



Геннадій Олександрович Можаяєв
1935 – 1997

**Український журнал екстремальної медицини ім. Г.О. Можаяєва,
Том 17, №1, 2017 р.**

Журнал зареєстровано

Державним комітетом інформаційної
політики, телебачення та радіомовлення України,
свідоцтво КВ № 20979–10779 ПР
від 29.07.2014 р.

**Журнал є фаховим виданням для публікації основних
результатів дисертаційних робіт
у галузі медичних наук
(Наказ Міністерства освіти і науки України
№ 820 від 11.07.2016 р.)**

Адреса редакції

Державний заклад
«Луганський державний медичний університет»
93012, вул. Будівельників, 32
м. Рубіжне, Україна.
Телефон/факс (06453) 7–05–81
e-mail: ukrmedalm@gmail.com
веб: www.ukrzhurnextremmed.ucoz.ua

Рекомендовано до друку

Вченою радою
ДЗ «Луганський державний
медичний університет»
(протокол №7 від 30.03.2017 р.)

Підписано до друку

31.03.2017 р.
Видавництво ДЗ «Луганський
державний медичний університет»
Формат 60x84,8.
Папір офсетний.
Наклад 100 прим.

Видає та виготовлює

ДЗ «Луганський державний медичний університет»,
вул. Будівельників, 32
м. Рубіжне, 93012, Україна

Головний редактор Іоффе І.В.

Заступник головного редактора
Пінський Л.Л.

Відповідальний секретар
Круглова О.В.

Коректор
Бондаренко Я.В.

Члени редакційної колегії:

Бука Г.Ю. (Рубіжне)
Вовк Ю.М. (Рубіжне)
Глумчер Ф.С. (Київ)
Гоженко А. І. (Рубіжне)
Гудзенко О.П. (Рубіжне)
Зельоний І.І. (Рубіжне)
Комаревцев В.М. (Рубіжне)
Крижна С. І. (Харків)
Малиш І.Р. (Київ)
Ничитайло М.Ю. (Київ)
Постернак Г.І. (Рубіжне)
Сидорчук Р.І. (Чернівці)
Суслів В.В. (Київ)

ЗМІСТ

Бабкіна О.В., Скрябіна О.М. Організація учбового процесу при вивченні судової медицини на засадах компетентнісного підходу	5
Біловол О.М., Ромаданова О.І., Семидоцька Ж.Д. Рівень пухлиннонекротичного фактору залежно від генезу гломерулярних уражень, стадії хронічної хвороби нирок та його динаміка під впливом диференційованої терапії.....	9
Вербицький Є.Ю., Овчаренко М.О., Лоскутова І.В. Патогенетичне обґрунтування використання гепатопротектору антралю в комплексі лікування посттравматичних стресових розладів.....	15
Іоффе І.В., Бурцев О.В. Структура морфологічних форм еритроцитів крові людини під дією толуолу <i>in vitro</i>	23
Кашаба М.А., Бірюкова М.М., Матвійків Т.І. Стан тканин пародонту та окислювальний гомеостаз у пацієнтів, які мають виробничий контакт з вібрацією.....	35
Мартыненко О.А., Круглова О.В. Клинико–лабораторные особенности инфекционного мононуклеоза в современных условиях.....	40
Некрасова Н.О. Диференційна діагностика стадій спондилогенної вертебробазиллярної недостатності у молодому віці: інноваційне забезпечення та досвід його застосування в неврологічній клініці.....	44
Овчаренко М.О., Вербицький Є.Ю., Бұдьонний П.В., Радченко Т.М. Використання індексу спроможності до прийняття конструктивних рішень в стресових ситуаціях для прогнозування розвитку адиктивної поведінки у підлітків, які проживають в зоні АТО.....	51
Постернак Г.И., Лесной В.В., Легкоконец В.Ю., Лесная А.С. Роль современных транспортных шин в алгоритме оказания помощи на догоспитальном этапе.....	56
Радченко Т.М., Овчаренко М.О. Інтенсивність надслабкого світіння сироватки крові у жінок з опіюдною залежністю.....	61
Черкашина Л.В., Шкляр А.С., Панченко М.С., Сирота В.О., Смоліна Л.О., Леонтьєва Ф.С. Частота оліго– та поліморфізму гену фарнезил–дифосфат синтази у здорових та осіб з диспластикозалежною патологією: взаємозв'язок з компонентним складом маси тіла та показниками кістко-	

