GEORGIAN MEDICAL NEWS

ISSN 1512-0112

No 5 (302) Май 2020

ТБИЛИСИ - NEW YORK

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии

საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

GEORGIAN MEDICAL NEWS

No 5 (302) 2020

Published in cooperation with and under the patronage
of the Tbilisi State Medical University

Издается в сотрудничестве и под патронажем
Тбилисского государственного медицинского университета

გამოიცემა თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტთან
თანამშრომლობითა და მისი პატრონაჟით

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

ТБИЛИСИ - НЬЮ-ЙОРК

GMN: Georgian Medical News is peer-reviewed, published monthly journal committed to promoting the science and art of medicine and the betterment of public health, published by the GMN Editorial Board and The International Academy of Sciences, Education, Industry and Arts (U.S.A.) since 1994. **GMN** carries original scientific articles on medicine, biology and pharmacy, which are of experimental, theoretical and practical character; publishes original research, reviews, commentaries, editorials, essays, medical news, and correspondence in English and Russian.

GMN is indexed in MEDLINE, SCOPUS, PubMed and VINITI Russian Academy of Sciences. The full text content is available through EBSCO databases.

GMN: Медицинские новости Грузии - ежемесячный рецензируемый научный журнал, издаётся Редакционной коллегией и Международной академией наук, образования, искусств и естествознания (IASEIA) США с 1994 года на русском и английском языках в целях поддержки медицинской науки и улучшения здравоохранения. В журнале публикуются оригинальные научные статьи в области медицины, биологии и фармации, статьи обзорного характера, научные сообщения, новости медицины и здравоохранения.

Журнал индексируется в MEDLINE, отражён в базе данных SCOPUS, PubMed и ВИНИТИ РАН. Полнотекстовые статьи журнала доступны через БД EBSCO.

GMN: Georgian Medical News – საქართველოს სამედიცინო სიახლენი – არის ყოველთვიური სამეცნიერო სამედიცინო რეცენზირებადი ჟურნალი, გამოიცემა 1994 წლიდან, წარმოადგენს სარედაქციო კოლეგიისა და აშშ-ის მეცნიერების, განათლების, ინდუსტრიის, ხელოვნებისა და ბუნებისმეტყველების საერთაშორისო აკადემიის ერთობლივ გამოცემას. GMN-ში რუსულ და ინგლისურ ენებზე ქვეყნდება ექსპერიმენტული, თეორიული და პრაქტიკული ხასიათის ორიგინალური სამეცნიერო სტატიები მედიცინის, ბიოლოგიისა და ფარმაციის სფეროში, მიმოხილვითი ხასიათის სტატიები.

ჟურნალი ინდექსირებულია MEDLINE-ის საერთაშორისო სისტემაში, ასახულია SCOPUS-ის, PubMed-ის და ВИНИТИ РАН-ის მონაცემთა ბაზებში. სტატიების სრული ტექსტი ხელმისაწვდომია EBSCO-ს მონაცემთა ბაზებიდან.

МЕДИЦИНСКИЕ НОВОСТИ ГРУЗИИ

Ежемесячный совместный грузино-американский научный электронно-печатный журнал
Агентства медицинской информации Ассоциации деловой прессы Грузии,
Академии медицинских наук Грузии, Международной академии наук, индустрии,
образования и искусств США.
Издается с 1994 г., распространяется в СНГ, ЕС и США

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Николай Пирцхалаишвили

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Елене Гиоргадзе

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА
Нино Микаберидзе

НАУЧНО-РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ
Зураб Вадачкориа - председатель Научно-редакционного совета
Михаил Бахмутский (США), Александр Геннинг (Германия), Амиран Гамкрелидзе (Грузия),
Константин Кипиани (Грузия), Георгий Камкамидзе (Грузия),
Паата Куртанидзе (Грузия), Вахтанг Масхулия (Грузия), Тамара Микаберидзе (Грузия),
Тенгиз Ризнис (США), Реваз Сепиашвили (Грузия), Дэвид Элуа (США)

