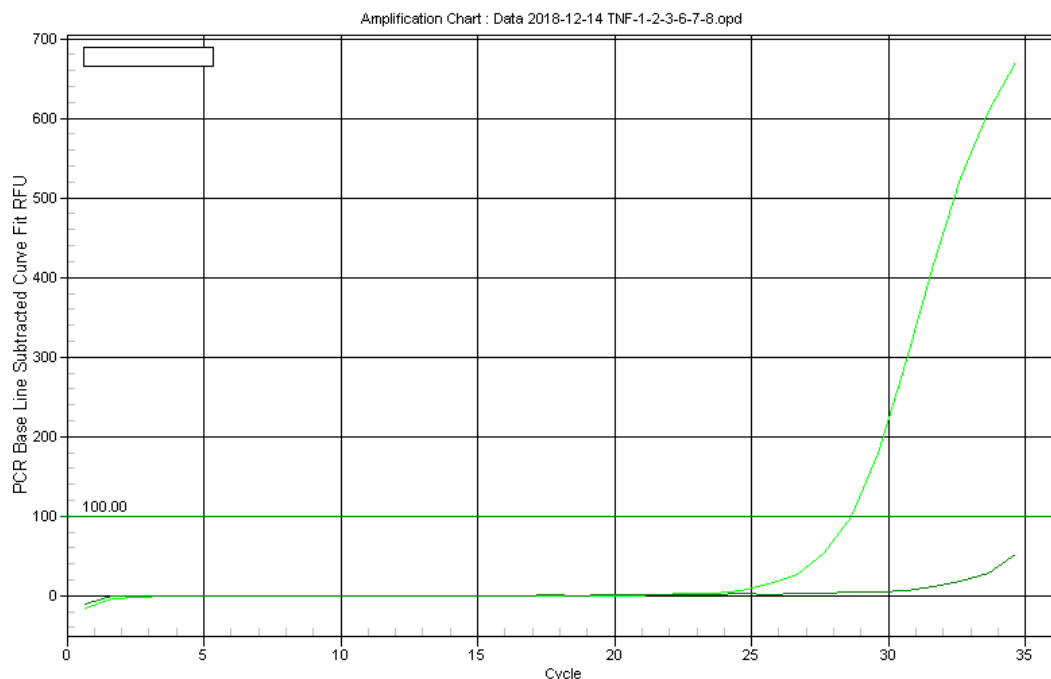


Рис. 2. Графік пацієнта без мутантного статусу гена.

Висновки: Ми з'ясували, що існує кореляція між статусом гена TNFr1 та захворюваністю на неінфекційний увеїт. Ми виявили підвищену активність гена серед 21 пацієнта з 30 у досліджуваній групі. Гендерний профіль дослідження вказав, що мутантний алель частіше зустрічається серед чоловіків, ніж серед жінок (15 проти 6 відповідно).

Зазначимо, що у 9 пацієнтів з досліджуваної групи не було виявлено поліморфізму гена, що призводить до необхідності визначення в них іншого етіологічного чинника та подальшого обстеження.

Список літератури:

1. Ludy L. Chen, Ann-Marie Lobo-Chan, Robison Vernon Paul Chan and Pooja Bhat. Tumor Necrosis Factor-Alpha Inhibitory Therapy for Non-Infectious Autoimmune Uveitis, Advances in the Diagnosis and Management of Uveitis, Alejandro Rodriguez-Garcia and C. Stephen Foster, IntechOpen, DOI: 10.5772/intechopen.82800.

2. Hiroki Mitoma, Takahiko Horiuchi, Hiroshi Tsukamoto, Naoyasu Ueda. Molecular mechanisms of action of anti-TNF- α agents – Comparison among therapeutic TNF- α antagonists, *Cytokine*, Volume 101, 2018, Pages 56-63, ISSN 1043-4666, <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2016.08.014>.
3. Giuliari GP, Sadaka A, Hinkle DM. Biologic agents in experimental autoimmune uveitis. *Int Ophthalmol*. (2014) 34:145–56. doi: 10.1007/s10792-013-9756-0
4. Kurup, Shree. (2012). Uveitis, fundamentals and clinical practice 4th edition by Robert B. Nussenblatt and Scott M. Whitcup. 480 pp. ISBN: 978-1-4377-0667-3 Elsevier/Mosby. Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. 250. 10.1007/s00417-011-1690-0.
5. Jabs DA. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the first international workshop. *Am J Ophthalmol*. (2005) 140:509–16. doi: 10.1016/j.ajo.2005.03.057
6. Vallet H, Seve P, Biard L, Baptiste Fraison J, Bielefeld P, Perard L, et al. Infliximab versus adalimumab in the treatment of refractory inflammatory uveitis: a Multicenter Study from the French Uveitis Network. *Arthritis Rheumatol*. (2016) 68:1522–30. doi: 10.1002/art.39667
7. Lim LL, Fraunfelder FW, Rosenbaum JT. Do tumor necrosis factor inhibitors cause uveitis? A registry-based study. *Arthritis Rheum*. (2007) 56:3248–52. doi: 10.1002/art.22918
8. Cobo-Ibáñez T, Ordóñez M, Madero-Prado R, Martín-Mola E. Do TNF-blockers reduce or induce uveitis? *Rheumatology*. (2008) 47:731–2. doi: 10.1093/rheumatology/ken091

УДК 617.741-004.1-053.9-085-073

**СТАН ТІОЛОВИХ ТА ДИСУЛЬФІДНИХ ГРУП БІЛКІВ В КРИШТАЛИКУ
КРОЛИКІВ ПРИ МОДЕЛЮВАННІ СВІТЛОВОЇ КАТАРАКТИ В УМОВАХ
ПІДВИЩЕНОГО ВНУТРИШНЬОЧНОГО ТИСКУ**

Михейцева І. М.,

д.б.н.

Мотасім В. А. Р. Альдахдух,

к.м.н.

Коломійчук С. Г.,

наук. спів роб.

Журавок Ю. А.,

к.м.н.

ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії

ім. В. П. Філатова НАМН України»

м. Одеса, Україна

Вікову катаракту відносять до головних причин сліпоти в світі, яка являється медико-соціальною проблемою сьогодення [1, с. 475; 2, с. 9]. Розвиток вікової катаракти найбільш часто відзначається при офтальмогіпертензії та глаукомі. Загальним для цих захворювань є те, що вони розвиваються на тлі процесів старіння організму і частота їх збільшується з віком. Однак, чи є поєднання цих захворювань в одному оці простою комбінацією патології, або катаракта і глаукома настільки взаємопов'язані, що першу слід трактувати як ускладнену, на сьогоднішній день багато в чому неясно [3, с. 14; 4, с. 121; 5, с. 83; 6, с.106]. Можна вважати незаперечним положення про те, що вікова катаракта - це наслідки поєднаного шкідливого впливу багатьох факторів ризику ендогенної і екзогенної природи, які не є тільки підсумком старості [7, с. 66; 8, с. 48; 9, с. 493; 10, с. 74]. В патогенезі вікової катаракти, так і при розвитку глаукоми, найважливішою патогенетичною ланкою є дисбаланс процесів вільно-радикального окислення біомолекул та потенціалу антирадикальної системи екзогенного та ендогенного характеру [11,

с. 459; 12, с. 15; 13, с. 186]. Зазначенні зміни можуть відігравати суттєву роль в розвитку порушень оптичних властивостей кришталіка, які є наслідком ушкоджень в компановці кришталікових волокон, їх мембран, або змін в структурі білкових молекул (денатурація і агрегація, хімічна модифікація і полімеризація, утворення хромогенів) [7, с. 203].