вої денситометрії.....	67
Шипко А.Ф. Оцінка ефективності організаційно-методичного та інноваційного забезпечення структурно-функціональної моделі медичної допомоги дітям з бронхолегеневою дисплазією: галузевий та регіональний рівні.....	72

Частота оліго– та поліморфізму гену фарнезил–дифосфат синтази у здорових та осіб з диспластикозалежною патологією: взаємозв'язок з компонентним складом маси тіла та показниками кісткової денситометрії

Л.В. Черкашина¹, А.С. Шкляр², М.С. Панченко^{1,3}, В.О. Сирота³,
Л.О. Смоліна⁴, Ф.С. Леонтєва⁵

¹Харківська медична академія післядипломної освіти

²Харківський національний медичний університет

³Донецький національний медичний університет (м. Кропивницький)

⁴Національна медична академія післядипломної освіти

⁵ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І. Ситенка НАМН України»

При порівняльному вивченні оліго– та поліморфізму по гену фарнезил–дифосфат синтази виявлено, що серед здорових осіб – пацієнтів без диспластикозалежної патології частота олігоморфних варіантів по гену FDPS становить; С – 46,9%, А – 94,8%, тоді як поліморфних: СС – 5,2±2,3%, АА – 53,1±5,1%, АС – 41,7±5,0%. Серед хворих на гонартроз переважають гомозиготи АА гена FDPS, частота яких виявлена достовірно більш високою, ніж гетерозиготів та гомозиготів з генотипом СС (відповідно (53,1±5,1)%, (41,7±5,0)% та (5,2±2,3)%, $p<0,05$). Частота гомозиготів з генотипом СС достовірно (практично в 8–10 разів, $p<0,001$) переважає частоту гомозиготів АА. Серед гомозигот АА мають надмірну масу тіла або ожиріння 83,3±4,8%, серед гетерозигот – 75,0±6,8%, серед гомозигот СС– 80,0±19,1%. Взаємозв'язок між поліморфізмом гена FDPS та стадією гонартрозу характеризувався перевагуванням у гомозиготних по алелі АА більш тяжких рентгенологічних проявів деградації суглобового хряща.

Ключові слова: компонентний склад маси тіла, диспластикозалежна патологія, ген фарнезил–дифосфат синтази.

Вступ

Фарнезил–дифосфат синтаза – ключовий фермент мевалонового шляху, є мішенню для бісфосфонатів [10]. У фармакології бісфосфонати представляють собою клас метаболітів, що запобігають втраті кісткової маси і використовуються для лікування диспластикозалежної патології сполучної тканини (ДЗПСТ) та патогенетично споріднених станів [19]. Відомо також, що алелі –99 А/С локалізовані в промоторній ділянці гена; алель А пов'язаний зі зниженою активністю остеокластів, що проявляється пригніченням транскрипції гена FDPS. Доведено, що у жінок літнього віку, носіїв

алелі С, на 3–7% знижується кісткова маса, при цьому не спостерігається зміни біохімічних маркерів кісткової резорбції [15].

Гонартроз (ГА) – гетерогенна група нозологічно окреслених станів, спричинених (в різних співвідношеннях) конституційно–біологічними факторами, механічними навантаженнями, запаленням, гормональними зрушеннями та генетичною схильністю [5].

Одним з шляхів розвитку схильності до ГА є поліморфізм фарнезил–дифосфат синтази (FDPS) [16–18]. Дифосфати – потенційні інгібітори активності остеобластів, що руйнують кісткову тканину під час перебування, знижують швидкість кісткового

метаболізму, сприяють збільшенню маси кісткової тканини та її мінералізації. Дифосфати, що містять азот, є інгібіторами ферменту FDPS, що відіграє значну роль в синтезі холестеролу та провокує апоптоз остеобластів [12–15]. Генетичні відмінності в гені FDPS сприяють зниженню кісткової маси, зменшенню щільності кісток, особливо у жінок в період менопаузи, а також в пубертатний період. Мінорний алель С зв'язаний зі зниженням експресії FDPS. Наявність генотипу СС призводить до більш високої активності остеобластів під час нарощування кісткової маси [11, 16].