НАУЧНО-РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ
Константин Кипиани - председатель Научно-редакционной коллегии
Архимандрит Адам - Вахтанг Ахаладзе, Амиран Антадзе, Нелли Антелава, Тенгиз Асатиани,
Гия Берадзе, Рима Бериашвили, Лео Бокерия, Отар Герзмава, Лиана Гогиашвили, Нодар Гогебашвили,
Николай Гонгадзе, Лия Дваладзе, Манана Жвания, Тамар Зерекидзе, Ирина Квачадзе,
Нана Квирквелия, Зураб Кеванишвили, Гурам Кикнадзе, Теймураз Лежава, Нодар Ломидзе,
Джанлуиджи Мелотти, Марина Мамаладзе, Караман Пагава, Мамука Пирцхалаишвили, Анна
Рехвиашвили, Мака Сологашвили, Рамаз Хецуриани, Рудольф Хохенфеллнер, Кахабер Челидзе,
Тинатин Чиковани, Арчил Чхотуа, Рамаз Шенгелия, Кетеван Эбралидзе

Website:
www.geomednews.org

The International Academy of Sciences, Education, Industry & Arts. P.O.Box 390177,
Mountain View, CA, 94039-0177, USA. Tel/Fax: (650) 967-4733

Версия: печатная. **Цена:** свободная.
Условия подписки: подписка принимается на 6 и 12 месяцев.
По вопросам подписки обращаться по тел.: 293 66 78.
Контактный адрес: Грузия, 0177, Тбилиси, ул. Асатиани 7, IV этаж, комната 408
тел.: 995(32) 254 24 91, 5(55) 75 65 99
Fax: +995(32) 253 70 58, e-mail: ninomikaber@geomednews.com; nikopir@geomednews.com

По вопросам размещения рекламы обращаться по тел.: 5(99) 97 95 93

© 2001. Ассоциация деловой прессы Грузии
© 2001. The International Academy of Sciences,
Education, Industry & Arts (USA)

GEORGIAN MEDICAL NEWS
Monthly Georgia-US joint scientific journal published both in electronic and paper formats of the Agency of Medical Information of the Georgian Association of Business Press; Georgian Academy of Medical Sciences; International Academy of Sciences, Education, Industry and Arts (USA).
Published since 1994. Distributed in NIS, EU and USA.

EDITOR IN CHIEF
Nicholas Pirtskhalaishvili

SCIENTIFIC EDITOR
Elene Giorgadze

DEPUTY CHIEF EDITOR
Nino Mikaberidze

SCIENTIFIC EDITORIAL COUNCIL
Zurab Vadachkoria - Head of Editorial council
Michael Bakhmutsky (USA), Alexander Gënning (Germany),
Amiran Gamkrelidze (Georgia), David Elua (USA),
Konstantin Kipiani (Georgia), Giorgi Kamkamidze (Georgia), Paata Kurtanidze (Georgia),
Vakhtang Maskhulia (Georgia), Tamara Mikaberidze (Georgia), Tengiz Riznis (USA),
Revaz Sepiashvili (Georgia)

SCIENTIFIC EDITORIAL BOARD
Konstantin Kipiani - Head of Editorial board
Archimandrite Adam - Vakhtang Akhaladze, Amiran Antadze, Nelly Antelava,
Tengiz Asatiani, Gia Beradze, Rima Beriashvili, Leo Bokeria, Kakhaber Chelidze,
Tinatin Chikovani, Archil Chkhotua, Lia Dvaladze, Ketevan Ebralidze, Otar Gerzmava,
Liana Gogiashvili, Nodar Gogebashvili, Nicholas Gongadze, Rudolf Hohenfellner,
Zurab Kevanishvili, Ramaz Khetsuriani, Guram Kiknadze, Irina Kvachadze, Nana Kvirkvelia,
Teymuraz Lezhava, Nodar Lomidze, Marina Mamaladze, Gianluigi Melotti, Kharaman Pagava,
Mamuka Pirtskhalaishvili, Anna Rekhviashvili, Maka Sologhashvili,
Ramaz Shengelia, Tamar Zerekidze, Manana Zhvania

CONTACT ADDRESS IN TBILISI

GMN Editorial Board
7 Asatiani Street, 4th Floor
Tbilisi, Georgia 0177

Phone: 995 (32) 254-24-91
995 (32) 253-70-58
Fax: 995 (32) 253-70-58

CONTACT ADDRESS IN NEW YORK

NINITEX INTERNATIONAL, INC.
3 PINE DRIVE SOUTH
ROSLYN, NY 11576 U.S.A.

Phone: +1 (917) 327-7732

WEBSITE
www.geomednews.org

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ!