Мета дослідження. Визначити вплив офтальмогіпертензії на рівень тіолових та дисульфідних груп білків в кришталіку кроликів при моделюванні світлової катаракти.

Матеріали і методи. Всього було 3 експериментальні та контрольна групи тварин. У першій групі (16 тварин) відтворювали офтальмогіпертензію, у другій групі (18 тварин) моделювали світлову катаракту, в третій (20 тварин) перед світловим опроміненням викликали офтальмогіпертензію. Контрольна група тварин (12 кролів) - інтактні тварини, які не піддавалися ніякому впливу. Для відтворення світлової катаракти у тварин використовували опромінення світлом дугової ртутно-вольфрамової лампи (ДРФ - 1000 Вт) високої інтенсивності в спектральному діапазоні від 350 до 1150 нм щодня в режимі світлового дня по 9 годин протягом 10 тижнів. Появу і розвиток помутнінь кришталіка оцінювали, використовуючи фотошільову лампу. Для моделювання офтальмогіпертензії в передню камеру очей тваринам (перша і третя групи) робили одноразові ін'єкції 0,1 мл 0,3 % розчину карбомеру. Тваринам другої та контрольної групи робили ін'єкції 0,1 мл розчинника без карбомеру. У контрольній групі середній рівень внутрішньоочного тиску складав $(15,2 \pm 0,7)$ мм рт. ст., в дослідних групах при моделюванні офтальмогіпертензії - $(26,5 \pm 1,4)$ мм рт. ст. Через 5 та 10 тижнів експерименту було досліджено рівень тіолових і дисульфідних груп білків в кришталіку кролів [14].

Результати та обговорення. Дані дослідження рівня функціональних груп білків кришталіка під впливом світлової енергії та високого очного тиску представлені в таблиці. Вміст сульфгідрильних білкових груп у тварин з катарактою і офтальмогіпертензією був знижений через 5 тижнів - на 28,4 %, через 10 тижнів - на 41,0 % по відношенню до норми $(94,26 \pm 6,50)$ нмоль/г

($p < 0,01$). У той же час рівень дисульфідних білкових груп в кришталиках тварин з катарактою і офтальмогіпертензією зростає протягом усього періоду спостереження: через 5 тижнів - на 53,4 %, через 10 тижнів - на 76,5 % ($p < 0,001$), порівнюючи з нормою.

Таблиця

Вплив офтальмогіпертензії на вміст сульфгідрильних і дисульфідних груп білків в кришталику при світловій катаракті у кролів

Досліджуваний показник	Статистич. показники	Умови експерименту		
		Норма	5 тижнів	10 тижнів
Сульф-гидрильні групи (нмоль/г)	Світло+офтальмогіпертензія			
	M±m	94,26±6,50	67,49±4,85	55,63±3,14
	p	-	<0,01	<0,001
	%	100,0	71,6	59,0
	p1	>0,05	>0,05	>0,05
	%1	98,0	88,3	84,8
	p2	>0,05	<0,05	<0,01
	%2	99,0	78,8	71,5
	Світло			
	M±m	96,14±7,02	76,43±5,20	65,57±4,82
	p	-	<0,05	<0,01
	%	100,0	79,5	68,2
	Офтальмогіпертензія			
	M±m	97,20±6,30	85,60±7,75	77,76±5,32
	p	-	>0,05	<0,05
	%	100,0	88,5	80,0
Дисульфідні групи (нмоль/г)	Світло+офтальмогіпертензія			
	M±m	31,34±2,08	48,09±3,06	51,37±3,08
	p	-	<0,001	<0,001
	%	100,0	153,4	176,5
	p1	>0,05	>0,05	<0,05
	%1	103,9	119,9	120,0
	p2	>0,05	<0,01	<0,01
	%2	98,0	131,9	134,1
	Світло			
	M±m	30,15±2,14	40,10±3,32	42,81±2,30
	p	-	<0,05	<0,01
	%	100,0	133,0	142,0
	Офтальмогіпертензія			
	M±m	31,98±1,86	36,45±2,30	38,31±2,18
	p	-	>0,05	<0,05
	%	100,0	114,0	119,8

Примітки: p - рівень вірогідності відмінностей даних по відношенню до групи "Норма"; p1 - рівень вірогідності відмінностей даних по відношенню до групи "Світло" "; p2 - рівень вірогідності відмінностей даних по відношенню до групи "Офтальмогіпертензія".

В групі тварин з світловою катарактою і офтальмогіпертензією при порівнянні з відповідним показником групи кролів лише з світловим впливом відзначалась тенденція до зниження рівня сульфгідрильних білкових груп, тоді як через 10 тижнів експерименту вміст дисульфідних білкових груп в кришталиках був вірогідно підвищений на 20,0%. При цьому, коли порівнювати

отримані дані в цій групі з тваринами тільки з підвищеним внутрішньоочним тиском, рівень сульфгідрильних білкових груп в кришталиках був вже вірогідно знижений, а дисульфідних білкових груп підвищений на всіх строках експерименту.

При моделюванні офтальмогіпертензії вірогідні порушення рівня досліджуваних функціональних груп білків в кришталиках спостерігали через 10 тижнів експерименту, а при світловому впливу, вже починаючи з 5 тижня, відносно норми.

Таким чином, отримані дані свідчать, що під впливом високого внутрішньоочного тиску при моделюванні світлової катаракти посилено зростає в кришталику рівень дисульфідних груп білків, тоді як вміст сульфгідрильних (тіолових) груп суттєво зменшується. Це свідчить про порушення балансу в білковій тіол-дисульфідній системі кришталика та активацію за цих умов прооксидантних процесів.

Висновки. Офтальмогіпертензія, особливо інтенсивний світловий вплив, з часом сприяє розвитку порушення рівня функціональних тіолових та дисульфідних білкових груп в кришталиках кролів. Ступінь оксидативного порушення досліджуваних функціональних груп кришталиків суттєво підвищувалась при поєднаному впливі експериментальних чинників у тварин з світловою катарактою та офтальмогіпертензією.