Водночас, практично відсутні дані щодо частоти оліго- та поліморфізму гену фанезил-дифосфат синтази (FDPS) в українській популяції та досліджується взаємозв'язок між варіантами оліго-, поліморфізму та компонентним складом маси тіла і структурно-функціональним станом кісткової тканини (СФС КТ) [1–9].

Мета дослідження

Мета роботи олягала у вивченні частоти варіантів поліморфізму гену FDPS у здорових та пацієнтів з ДЗПСТ.

Матеріали та методи

У дослідженні задіяно 192 особи: 96 здорових та 96 пацієнтів (з верифікованим діагнозом маркерної патології – ГА) у віці 35–45 р., які додатково обстежені для визначення поліморфізму гену FDPS (використання наборів фірми «Human» (Німеччина) методом полімеразної ланцюгової реакції для ампліфікації в режимі реального часу з використанням флюоресцентних міток на шести каналному аналізаторі Rotor-Gene™ 6000 («Corbett Research», Australia). Діагностику СФС КТ за результатами рентгенологічної денситометрії на апараті «Explorer QDR W» (Hologic); критеріями оцінки були: показник відхилення кісткової маси (BMD), зокрема T- та Z-критерії [9]. Оцінку тяжкості проявів ГА виконано за методикою WOMAC [8]. Оцінку критично надлишкової маси тала (кНМТ) та ступеня

ожиріння (ОЖ) виконано згідно клінічних рекомендацій з використанням зростаючого індекса Кетле [14]. Оцінку стадії процесу виконано з використанням рентгенологічних критеріїв [16]. При узагальненні отриманих результатів використано методи клініко-статистичного аналізу та варіаційної статистики (розрахунок середніх величин, середніх похибок, одностороннього критерію достовірності Ст'юдента) з використанням стандартного пакету прикладних програм: Stadia 6.0, Statistica for Windows 6.0.

Результати та їх обговорення

Серед обстежених пацієнтів переважали гомозиготи АА (табл. 1), частота яких виявлена достовірно більш високою, ніж гетерозиготів та гомозиготів з генотипом СС (відповідно (53,1±5,1)%, (41,7±5,0)% та (5,2±2,3)%, $p<0,05$). При цьому зазначимо, що частота гомозиготів з генотипом СС достовірно (практично в 8–10 разів, $p<0,001$) переважала частоту гомозиготів АА.

При аналізі частоти та характеру денситометрично верифікованих порушень СФС КТ у хворих на ГА з різними варіантами поліморфізму гену FDPS з'ясовано, що ОПЯ однаково часто мала місце серед пацієнтів з варіантами генотипу АС та СС – (23,3±4,6)%, на відміну від гомозиготів з варіантом поліморфізму АА (становила (3,2±1,8)%). Більш виразні порушення СФС КТ у вигляді ОПЗ діагностовані у (14,0±3,7)% гомозиготів АА та з однаковою частотою серед гетерозиготів та гомозиготів СС (відповідно (4,7±2,3)% та (2,1±1,5)%).

В цілому, відсутність порушень СФС КТ зареєстровано у (37,5±4,9)% обстежених з ОА, включаючи 37,2% гомозиготів АА та 40,0% – гетерозиготів. Отже, частота та характер порушень СФС КТ у хворих на ГА визначалась варіантом поліморфізму гена FDPS та найбільш виразно проявлялась за наявності поліморфного варіанту генотипу АА.