При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила:

1. Статья должна быть представлена в двух экземплярах, на русском или английском языках, напечатанная через **полтора интервала на одной стороне стандартного листа с шириной левого поля в три сантиметра**. Используемый компьютерный шрифт для текста на русском и английском языках - **Times New Roman** (**Кириллица**), для текста на грузинском языке следует использовать **AcadNusx.** Размер шрифта - **12**. К рукописи, напечатанной на компьютере, должен быть приложен CD со статьей.

2. Размер статьи должен быть не менее десяти и не более двадцати страниц машинописи, включая указатель литературы и резюме на английском, русском и грузинском языках.

3. В статье должны быть освещены актуальность данного материала, методы и результаты исследования и их обсуждение.

При представлении в печать научных экспериментальных работ авторы должны указывать вид и количество экспериментальных животных, применявшиеся методы обезболивания и усыпления (в ходе острых опытов).

4. К статье должны быть приложены краткое (на полстраницы) резюме на английском, русском и грузинском языках (включающее следующие разделы: цель исследования, материал и методы, результаты и заключение) и список ключевых слов (key words).

5. Таблицы необходимо представлять в печатной форме. Фотокопии не принимаются. **Все цифровые, итоговые и процентные данные в таблицах должны соответствовать таковым в тексте статьи**. Таблицы и графики должны быть озаглавлены.

6. Фотографии должны быть контрастными, фотокопии с рентгенограмм - в позитивном изображении. Рисунки, чертежи и диаграммы следует озаглавить, пронумеровать и вставить в соответствующее место текста **в tiff формате**.

В подписях к микрофотографиям следует указывать степень увеличения через окуляр или объектив и метод окраски или импрегнации срезов.

7. Фамилии отечественных авторов приводятся в оригинальной транскрипции.

8. При оформлении и направлении статей в журнал МНГ просим авторов соблюдать правила, изложенные в «Единых требованиях к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», принятых Международным комитетом редакторов медицинских журналов - http://www.spinesurgery.ru/files/publish.pdf и http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html
В конце каждой оригинальной статьи приводится библиографический список. В список литературы включаются все материалы, на которые имеются ссылки в тексте. Список составляется в алфавитном порядке и нумеруется. Литературный источник приводится на языке оригинала. В списке литературы сначала приводятся работы, написанные знаками грузинского алфавита, затем кириллицей и латиницей. Ссылки на цитируемые работы в тексте статьи даются в квадратных скобках в виде номера, соответствующего номеру данной работы в списке литературы. Большинство цитированных источников должны быть за последние 5-7 лет.

9. Для получения права на публикацию статья должна иметь от руководителя работы или учреждения визу и сопроводительное отношение, написанные или напечатанные на бланке и заверенные подписью и печатью.

10. В конце статьи должны быть подписи всех авторов, полностью приведены их фамилии, имена и отчества, указаны служебный и домашний номера телефонов и адреса или иные координаты. Количество авторов (соавторов) не должно превышать пяти человек.

11. Редакция оставляет за собой право сокращать и исправлять статьи. Корректура авторам не высылается, вся работа и сверка проводится по авторскому оригиналу.

12. Недопустимо направление в редакцию работ, представленных к печати в иных издательствах или опубликованных в других изданиях.

При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются.

REQUIREMENTS

Please note, materials submitted to the Editorial Office Staff are supposed to meet the following requirements:

1. Articles must be provided with a double copy, in English or Russian languages and typed or computer-printed on a single side of standard typing paper, with the left margin of **3** centimeters width, and **1.5** spacing between the lines, typeface - **Times New Roman** (**Cyrillic**), print size - **12** (referring to Georgian and Russian materials). With computer-printed texts please enclose a CD carrying the same file titled with Latin symbols.

2. Size of the article, including index and resume in English, Russian and Georgian languages must be at least 10 pages and not exceed the limit of 20 pages of typed or computer-printed text.

3. Submitted material must include a coverage of a topical subject, research methods, results, and review.

Authors of the scientific-research works must indicate the number of experimental biological species drawn in, list the employed methods of anesthetization and soporific means used during acute tests.

4. Articles must have a short (half page) abstract in English, Russian and Georgian (including the following sections: aim of study, material and methods, results and conclusions) and a list of key words.

5. Tables must be presented in an original typed or computer-printed form, instead of a photocopied version. **Numbers, totals, percentile data on the tables must coincide with those in the texts of the articles.** Tables and graphs must be headed.