Список літератури

1. Robertson J. M. Cataract prevention: time for a clinical trial? / J. M. Robertson // Br. J. Clin. Pract. - 1990. - V. 44, №11. - P. 475 – 476.
2. Профилактика слепоты и слабовидения в Украине (реализация программы ВОЗ «Vision-2002») / Н. В. Пасечникова, С. А. Рыков, Л. Ю. Науменко, Т. В. Крыжановская // Тези науково-практичної конференції «Актуальні питання офтальмології». - Днепропетровск. – 2009. – С. 8 – 11.
3. Курышева Н. И. Патоморфологические особенности катарактального хрусталика у больных глаукомой / Н. И. Курышева, А. А. Федоров, В. П. Еричев // Вестник офтальмологии. - 2000. - Т.116, № 2. - С.13 - 16.

4. Павлюченко К. П. Катаракта как осложнение хирургического лечения первичной глаукомы / К. П. Павлюченко, В. О. Пенчук, С. Ю. Могилевский // Проблемы екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. – 2010. - № 1. – С. 12-16.
5. Development of cataract and associated risk factors: the visual impairment project / B. N. Mukesh, A. Le, P. N. Dimitrov [et al.] // Arch. Ophthalmol. - 2006. - V. 124. - P. 79-85.
6. Cataract Surgery and Intraocular Pressure / R. Foroozan, H. Levkovitch-Verbin, Z. Habet-Wilner, N. Burla // Ophthalmology. – 2008. – V. 115. – P. 104–108.
7. Мальцев Э. В. Биологические особенности и заболевания хрусталика / Э. В. Мальцев, К. П. Павлюченко. – Одесса: Астропринт, 2002. – 447 с.
8. Кравчук Е. А. Роль свободно-радикального окисления в патогенезе заболеваний глаз / Е.А. Кравчук // Вестник офтальмологии. – 2004. - Т. 120, №5.- С. 48 – 51.
9. Dietary glycemic load and risk of age-related cataract / D.A. Schaumberg, S. Liu, J.M. Seddon [et al.] // Am J Clin Nutr. – 2004. - V. 80. - P. 489–495.
10. The influence of cataract maturity on aqueous humor lipid peroxidation markers and antioxidant enzymes / D. J. Miric, B. M. Kisic, L. D. Zoric [et al.] // Eye. - 2014. – V. 28. – P. 72–77.
11. Role of lipid peroxidation in the pathogenesis of age-related cataract / B. Kisic, D. Miric, L. Zoric, A. Ilic // Lipid Peroxidation. – 2012. –P. 457-482.
12. Алексеев В. Н. Роль перекисного окисления в патогенезе первичной открытоугольной глаукомы / В. Н. Алексеев, Е. Б. Мартынова, В. И. Садков // Офтальмол. журн. – 2000. - № 1. – С. 12 – 17.
13. The impact of senile cataract maturity on blood oxidative stress markers and glutathione-dependent antioxidants: relations with lens variables / D. Miric, B. Kisic, L. Zoric [et al.] // J Med Biochem. – 2012. – V. 31. – P. 184–192.
14. Орехович В. Н. Современные методы в биохимии / В. Н. Орехович. - М.: Медицина, 1977. - 392 с.

ПЕДИАТРИЯ

VARIABILITY OF CLINICAL MANIFESTATIONS OF EPSTEIN–BARR VIRAL INFECTION IN CHILDREN

Makhmutov Ravil Fatkulislyamovich,

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pediatrics
and Children's Infections

Bobrovitskaya Antonina Ivanovna,

MD, Professor of the Department of Pediatrics and Children's Infections

Makhmutova Asiya Ravilevna,

State Educational Organization Higher Education Donetsk National Medical
University name M. Gorky

Инфицированность людей Эпштейна–Барр вирусом составляют 95%, преимущественно у проживающих в промышленно развитых странах [3, 4, 5, 6, 7, 8]. В зависимости от географии региона, социально–экономических и санитарных условий проживания, дети раннего возраста имеют в 80% случаев антитела к Эпштейна–Барр вирусу и в 90% – антитела к вирусу герпеса человека 6-го типа [10, 11, 12]. В Украине заболеваемость инфекционным мононуклеозом колебалась от 0,11 до 450 случаев на 100 тыс. населения (2015–2018г.). В последние годы количество детей в структуре общего количества населения Донецкой области (2248688) составило 15,96% (2015г.); (2203601) – 15,64% (2016г.); (2337055) – 16,58% (2017г.), а частота случаев и заболеваемость инфекционным мононуклеозом колеблется в пределах 91 и 25,36 на 100 тыс. детского населения (2015г.), 148 и 40,47 (2016г.), 187 и 51,13 (2017г.) соответственно.

Первичное попадание Эпштейна–Барр вируса (ЭБВ) в организм детей первых 3-х лет жизни реализуется нередко как ОРЗ с мононуклеозоподобным синдромом. Установлено также, что инфицирование ЭБВ протекает по-

разному, в зависимости от возраста, типичная картина инфекционного мононуклеоза развивается только в 45% случаев. Попадание ЭБВ в детский организм чаще не сопровождается симптомами болезни, протекающая под маской ОРВИ «атипичная форма» болезни. У детей раннего возраста типичное проявление болезни наблюдается редко, преимущественно в виде атипичных форм, что определяет трудность дифференциальной диагностики как на ранних этапах, так в процессе дальнейшего развития болезни. С возрастом выраженность клинических синдромов инфекционного мононуклеоза и тяжесть проявления болезни нарастают.

Типичными клиническими проявлениями ЭБВ являются ведущие синдромы: лихорадка (93,9%), полиадения (особенно увеличение шейных лимфоузлов у 97,8%), поражение носо- ротоглотки (99,5%), геаптоспленомегалия (93,5%). Помимо типичных форм ЭБВ наблюдаются атипичные: стертая, бессимптомная, токсическая и токсико–септическая [13]. До настоящего времени отсутствует единая концепция этиопатогенеза. Данные многочисленных авторов свидетельствуют о том, что ЭБВ является одним из распространенных вирусов из группы герпесвирусов [4, 18, 21].

Основным путем попадания ЭБВ в организм детей старше 3-х лет является контактный (ведущий фактор передачи – слюна), что определило одно из названий этой инфекции – «болезнь поцелуев», реже – воздушно–капельный путь. Допускается возможность инфицирования при переливании крови и трансплантации органов, грудном вскармливании [20, 21, 22, 23, 24].