Таблиця 1

Частота оліго-, поліморфізму гену фарнезил-дифосфат синтази у здорових та у пацієнтів з модельною ДЗП залежно від СФС КТ

Варіанти генотипу FDPS		Частота поліморфізму		СФС КТ за даними денситометрії					
				порушений				не порушений	
				остеопенія		остеопороз			
код	алелі	абс.	P±m,%	абс.	P±m,%	абс.	P±m,%	абс.	P±m,%
с.IVS1 T-99G	AA	51	53,1±5,1 ^a	20	23,3±4,6 ^a	12	14,0±3,7 ^a	19	22,1±4,5
	AC	40	41,7±5,0	20	23,3±4,6	4	4,7±2,3 ^b	16	16,8±3,8
	CC	5	5,2±2,3 ^c	3	3,2±1,8 ^c	2	2,1±1,5	0	–
	Всього	96	100,0	43	44,8±5,1	17	18,3±4,0	36	37,5±4,9

Примітка: ^a – достовірна відмінність відповідних показників між гомозиготами по 1-й алелі та гомозиготами по 2-й алелі; ^b – між гомозиготами по 1-й алелі та гетерозиготами; ^c – між гомозиготами по 2-й алелі та гетерозиготами, на рівні не менше $p < 0,05$

Аналіз розподілу обстежених хворих на ГА з різними рівнями зросто-вагового індекса Кетле залежно від варіантів поліморфізму гену FDPS (табл. 2) виявив, що лише (18,8±4,0)% осіб не мали надлишкової

маси, тоді як переважали хворі з критичною нНМТ та ОЖ різного ступеня. Звертає на себе увагу, що серед гомозигот AA мали кНМТ або ОЖ 83,3±4,8%, серед гетерозигот – 75,0±6,8%, серед гомозигот CC – 80,0±19,1.

Таблиця 2

Частота оліго-, поліморфізму гену фарнезил-дифосфат синтази у здорових та у хворих з різними рівнями зросто-вагового індекса Кетле

Варіанти генотипу FDPS		Інтервали значень зросто-вагового індекса Кетле									
		<25,0		25÷30		30÷35		35÷40		>40	
код	алелі	абс.	P±m,%	абс.	P±m,%	абс.	P±m,%	абс.	P±m,%	абс.	P±m,%
с.IVS1 T-99G	AA	7	13,7±4,8	22	43,1±6,9 ^b	14	25,7±6,2	4	7,8±3,8	4	7,8±3,8
	AC	10	25,0±6,8	11	27,5±7,1	11	27,5±7,1	7	17,5±6,0	1	2,5±2,5
	CC	1	20,0	1	20,0	2	40,0	0	–	1	20,0
Всього		18	18,8±4,0	34	35,4±4,9	27	28,1±4,6	11	11,5±3,3	6	6,3±2,5

Примітка: ^a – достовірна відмінність відповідних показників між гомозиготами по 1-й алелі та гомозиготами по 2-й алелі; ^b – між гомозиготами по 1-й алелі та гетерозиготами; ^c – між гомозиготами по 2-й алелі та гетерозиготами, на рівні не менше $p < 0,05$

Взаємозв'язок між поліморфізмом гену FDPS та стадією ГА характеризувався переважанням у гомозиготних по алелі AA та гетерозиготних пацієнтів більш тяжких рентгенологічних проявів деградації суглобово-

го хряща. Так, питома вага клінічних варіантів з II-ю рентгенологічною стадією – найбільш висока у разі гомозиготного варіанту AA та гетерозиготного варіанту генотипу (відповідно (22,9±4,3)% та (16,7±3,8)%).

В узагальненому вигляді, можна констатувати, що у хворих на ГА наявність варіантів поліморфізму гену FDPS, зокрема AA та AC збільшує відносний ризик формування виразного ураження суглобового хряща, що проявляється більшою частотою пізніх рентгенологічних стадій OA.

Висновки

1. Серед здорових осіб – пацієнтів без ДЗП частота олігоморфних варіантів по гену FDPS становить; С – 46,9%, А – 94,8%, тоді як поліморфних: СС – 5,2±2,3%, АА – 53,1±5,1%, АС – 41,7±5,0%.

2. Серед хворих на ГА переважають гомозиготи АА гена FDPS, частота яких виявлена достовірно більш високою, ніж гетерозиготів та гомозиготів з генотипом СС (відповідно (53,1±5,1)%, (41,7±5,0)% та (5,2±2,3)%,

$p < 0,05$). Частота гомозиготів з генотипом СС достовірно (практично в 8–10 разів, $p < 0,001$) переважає частоту гомозиготів АА.