6. Photographs are required to be contrasted and must be submitted with doubles. Please number each photograph with a pencil on its back, indicate author's name, title of the article (short version), and mark out its top and bottom parts. Drawings must be accurate, drafts and diagrams drawn in Indian ink (or black ink). Photocopies of the X-ray photographs must be presented in a positive image in **tiff format**.

Accurately numbered subtitles for each illustration must be listed on a separate sheet of paper. In the subtitles for the microphotographs please indicate the ocular and objective lens magnification power, method of coloring or impregnation of the microscopic sections (preparations).

7. Please indicate last names, first and middle initials of the native authors, present names and initials of the foreign authors in the transcription of the original language, enclose in parenthesis corresponding number under which the author is listed in the reference materials.

8. Please follow guidance offered to authors by The International Committee of Medical Journal Editors guidance in its Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals publication available online at: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html
http://www.icmje.org/urm_full.pdf
In GMN style for each work cited in the text, a bibliographic reference is given, and this is located at the end of the article under the title "References". All references cited in the text must be listed. The list of references should be arranged alphabetically and then numbered. References are numbered in the text [numbers in square brackets] and in the reference list and numbers are repeated throughout the text as needed. The bibliographic description is given in the language of publication (citations in Georgian script are followed by Cyrillic and Latin).

9. To obtain the rights of publication articles must be accompanied by a visa from the project instructor or the establishment, where the work has been performed, and a reference letter, both written or typed on a special signed form, certified by a stamp or a seal.

10. Articles must be signed by all of the authors at the end, and they must be provided with a list of full names, office and home phone numbers and addresses or other non-office locations where the authors could be reached. The number of the authors (co-authors) must not exceed the limit of 5 people.

11. Editorial Staff reserves the rights to cut down in size and correct the articles. Proof-sheets are not sent out to the authors. The entire editorial and collation work is performed according to the author's original text.

12. Sending in the works that have already been assigned to the press by other Editorial Staffs or have been printed by other publishers is not permissible.

Articles that Fail to Meet the Aforementioned Requirements are not Assigned to be Reviewed.

ავტორთა საყურადღებოდ!

რედაქციაში სტატიის წარმოდგენისას საჭიროა დავიცვათ შემდეგი წესები:

1. სტატია უნდა წარმოადგინოთ 2 ცალად, რუსულ ან ინგლისურ ენებზე,დაბეჭდილი სტანდარტული ფურცლის 1 გვერდზე, 3 სმ სიგანის მარცხენა ველისა და სტრიქონებს შორის 1,5 ინტერვალის დაცვით. გამოყენებული კომპიუტერული შრიფტი რუსულ და ინგლისურენოვან ტექსტებში - **Times New Roman (Кириллица)**,ხოლო ქართულენოვან ტექსტში საჭიროა გამოვიყენოთ **AcadNusx.** შრიფტის ზომა – 12. სტატიას თან უნდა ახლდეს CD სტატიით.

2. სტატიის მოცულობა არ უნდა შეადგენდეს 10 გვერდზე ნაკლებს და 20 გვერდზე მეტს ლიტერატურის სიის და რეზიუმეების (ინგლისურ,რუსულ და ქართულ ენებზე) ჩათვლით.

3. სტატიაში საჭიროა გაშუქდეს: საკითხის აქტუალობა; კვლევის მიზანი; საკვლევი მასალა და გამოყენებული მეთოდები; მიღებული შედეგები და მათი განსჯა. ექსპერიმენტული ხასიათის სტატიების წარმოდგენისას ავტორებმა უნდა მიუთითონ საექსპერიმენტო ცხოველების სახეობა და რაოდენობა; გაუტკივარებისა და დაძინების მეთოდები (მწვავე ცდების პირობებში).

4. სტატიას თან უნდა ახლდეს რეზიუმე ინგლისურ, რუსულ და ქართულ ენებზე არანაკლებ ნახევარი გვერდის მოცულობისა (სათაურის, ავტორების, დაწესებულების მითითებით და უნდა შეიცავდეს შემდეგ განყოფილებებს: მიზანი, მასალა და მეთოდები, შედეგები და დასკვნები; ტექსტუალური ნაწილი არ უნდა იყოს 15 სტრიქონზე ნაკლები) და საკვანძო სიტყვების ჩამონათვალი (key words).

5. ცხრილები საჭიროა წარმოადგინოთ ნაბეჭდი სახით. ყველა ციფრული, შემაჯამებელი და პროცენტული მონაცემები უნდა შეესაბამებოდეს ტექსტში მოყვანილს.