Приблизительно 90% взрослого населения имеют признаки перенесенной ЭБВ инфекции. В тоже время у иммунокомпетентных ЭБВ инфекция протекает бессимптомно, 30–50% случаев имеются признаки ЭБВ инфекции. Манифестация ЭБВ инфекции является проявлением первичной инфекции, обусловленной ЭБВ (инфекционный мононуклеоз). У детей младшего возраста типичная клиническая картина инфекционного мононуклеоза наблюдается редко. Преобладают бессимптомные, инаппарантные или стертые в виде острой респираторно подобной формы болезни. Именно атипичные формы (лихорадка

с лимфаденитом без тонзиллита или тонзиллит и лимфаденит без лихорадки), а также и малосимптомное проявление болезни у детей определяют сложность дифференциальной диагностики инфекционного мононуклеоза, вызванного ЭБВ, ЦМВИ или вирусом герпеса человека 6-го типа [5, 6]. Выраженность клинических проявлений при инфекционном мононуклеоза имеют некоторые особенности (их тяжесть нарастает с возрастом). Особенностью манифестных форм является доброкачественный характер течения болезни, так как основные синдромы регрессируют в течение 4 недель по мере трансформации острой инфекции в латентную, которая не представляет опасности для здоровых носителей при отсутствии у них иммуносупрессии любой этиологии, в том числе ятрогенной. Опасность она представляет для ВИЧ–инфицированных детей независимо от состояния иммунной системы [10, 11, 12].

Согласно данным литературы [13] в 92% случаев инфекционный мононуклеоз, заподозренный по клиническим проявлениям у детей старше 4 лет, как правило, подтверждался лабораторными методами. Классическим клинико–лабораторным проявлением инфекционного мононуклеоза является лейкоцитоз с абсолютным лимфоцитозом (специфичность – 85%) в сочетании с появлением более 10% атипичных мононуклеаров – преимущественно CD8 Т–лимфоцитов (специфичность – 92%).

ЦМВИ только у новорожденных детей и пациентов с иммунодефицитами имеет тяжелое течение. При нормальном иммунном статусе у детей с ЦМВИ чаще наблюдаются бессимптомные формы болезни. Инфекционный мононуклеоз, вызванный ЦМВИ имеет схожие симптомы с первичной формой ЭБВ инфекции, однако последний протекает в более легкой форме.

Вирус герпеса человека 6-го типа вызывает инфекционный мононуклеоз крайне редко и типичными проявлениями болезни у данных детей являются внезапная экзантема, лихорадка без сыпи, фебрильные судороги. При иммунодефицитном состоянии возможна реактивация вируса герпеса человека 6-го типа с развитием лихорадки, менингоэнцефалита.

Латентная форма болезни, вызванная ЭБВ, ЦМВИ и вирусом герпеса

человека 6-го типа наблюдается у подавляющего большинства населения и не представляют опасности для здоровья носителей при отсутствии у них тяжелого иммунодефицита, вызванного ВИЧ-инфекцией, или ятрогенной иммуносупрессией.

Данные Бобровицкой А.И. (2012г.) свидетельствуют о том, что первичная форма ЭБВ инфекции имеет типичную клиническую картину болезни. Согласно данным литературы [5, 13] в 92% случаев инфекционный мононуклеоз, заподозренный по клиническим проявлениям у детей старше 4 лет, подтверждался лабораторными методами. Классическим клинико-лабораторным проявлением инфекционного мононуклеоза является лейкоцитоз с абсолютным лимфоцитозом (специфичность – 85%) в сочетании с появлением более 10% атипичных мононуклеаров – преимущественно CD8 Т-лимфоцитов (специфичность – 92%). Большое значение в диагностике инфекционного мононуклеоза и дифференциальной диагностике заболеваний, протекающих с мононуклеозоподобным синдромом, также имеют лабораторные факторы.

Таким образом, целенаправленное обследование больного позволит своевременно, на ранних этапах установить этиологию инфекционного мононуклеоза, что позволит предотвратить ошибки диагностики и тем самым снизить частоту гипердиагностики этого процесса.

Список литературы

1. Дроздова Н. Ф. Инфекционный мононуклеоз, обусловленный вирусом Эпштейна – Барр: клинко-патогенетические аспекты (обзор литературы) / Н. Ф. Дроздова, В. Х. Фазылов // Вестник современной клинической медицины. – 2018. – Т. 11, вып.3. - С. 59-61.
2. Infectious mononucleosis, childhood social environment and risk of Hodgkin lymphoma / H.Hjalgrim, K.E.Smedby, K.Rostgaard [et al.] // Cancer Res. - 2007. - № 5. - P. 2382-2388.
3. Luzuriaga K. Infectious mononucleosis / K. Luzuriaga, J. L, Sullivan // NEJM Cancer Res. - 2010. - Vol.362, № 21. – P.1993-2000.

4. Ходак Л.А. Современные особенности инфекционного мононуклеоза / Л.А. Ходак, О.А. Ржевская//Международный медицинский журнал.-2006.-№1.-С. 84.
5. Крамарев С. А. Герпесвирусные инфекции у детей / С. А. Крамарев // Medicus Amicus. - 2003. - № 4. - С. 8-9
6. Clinical and laboratory presentation of EBV positive infectious mononucleosis in young adults / L. Grotto, M. Huerta,D. Mimouni [et al.] // Epidemiol. Infect. - 2003. - Vol.131. - P. 683–689.
7. Behavioral, virologic, and immunologic factors associated with acquisition and severity of primary Epstein-Barr virus infection in university students / Н. Н. Balfour Jr., О. А. Odumade, D. О. Schmeling [et al.] //J Infect Dis. - 2013. - Vol. 207. - P. 80.
8. Боковой А. Г. Герпесвирусные инфекции у детей – актуальная проблема современной клинической практики / А. Г. Боковой // Детские инфекции. - 2010. - № 2. - С. 3–7.
9. Моргошия Т. Ш. Вклад Н. Ф. Филатова в отечественную педиатрию (к 170-летию со дня рождения Н. Ф.Филатова) (1847-1902) / Т. Ш. Моргошия // Педиатрия. - 2017. - Т. 8, № 5. – С 117-120.
10. Karrera U. Epstein–Barr-Virus und infektiöse Mononukleose / U. Karrera, D. Nadalb // Schweiz Med Foru. - 2014. - Vol. 11. - P. 226–232.
11. Figueira-Silva C. M. Prevalence of Epstein-Barr virus antibodies in healthy children and adolescents in Vitória, State of Espírito Santo, Brazil / C. M. Figueira-Silva, F.E. Pereira // Rev. Soc. Bras. Med. Trop. - 2004. - Vol. 37, № 5. - P. 409–412.
12. A population-based study of primary human herpesvirus 6 infection / D. M. Zerr, A. S. Meier, S. S. Selke [et al.] // N Engl J Med. - 2005. - Vol. 352. - P. 768.
13. Деякі особливості диференціальної діагностики інфекційного мононуклеозу у дітей /А.І. Бобровицька, І.В.Яценка, Н.В. Швецова[идр.]
// Вестник физиотерапии и курортологии. - 2012. - № 3. - С. 55-57.
14. Epstein-Barr virus shedding in breast milk / А. К. Junker, E. E. Thomas, A. Radcliffe [et al.] // Am J Med Sci. - 1991. - Vol. 302. - P. 220.
15. A study of risk factors for acquisition of Epstein-Barr virus and its subtypes /C. D. Higgins, A.J.Swerdlow, K.F.Macsween [et al.] //J Infect Dis.-2007.-Vol.195.-P. 474.