3. Серед гомозигот АА мають надмірну масу тіла або ожиріння 83,3±4,8%, серед гетерозигот – 75,0±6,8%, серед гомозигот СС – 80,0±19,1%. Взаємозв'язок між поліморфізмом гена FDPS та стадією ГА характеризувався превалюванням у гомозиготних по алелі АА більш тяжких рентгенологічних проявів деградації суглобового хряща

Перспективи подальших досліджень пов'язані з вивченням особливостей перебігу ДЗП у осіб з варіантами поліморфізму інших генів задля розробки системи конституційно-біологічної стратифікації пацієнтів, прогнозування виникнення та перебігу захворювань.

Література

1. Бур'янов О. А. Лікування остеоартрозу в рамках доказової медицини / О.А. Бур'янов, Т.М. Омельченко // Здоров'я України. – 2011. – №2. – С. 12–14.
2. Григор'єва Н.В. Лікувальна фізкультура в комплексному лікуванні остеоартрозу колінних суглобів / Н.В. Григор'єва, В.В. Поворознюк, Р.О. Баннікова // Практична медицина. – 2011. – №2 (2). – С. 42–49.
3. Дегенеративно–дистрофічні захворювання суглобів / за ред. Г.Г. Голка, О.А. Бурьянова, В.Г. Климовицький // Травматологія та ортопедія. – Вінниця: Нова книга, 2014. – 255 с.
4. Дефіцит та недостатність вітаміну D: епідеміологія, діагностика, профілактика та лікування / за ред. В. В. Поворознюка, П. Плудовські. — Донецьк: Заславський О.Ю., 2014. – 262 с.
5. Клинические рекомендации. Ревматология / под ред. акад. Е.Л. Насонова. Москва: ГЭОТАР–Медиа, 2011. – С. 326–345.
6. Остеопороз: эпидемиология, клиника, диагностика и лечение / под. ред. Н.А. Коржа, В.В. Поворознюка, Н.В. Дедух, И.А. Зупанца. – Харьков: Золотые страницы, 2002. – 648 с.
7. Поворознюк В.В. Дефіцит вітаміну D серед дітей шкільного віку / В.В. Поворознюк, Н.І. Балацька // Перинатологія та педіатрія. – 2012. – №3. – С. 117–120.
8. Радченко В.А. Костная денситометрия в клинической практике / В.А. Радченко, С.Б. Костерин, Н.В. Дедух // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2015. – № 2. – С. 100–108.
9. Ревматология: клинические рекомендации / под ред. Е.Л. Насонова // Москва: ГЭОТАР–медиа, 2005. – 288 с.
10. Bergstrom J.D. Alendronate is a specific, nanomolar inhibitor of farnesyl diphosphate synthase / J.D. Bergstrom // Arch. Biochem. Biophys. – 2000. – Vol. 373 (1). – P. 231–241.
11. Bilezikian J.P. Efficacy of bisphosphonates in reducing fracture risk in postmenopausal osteoporosis / J.P. Bilezikian // Am. J. Med. – 2009. – Vol. 122. – P. 14–21.
12. Hu P.F. Apelin plays a catabolic role on articular cartilage: in vivo and in vitro studies / P.F. Hu, W.P. Chen, J.L. Tang, J.P. Bao [et al.] // Int. J. Mol. Med. – 2010. – Vol. 26 (3). – P. 357–63.
13. Hu P.F. Increased apelin serum levels and expression in human chondrocytes in osteoarthritic patients / P.F. Hu, J.L. Tang, W.P. Chen, J.P. Bao [et al.] // Int Orthop. – 2011. – Vol. 35 (9). – P. 1421–1426.
14. Kellgren J.H. Radiological assessment of osteoarthrosis / J.H. Kellgren, J.S. Lawrence // Ann. Rheum. Dis. – 1957. – Vol. 16 (4). – P. 494–502.
15. Levy M.E. Farnesyl diphosphate synthase: a novel genotype association with bone mineral density in elderly women / M.E. Levy // Maturitas. – 2007. – Vol. 57 (3). – P. 247–252.

16. Liu Y. Association of farnesyl diphosphate synthase polymorphisms and response to alendronate treatment in Chinese postmenopausal women with osteoporosis / Y. Liu, H. Liu, M. Li, P. Zhou [et al.] // Chin. Med. J. (Engl.). – 2014. – Vol. – 127 (4). – P. 662–668.