6. ფოტოსურათები უნდა იყოს კონტრასტული; სურათები, ნახაზები, დიაგრამები - დასათაურებული, დანომრილი და სათანადო ადგილას ჩასმული. რენტგენოგრამების ფოტოასლები წარმოადგინეთ პოზიტიური გამოსახულებით **tiff** ფორმატში. მიკროფოტოსურათების წარწერებში საჭიროა მიუთითოთ ოკულარის ან ობიექტივის საშუალებით გადიდების ხარისხი, ანათალების შეღებვის ან იმპრეგნაციის მეთოდი და აღნიშნოთ სურათის ზედა და ქვედა ნაწილები.

7. სამამულო ავტორების გვარები სტატიაში აღინიშნება ინიციალების თანდართვით, უცხოურისა – უცხოური ტრანსკრიპციით.

8. სტატიას თან უნდა ახლდეს ავტორის მიერ გამოყენებული სამამულო და უცხოური შრომების ბიბლიოგრაფიული სია (ბოლო 5-8 წლის სიღრმით). ანბანური წყობით წარმოდგენილ ბიბლიოგრაფიულ სიაში მიუთითეთ ჯერ სამამულო, შემდეგ უცხოელი ავტორები (გვარი, ინიციალები, სტატიის სათაური, ჟურნალის დასახელება, გამოცემის ადგილი, წელი, ჟურნალის №, პირველი და ბოლო გვერდები). მონოგრაფიის შემთხვევაში მიუთითეთ გამოცემის წელი, ადგილი და გვერდების საერთო რაოდენობა. ტექსტში კვადრატულ ფჩხილებში უნდა მიუთითოთ ავტორის შესაბამისი N ლიტერატურის სიის მიხედვით. მიზანშეწონილია, რომ ციტირებული წყაროების უმეტესი ნაწილი იყოს 5-6 წლის სიღრმის.

9. სტატიას თან უნდა ახლდეს: ა) დაწესებულების ან სამეცნიერო ხელმძღვანელის წარდგინება, დამოწმებული ხელმოწერითა და ბეჭდით; ბ) დარგის სპეციალისტის დამოწმებული რეცენზია, რომელშიც მითითებული იქნება საკითხის აქტუალობა, მასალის საკმაობა, მეთოდის სანდოობა, შედეგების სამეცნიერო-პრაქტიკული მნიშვნელობა.

10. სტატიის ბოლოს საჭიროა ყველა ავტორის ხელმოწერა, რომელთა რაოდენობა არ უნდა აღემატებოდეს 5-ს.

11. რედაქცია იტოვებს უფლებას შეასწოროს სტატია. ტექსტზე მუშაობა და შეჯერება ხდება საავტორო ორიგინალის მიხედვით.

12. დაუშვებელია რედაქციაში ისეთი სტატიის წარდგენა, რომელიც დასაბეჭდად წარდგენილი იყო სხვა რედაქციაში ან გამოქვეყნებული იყო სხვა გამოცემებში.

აღნიშნული წესების დარღვევის შემთხვევაში სტატიები არ განიხილება.

Содержание:

Shkvarkovskyj I., Moskaliuk O., Bryndak I., Grebeniuk V., Kozlovska I.
EVALUATION OF ENDOSCOPIC TREATMENT OF THE PANCREATOBILIARY SYSTEM DISORDERS 7

Filiptsova K.
BIOCHEMICAL PROPERTIES OF CARBOXYPEPTIDASE A OF THE UNTRANSFERRED TISSUE
AND MALIGNANT NEOPLASM OF THE MAMMARY GLAND.....12

Demchenko V., Shchukin D., Strakhovetskyi V., Slobodyanyuk Ye., Safonov R.
RECONSTRUCTION OF THE UPPER THIRD OF THE URETER
WITH A TUBULARIZED PELVIS FLAP IN DIFFICULT CLINICAL SITUATIONS.....18

Borisenko A., Antonenko M., Zelinsky N., Stolyar V., Popov R.
EARLY POSTOPERATIVE COMPLICATIONS IN DENTAL IMPLANT PATIENTS.....23

Orjonikidze A., Mgebrishvili S., Orjonikidze M., Barbakadze I., Kipiani N.V., Sanikidze T.
NEW APPROACHES TO THE TREATMENT OF PERIIMPLANTITIS (REVIEW).....28