16. De Paschale M. Serological diagnosis of Epstein-Barr virus infection Problems and solutions / M. De Paschale, P. Clerici // World J Virol. - 2012. - Vol. 1, № 1. - P. 31-43.
17. McPhee S. J. CURRENT Medical Diagnosis and Treatment / S. J. McPhee, M. Papadakis. - 49 ed. - McGraw-Hill Medical, 2009. - 978 p.
18. Симованьян Э. И. Хроническая Эпштейна-Барр – вирусная инфекция / Э. П. Симованьян, Л. П. Сизякина, А. М. Сарычев // Доктор РУ. - 2006. - № 2. - С. 34-42.
19. Glcoprotein gp 110 of Epstein-Barr viral and efficiency of infection tropism / I.B. Neuhier, R. Feederle, W. Hammerschmiat [et al.] // Proc. NATil. Acad. Sci USA. - 2002. - Vol. 99. – P. 1503
20. Инфекционный мононуклеоз, вызванный g-герпесвирусом человека, и его лабораторная диагностика у детей / Е. Д. Соколова, М. А. Никольский, В. А. Муратова В.А. [и др.] // Современные технологии лечения детей и подростков : сборник науч. трудов. - СПб., 2014. - Вып. 3. - С. 98–103.
21. Luzuriaga K. Infectious mononucleosis / K. Luzuriaga, J. L. Sullivan // N. Engl. J. Med. - 2010. - Vol. 362. - P. 1993–2000.
22. Performance of the architect EBV antibody panel for determination of Epstein-Barr virus infection stage in immunocompetent adolescents and young adults with clinical suspicion of infectious mononucleosis / A. Guerrero-Ramos, M. Patel, K. Kadakia [et al.] // Clin Vaccine Immunol. - 2014. - № 21. - P. 817–823.
23. Is there diagnostic value in detection of immunoglobulin g antibodies to the epstein-barr virus early antigen? / A. Crowley, J. Connell, K. Schaffer [et al.] // Biores Open Access. - 2012. - № 1 (6). - Режим доступа: /biores.2012.0274 291–6. doi: 10.108913.
24. Белан Ю. Б. Современные аспекты диагностики инфекционного мононуклеоза у детей / Ю. Б. Белан, Ю. Б. Михайлова // Педиатр. - 2010. - № 1 (2). - С. 19–25.

СОЦИАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА, ФАРМАЦИЯ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

UDC 614.2:61.002.5

PROBLEMS OF DEVELOPMENT OF HIGH-TECH MEDICAL CARE TO THE POPULATION OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

Buleshov Myrzatay Abildaevich,

MD, Professor

South Kazakhstan Medical Academy,

Shymkent, Kazakhstan

Turdaliev Botagoz Saiovna,

MD, Professor

Kazakh Medical University of Continuing Education,

Almaty, Kazakhstan

Chulpanov Utkir Yunusbaevich,

PhD student

S.D.Asfendiyarov Kazakh National Medical University,

Almaty, Kazakhstan

Introduction. High-tech medical care (HTMC), at the first, which related to the innovative direction of healthcare services, contributes to the conservation and development of human capital - the country's basic economic resource [1, p. 3]. The special status of HTMC in the domestic health care system is associated with the high achievements of rapidly developing medical technologies, diagnostic equipment, medicines and the use of the latest world - class advanced developments. The concept of medical care and its types, including HTMC, as well as the health care service, introduced into economic circulation through a state-level legal norm. Along with HTMC, all types of medical care and the quality of health services based on uniform

state standards for treating diseases. High-tech medical care understood as a complex of medical and diagnostic medical services, including the use of complex advanced, unique, resource-intensive treatment methods with scientifically proven effectiveness. HTMC provided in specialized medical organizations at the state level and at the regional and district administrative levels and funded by the state budget and local administrative budgets [2, p. 52]. The need for the development of HTMC related to the fact that health care is becoming a factor in ensuring the competitiveness of the republican economy and the country's national security. This is due to the demographic situation due to the high mortality of the working-age population, low life expectancy, health disorders, an increase in the number of chronic diseases among young people, people of the working-age population, economically active population, etc. [3, p. 3, 4, p. 42, 5, p. 61]. The solution of these and other problems related to the preservation and strengthening of public health recognized as a priority of the state policy of our country. The ways to achieve listed or another problems - is reducing the incidence of diseases, creating a healthy lifestyle, improving the quality of medical care, its accessibility, especially the availability of high-tech medical care. Analysis of statistics in the health sector leads to the conclusion, that the mortality rate in the Republic of Kazakhstan is significantly higher than the mortality rate in the EU countries, and more than 60% in it is the share of cardiovascular diseases, of which coronary heart disease, including myocardial infarction - 20%, cerebrovascular disease, including stroke - 28%, neoplasms - 13.8% [6, p. 54, 7, p. 90, 8, p. 71]. It is the diseases of the circulatory system that have the greatest impact on life expectancy and population growth in the country, and the issues of the effectiveness of high-tech medical care in the profile of cardiovascular surgery among other health services are of particular relevance, which is confirmed by special scientific studies, including areas of prevention, treatment, rehabilitation, return to work. HTMC on other profiles can effectively reduce the risk of the onset and development of other socially significant diseases. The medical effectiveness of HTMC in the fight against these ailments, as well as with other socially significant diseases, is beyond doubt.

Goal. The goal of our work is to identify the main problems of the

development of high-tech medical care in the Republic of Kazakhstan and ways to solve it.

Materials and methods. The theoretical basis of the study is the work of domestic and foreign scientists, scientific publications in specialized publications, analytical reports of state and public institutions, and international organizations, legislative and regulatory documents.

Results and discussion. A review of the literature showed that high medical technologies for the rational use of resources and their availability to the general public can very significantly increase the capabilities and effectiveness of health care. At the same time, it is revealed that for many who need high-tech medical services, universal and equal access has not yet been provided to them. There are many reasons for this. One of them, which can and should be solved in the first place, is the study of the need for HTMC, the improvement of planning methods, organization and financing of this type of medical care. At the same time, it is necessary to increase the efficiency of using the resources of republican medical institutions providing HTMC. Undoubtedly, the improvement of the system of providing HTMC is an urgent task for the entire healthcare of our country. The results of the study are of scientific and practical importance for the heads of organs and healthcare organizations, and can also be used in the process of training students and in continuing education courses for doctors.