17. López-Delgado L. Genetic and acquired factors influencing the effectiveness and toxicity of drug therapy in osteoporosis / L. López-Delgado, L. Riancho-Zarrabeitia, J.A. Riancho // Expert Opin Drug Metab Toxicol. – 2016. – Vol. 12 (4). – P. 389–398.

18. Rai MF Relationship of age and body mass index to the expression of obesity and osteoarthritis-related genes in human meniscus / M.F. Rai, L.J. Sandell, J.M. Cheverud, R.H. Brophy // Int. J. Obes. (Lond). – 2013. – Vol. 37 (9). – P. 1238–1246.

19. Shane E. Evolving Data about Subtrochanteric Fractures and Bisphosphonates / E. Shane // N. Engl. J. Med. – 2010. – Vol. 362. – P. 1825–1827.

Черкашина Л.В., Шкляр А.С., Панченко Н.С., Сирота В.А., Смолина Л.А., Леонтьева Ф.С. Частота олиго- и полиморфизма гена фарнезил-дифосфат синтазы у здоровых и лиц с диспластикозависимой патологией: взаимосвязь с компонентным составом тела и показателями костной денситометрии.

Ключевые слова: компонентный состав массы тела, диспластикозависимая патология, ген фарнезил-дифосфат синтазы.

При сравнительном изучении олиго-, полиморфизма по гену фарнезил-дифосфат синтазы выявлено, что среди здоровых – пациентов без диспластикозависимой патологии частота олигоморфных вариантов по гену FDPS составляет; С – 46,9%, А – 94,8%, тогда как – полиморфных: СС – 5,2±2,3%, АА – 53,1±5,1%, АС – 41,7±5,0%. Среди больных с гонартрозом превалируют гомозиготы АА, частота которых выявлена достоверно более высокой, чем гетерозиготы и гомозиготы с генотипом СС (соответственно (53,1±5,1)%, (41,7±5,0)% и (5,2±2,3)%, $p<0,05$). Частота гомозиготы с генотипом СС достоверно (практически в 8–10 раз, $p<0,001$) больше частоты у гомозиготы АА. Среди гомозиготы АА имеют избыточную массу тела или ожирение 83,3±4,8%, среди гетерозиготы – 75,0±6,8%, среди гомозиготы СС – 80,0±19,1%. Взаимосвязь между полиморфизмом гена FDPS и стадией гонартроза характеризуется превалированием у гомозиготы по аллели АА более тяжелых рентгенологических проявлений дегенерации суставного хряща.

Cherkashina L.V., Shklyar A.S., Panchenko N.S., Sirota V.A., Smolina L.A., Leontiev F.S. Frequency of oligo- and polymorphism of farnesyl-diphosphate synthase gene in healthy and persons with dysplastic-dependent pathology: relationship with the body weight component composition and indicators of bone densitometry.

Key words: body weight component composition, dysplastic-dependent pathology, farnesyl-diphosphate synthase gene.

In a comparative study of oligo-, polymorphism in the farnesyl-diphosphate synthase gene, it was found that among healthy patients without dysplastic-dependent pathology, the frequency of oligomorphic variants according to the FDPS gene is; C – 46,9%, A – 94,8%, whereas – polymorphic: CC – 5,2±2,3%, AA – 53,1±5,1%, AC – 41,7±5,0%. Among patients with gonarthrosis, homozygotes AA prevail, the frequency of which is significantly higher than heterozygotes and homozygotes with genotype SS (53,1±5,1)%, (41,7±5,0)% and (5,2±2,3)%, $p<0,05$). The frequency of homozygotes with the genotype of CC is significantly (almost 8–10 times, $p<0,001$) more than the frequency of homozygotes AA. Among the homozygotes, AA has an overweight or obesity of 83,3±4,8%, among heterozygotes – 75,0±6,8%, among homozygotes CC – 80,0±19,1%. The relationship between the polymorphism of the FDPS gene and the stage of gonarthrosis is characterized by the prevalence of heavier X-ray manifestations of articular cartilage degradation in homozygotes along the AA allele.