Conclusions. Thus, a review of the literature showed that the system for providing HTMC needs serious improvement. Its main problems are deficiencies in planning, organization and financing, lack of selection criteria for patients for the provision of HTMC. The reasons for the problems of unrealized opportunities for providing HTMC are hidden not only in financial, material, technical and personnel support, but also in the shortcomings of its organization, the imperfection of the regulatory framework at the level of state medical organizations. Effective management is impossible without the formation and maintenance of feedback systems and processes. Monitoring the provision of HTMC should include not only tracking statistical indicators, but also examining the satisfaction of consumers of

medical services and other interested parties. Studying patients' opinions is an important source of management information and an effective means of control over various aspects of the provision of HTMC. In accordance with quality management standards, the study of patient satisfaction should be a mandatory function of healthcare management.

References.

1. Угольников В.В. Организационно-экономический механизм развития высокотехнологичной медицинской помощи.: Автореф. дис. канд. экон. наук. - Санкт-Петербург, 2015. – 16 с.
2. Katsaga A, Kulzhanov M, Karanikolos M, Rechel B. Kazakhstan: Health system review // Health Systems in Transition. – 2012. - № 14(4). – Pp. 1-154.
3. Вялкова Г. М., Глухова Г.А. Высокотехнологичная помощь в системе медицинского обслуживания населения // Вопросы экономики и управления для руководителей здравоохранения. – 2011. – № 7. – С. 3-8.
4. Аполихин О. Н. Высокотехнологичная медицинская помощь как индикатор оказания медицинской помощи // Главврач. – 2011. – № 4. – С. 41-48.
5. Кучеренко В. З. Приоритетные проблемы планирования государственного заказа и оплаты высокотехнологичной помощи // Экономика здравоохранения. – 2010. – № 9/10. – С. 61-67.
6. Аканов А.А., Девятко В.Н., Кульжанов М.К. Общественное здравоохранение в Казахстане: Концепция, проблемы и перспективы. Алматы, 2001. - 100 с.
7. Перхов В. И., Никонов Е.Л. Проблемы применения стандартов в вопросах обеспечения населения гарантированной высокотехнологичной помощи // Менеджмент качества в сфере образования и социального развития. – 2009. – № 5. – С. 89-97.
8. Бермагамбетова Г. Н. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний среди жителей стран СНГ //Вестник КазНМУ. – 2013. – №1. – С. 71.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ, ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

UDC 616.379-615.099

JNK INHIBITOR PREVENTS ACETAMINOPHEN-INDUCED NEUTRAL LIPIDS ACCUMULATION IN HEPATOCYTES

Krasilnikova Oksana Anatoliyivna

Ph.D., Assoc. Prof.

National Pharmaceutical University,

Kharkiv, Ukraine

Introductions. Acetaminophen (APAP) - is widely used pharmaceutical preparation with analgesic and antipyretic effects for self-treating cold, fever and different types of pain. After administration APAP is rapidly absorbed in the intestine and metabolized in the liver. More than 85% of APAP is transformed by glucuronidation and sulfation that lead to formation of non-toxic safe water-soluble compound [1, p. 417]. About 15% of APAP is transformed by CYP2E and CYP3A4 isoforms of cytochrome P450 and this process is accompanied by formation of NAPQI (N-acetyl-p-benzoquinone imine) – toxic metabolite with strong oxidant capacity. All APAP toxic effects are realized by this compound. For neutralization of NAPQI in the liver tripeptide glutathione is used [2, p. 1092]. The end product of this conjugation – mercapturic acids are excreted by urine. In the APAP overdose the level of NAPQI is increased. Exhausting of liver antioxidant capacity in liver diseases, diabetes mellitus and in other states is accompanied by glutathione level decrease and liver cell injure [3, p. 36]. This injure may be treated by additional SH-containing compounds administration< for example N-acetylcysteine or its precursor methionine. Therefore search for the new compounds to treat APAP toxicity is very

serious problem. The key step of NAPQI toxic effect is ROS formation which is accompanied by JNK activation.

Aim. We investigated the possibility of using JNK inhibitors to prevent APAP toxic effect in the liver and for treating APAP-induced liver injury.

Materials and methods. Our investigations were conducted on inbred 180±15 g rats kept out in standard conditions of vivarium were used. Hepatocytes were isolated by Seglen method [4, p. 543]. Cells were incubated in Eagle medium in 95%/5% CO₂/O₂ atmosphere at 37°C during 3 hours in the presence of 100 µM APAP. In some experiments 10 µM of SP600125 (JNK inhibitor) was added to incubation medium 15 minutes before APAP. Incubation was stopped by adding of 1 ml of cold (4°C) Eagle medium. Probes were centrifuged and supernatant was removed. Lipids were extracted by chloroform:methanol mixture (1:2, v/v) according to recommendations [5, p. 443]. Lipids were separated by TLC in the mixture of reagents hexane/diethyl ether/acetic acid (40:10:1, v/v). Lipid spots were demonstrated by iodine and identified by R_f. Amount of lipids was determined by Marsh and Weinstein method. The lipid peroxidation level was evaluated by determination TBARS content. Data were processed statistically.

Results and discussion. It was found that after APAP adding in incubation medium neutral lipid level increased. Diacylglycerol (DAG) level was increased from 12,45±1,13 in intact cells to 34,89±7,19 mmol/10⁷ cells. Triacylglycerol (TAG) and free fatty acids (FFA) levels were also increased, but significantly less. TAG level was increased from 37,91±8,44 to 47,57±6,72 mmol/10⁷ cells. We also observed the raise of FFA level from 27,08±3,12 to 36,91±4,18 mmol/10⁷ cells and esterifies cholesterol level from 12,93±1,09 to 15,54±1,72 mmol/10⁷ cells. Cholesterol (Ch) level did not change after incubation. Total phospholipid (Pl) level decreased after incubation with APAP from 78,31±6,89 to 63,94±4,58 mmol/10⁷ cells. We suppose that the decrease of Pl level was due to activation of lipid peroxidation and we found accumulation of TBARS in probes from 5,71±0,63 to 8,92 mmol/10⁷ cells.

APAP is partially transformed in hepatocytes in NAPQI, the compound with strong oxidative properties. NAPQI formation stimulates JNK activation via different

mechanisms. JNK plays very important role in lipid metabolism in hepatocytes. It inhibits FFA β -oxidation in mitochondria. We suppose that through this mechanism FFA induced glycerol-3-phosphate acyltransferase and accumulation of neutral lipids in cells. DAG partially was transformed to TAG and further to nascent lipoproteins. Since FFA level raise is unacceptable for cells, we suppose esterified Ch accumulation is a compensatory mechanism which protects cells from FFA toxicity.

The purpose of preincubation of hepatocytes with is the inhibition of JNK. Adding JNK inhibitor decreased neutral lipids to the initial level. Pl level did not change after JNK inhibitor introduction in the incubation medium because APAP introduction anyway induced ROS formation and lipid peroxidation even in the absence of JNK activation. This speculation is confirmed by the lack of change in TBARS level after SP600125 introduction compared to APAP.

Conclusions. Thus, it was shown that APAP induced accumulation of DAG, TAG, FFA and esterified Ch. JNK inhibitor completely abolished APAP effect. The data obtained showed that JNK inhibitor can be used to treat APAP poisoning. Also for enhancing the effect it would be appropriate to increase the effect by adding antioxidant to prevent additional APAP effect on ROS formation.

References

1. Mazaleuskaya L. L. PharmGKB summary: Pathways of acetaminophen metabolism at the therapeutic versus toxic doses / L. L. Mazaleuskaya, K. Sangkuhl, C. F. Thorn [et al.] / Pharmacogenet Genomics. – 2015. – Vol. 25, 8. – P. 416–426.
2. Shi Ch. JNK Signaling Pathway Mediates Acetaminophen-Induced Hepatotoxicity Accompanied by Changes of Glutathione S-Transferase A1 Content and Expression / Ch. Shi, B. Hao, Y. Yang [at al.]. // Front Pharmacol. – 2019. – Vol. 10. – P.1092.
3. Sakharova T. S. Study of paracetamol effect on kidney functional status under experimental insulin resistance in rats / T. S. Sakharova, Yu. Yu. Bondar, G. B. Kravchenko, O. A. Krasilnikova // Ukrainian biopharmaceutical journal. – 2019. – Vol. 58, No 1. – P. 34-38.

4. Seglen P. O. Purification of autophagosomes from rat hepatocytes / P. O. Seglen, M. F. Brinchmann / Autophagy. - 2010. – Vol. 6, N4. – P. 542-547.
5. Kavok N. S. Increase in diacylglycerol production by liver and liver cell nuclei at old age / N.S. Kavok, O. A. Krasilnikova, N. A. Babenko // Exp Gerontol. – 2003. – Vol. 38, 4. – P. 441-447.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ И ХИМИКО- ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ, СТАНДАРТИЗАЦИЯ ЛЕКАРСТВ

УДК 615.272.3:543.42.061

РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ АНАЛИТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ КОМБИНИРОВАННЫХ ОТРАВЛЕНИЙ ГЛИБЕНКЛАМИДОМ

Мерзликин Сергей Иванович,

д. фарм. н., профессор

Национальный фармацевтический университет,

г. Харьков, Украина

Введение. Учитывая многокомпонентный характер развития и осложнения сахарного диабета 2 типа, его современная фармакотерапевтическая схема лечения, как правило, включает несколько антидиабетических препаратов с различным механизмом гипогликемического действия [1, с. 132], а также лекарственных средств других фармакологических групп для устранения таких осложнений, как гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия, диабетическая нейропатия и др. [2, с. 112]. Вместе с тем, применение данной схемы является одним из основных факторов токсикологической опасности лечения заболевания. Так, по данным сайта ehealthme.com [3] комбинированные отравления антидиабетическими препаратами могут быть вызваны: лекарственными взаимодействиями, применением препаратов не по назначению, непреднамеренными и преднамеренными передозировками, депрессиями, рассеянным склерозом и др. Осложняют риск отравлений такие факторы, как пожилой возраст пациентов, получающих полимедикаментозную терапию, плохое питание, заболевания

печени, почек и др. [4, с. 930; 5, с. 31]. Согласно данным сайта [3] основными препаратами, которые одновременно применялись при комбинированных отравлениях глибенкламидом, были: пиоглитазон, симвастатин и фуросемид.

В соответствии с международными правилами при отравлении лекарственными веществами проводят химико-токсикологические исследования биологических объектов [6, с. 24; 7, с. 18].

Цель работы. Разработка методов аналитической диагностики отравлений глибенкламидом при одновременном применении с пиоглитазоном, симвастатином и фуросемидом.

Материалы и методы. Хроматографирование исследуемых образцов методом ВЭЖХ проводили на жидкостном хроматографе "Милихром-А-02" с УФ-детектированием (ЗАО «Эконова» Новосибирск, РФ). Для разделения веществ использовали обратно-фазовую колонку Prontosil -120-5-C18-AQ размером Ø2×75 мм, зернение 5 мкм («Bischoff Analysetechnik und Geräte GmbH», Германия). Градиентное элюирование выполняли путем смешивания двух элюентов: элюент А - [0,2М LiClO₄ – 0,005М HClO₄], элюент Б - ацетонитрил квалификации «для ВЭЖХ». Скорость подвижной фазы – 100 мкл/мин. Температура термостата колонки – 35 °С. УФ-спектрофотометрическое детектирование проводили одновременно при 8 длинах волн (210-300 нм). Анализ и обработку хроматограмм осуществляли с помощью программы «Аналитика-Chrom». Для хроматографирования готовили метанольные растворы стандартных веществ следующих концентраций: кофеин – 0,005 мкг/мл, глибенкламид – 2,0 мкг/мл, пиоглитазон – 0,005 мкг/мл, симвастатин – 0,005 мкг/мл и фуросемид – 0,005 мкг/мл. Объем проб 20 мкл. Правильность методики периодически контролировали путем хроматографирования специального контрольного многокомпонентного раствора, состоящего из бромид-иона, уридина, кофеина, прозерина, м-нитроанилина, *n*-нитроанилина и трифтазина.

Результаты и обсуждение. Для моделирования комбинированных отравлений глибенкламидом совместно с пиоглитазоном, симвастатином и

фуросемидом были приготовлены смеси этих веществ в токсических концентрациях.

Присутствие веществ в проготовленных смесях идентифицировали по параметрам времени удерживания и спектральным характеристикам. УФ-детектирование проводили одновременно при 8 длинах волн: 210, 220, 230, 240, 250, 260, 280 и 300 нм. Для каждого полученного на хроматограмме пика рассчитывали 7 характерных нормированных спектральных параметров – отношение площадей пиков при длинах волн $\lambda_2 - \lambda_8$ к площади пика при длине волны λ_1 210 нм ($R = S_\lambda/S_{210}$). Результаты исследований представлены в табл. 1.

Таблица 1

Спектральные характеристики исследуемых веществ

<i>Вещество</i>	<i>Спектральные соотношения</i>							
	$\frac{210\text{нм}}{230\text{нм}}$	$\frac{220\text{нм}}{230\text{нм}}$	$\frac{230\text{нм}}{230\text{нм}}$	$\frac{240\text{нм}}{230\text{нм}}$	$\frac{250\text{нм}}{230\text{нм}}$	$\frac{260\text{нм}}{230\text{нм}}$	$\frac{280\text{нм}}{230\text{нм}}$	$\frac{300\text{нм}}{230\text{нм}}$
Кофеин	4,1314	1,7661	1	0,6157	0,6437	1,2074	1,5528	0,1032
Глибен- кламид	1,3292	0,7373	1	0,6452	0,2239	0,1061	0,0487	0,1305
Фуросемид	0,3844	0,6196	1	0,5527	0,1410	0,2332	0,3903	0,0236
Симвастатин	0,3886	0,6543	1	1,0289	0,5265	0,0166	0,0216	0,0151
	$\frac{210\text{нм}}{210\text{нм}}$	$\frac{220\text{нм}}{210\text{нм}}$	$\frac{230\text{нм}}{210\text{нм}}$	$\frac{240\text{нм}}{210\text{нм}}$	$\frac{250\text{нм}}{210\text{нм}}$	$\frac{260\text{нм}}{210\text{нм}}$	$\frac{280\text{нм}}{210\text{нм}}$	$\frac{300\text{нм}}{210\text{нм}}$
	1	1,0518	0,9552	0,3937	0,2571	0,4016	0,4443	0,0369

Предложенные унифицированные условия хроматографирования позволили получить симметрические пики веществ без взаимного их наложения.

На рис. 1 и 2 приведены хроматограммы смесей стандартных веществ глибенкламида, симвастатина и пиоглитазона, а также первых двух веществ с фуросемидом, соответственно. Для проверки пригодности хроматографической системы элюирование смесей проводили в присутствии стандартного вещества

– кофеина, время удерживания которого соответствовало базе данных времени удерживания лекарственных веществ, прилагаемой к применяемому оборудованию. Как видно из рисунков, время удерживания пиоглитазона ($t_R = 5,03$) и фуросемида ($t_R = 5,27$) является близким, а разделить их пики в данных условиях хроматографирования не представилось возможным. В дальнейшем хроматографирование указанных смесей веществ было проведено отдельно.

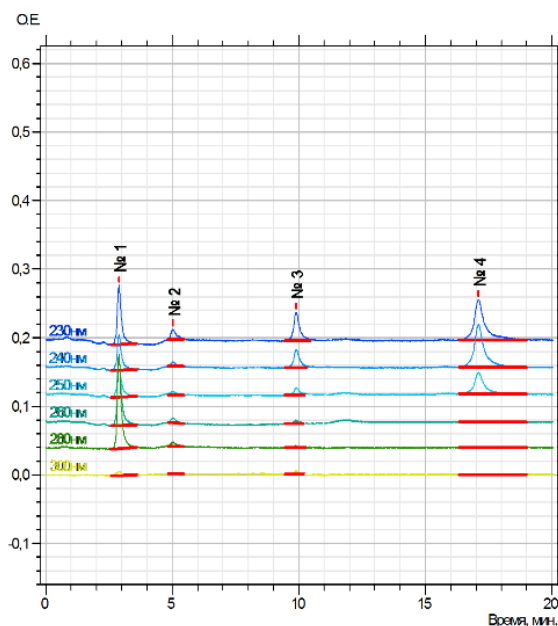


Рис. 1. Хроматограмма смеси стандартных веществ:
1 – кофеин, 2 – пиоглитазон, 3 – глибенкламид, 4 – симвастатин.

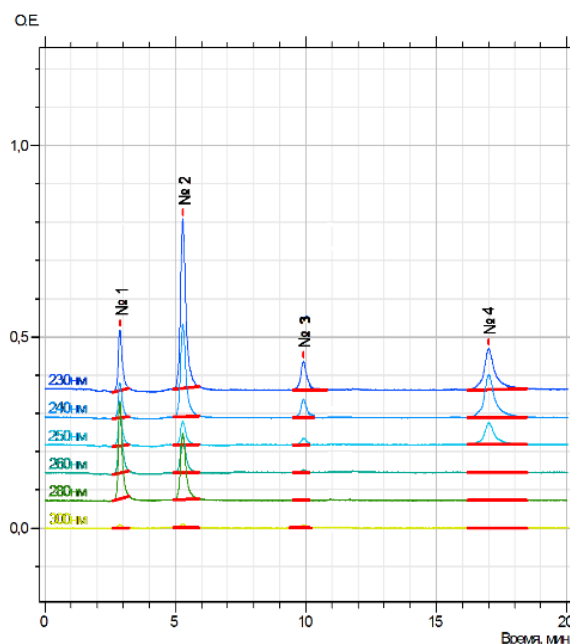


Рис. 2. Хроматограмма смеси стандартных веществ:
1 – кофеин, 2 – фуросемид, 3 – глибенкламид, 4 – симвастатин.

Полученные результаты могут быть использованы в качестве подтверждающих исследований для обнаружения глибенкламида и фуросемида, в том числе и в биологических жидкостях при условии разработки индивидуальных методов их изолирования из объектов исследования.

Выводы. Предложена методика хроматографического обнаружения глибенкламида методом ВЭЖХ при моделировании комбинированных отравлений с пиоглитазоном, симвастатином и фуросемидом, которые могут быть использованы в судебно-токсикологических исследованиях. Данные условия могут быть также приемлемыми в качестве подтверждающих исследований для обнаружения глибенкламида и фуросемида в биологических жидкостях при комбинированном отравлении. Результаты исследований в целом расширяют номенклатуру токсикантов, обнаруживаемых в биологических объектах общими методами ХТА при отравлении неизвестным веществом.

Список литературы

1. Взаимодействие лекарств и эффективность фармакотерапии / [Л. В. Деримедведь, И. М. Перцев, Е. В. Шуванова и др.]. – Харьков: Мегаполис, 2001. – 784 с.
2. Чернишов В. А. Дисліпідемія у хворих на цукровий діабет 2-го типу: перспективи застосування комбінованої гіполіпідемічної терапії / В.А. Чернишов // Укр. терапевт. журн. – 2012. – №1. – С. 111-118.
3. Completed suicide [Электронный ресурс] – Режим доступа: <http://www.ehealthme.com/ds/completed+suicide>.
4. Spiller, H. A. Toxicology of oral antidiabetic medications / H. A. Spiller, T. S. Sawyer // Am. J. Health Syst. Pharm. – 2006. – Vol. 63(10). – P. 929-938.
5. Александров А. А. Сердечно-сосудистые последствия современного алгоритма сахароснижающей терапии: «Флорентийская гипотеза» / А. А. Александров, С. С. Кухаренко, М. Н. Ядрихинская // Сахарный диабет. – 2010. – № 4. – С. 31-37.

6. Карташов В. А. Химико-токсикологический анализ: в 2 ч. / ч. 1. Выделение токсических веществ из биологических объектов. - Майкоп: ООО «Качество», 2008. – 188 с.

7. Крамаренко В. Ф. Токсикологическая химия / В. Ф. Крамаренко – К.: Высшая школа, 1989. – 272 с.