Akhalkatsi V., Matiashvili M., Maskhulia L., Obgaidze G., Kakhabrishvili Z.
ASSESSMENT OF RISKS OF DEVOLEPMENT OF ARTHROFIBROSIS
AND PREVENTION OF KNEE EXTENSION DEFICIT SUBSEQUENT TO
AN ANTERIOR CRUTIATE LIGAMENT RECONSTRUCTION.....34

Nanava N., Betaneli M., Giorgobiani G., Chikovani T., Janikashvili N.
COMPLETE BLOOD COUNT DERIVED INFLAMMATORY BIOMARKERS
IN PATIENTS WITH HEMATOLOGIC MALIGNANCIES.....39

Metreveli S., Kvachadze I., Kikodze N., Chikovani T., Janikashvili N.
PERIPHERIAL BLOOD BIOMARKERS IN PATIENTS
WITH REFRACTORY IMMUNE THROMBOCYTOPENIA.....45

Ruzhitska O., Kucher A., Vovk V., Vovk Y., Pohranychna Kh.
CLINICAL SONOGRAPHIC ANALYSIS OF BIOMETRIC INDICATORS
OF BUCCAL THICKNESS AND BUCCAL FAT PAD IN PATIENTS WITH DIFFERENT FACIAL TYPES 49

Vyshnevska I., Kopytsya M., Hilova Ya., Protsenko E., Petyunina O.
BIOMARKER sST2 AS AN EARLY PREDICTOR OF ACUTE RENAL INJURY IN PATIENTS
WITH ST-SEGMENT ELEVATION ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION.....53

Бакытжанулы А.Б., Абдрахманов А.С., Смагулова А.К.
ВЫСОКПЛОТНОЕ КАРТИРОВАНИЕ АТИПИЧНОГО ТРЕПЕТАНИЯ ПРЕДСЕРДИЙ
С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КАТЕТЕРА PENTARAY.....58

Павлова Л.И., Кукес В.Г., Ших Е.В., Бадриддинова Л.Ю., Цветков Д.Н., Беречикидзе И.А.
ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ
С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ (ОБЗОР).....63

Астапова А.В., Скрипченко Е.Ю., Скрипченко Н.В., Вильниц А.А., Горелик Е.Ю., Карев В.Е.
СЛОЖНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОГО ДИАГНОЗА РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА
И ГЕМОФАГОЦИТАРНОГО ЛИМФОГИСТИОЦИТОЗА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ).....69

Gogunskaya I., Zaikov S., Bogomolov A.
DIAGNOSTIC PARAMETERS OF IN VIVO (SKIN PRICK) AND IN VITRO (ELISA) TESTS
FOR DETERMINATION OF EPIDERMAL CAT AND DOG ALLERGENS SENSITIZATION
IN PATIENTS WITH ALLERGIC RHINITIS AND ATOPIC ASTHMA.....76

Myronchenko S., Zvyagintseva T., Ashukina N.
THE EFFECT OF ULTRAVIOLET RADIATION ON THE ORGANIZATION
AND STRUCTURE OF COLLAGEN FIBERS OF DERMIS 82

Mruh O., Rymsha S., Mruh V.
EVALUATION OF THE EFFICACY OF ATYPICAL ANTIPSYCHOTIC DRUGS
AND PSYCHOTHERAPY IN PATIENTS WITH PARANOID SCHIZOPHRENIA BASED
ON THE DURATION OF REMISSION.....86

Ratiani L., Machavariani K., Shoshiashvili V.
SEPSIS: IMPORTANCE OF ETHNIC PROPERTIES AND PHENOTYPES (REVIEW) 92

Nechytailo D., Nechytailo Yu., Mikheeva T., Kovtyuk N., Ponyuk V.
VALUE OF AMBULATORY BLOOD PRESSURE MONITORING
IN THE VERIFICATION OF ARTERIAL HYPERTENSION IN SCHOOL AGE CHILDREN 96

Чолокава Н.Н., Геладзе Н.М., Убери Н.П., Бахтадзе С.З., Хачапуридзе Н.С., Капанадзе Н.Б.
ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВЫЙ ОБМЕН И ФОРМИРОВАНИЕ МАТРИКСА КОСТНОЙ ТКАНИ
У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ НА ФОНЕ D-АВИТАМИНОЗА (ОБЗОР) 101

Чочия А.Т., Геладзе Н.М., Гогберашвили К.Я., Хачапуридзе Н.С., Бахтадзе С.З.
СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ
НА ОРГАНИЗМ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ (ОБЗОР) 105

Овчаренко Л.С., Дмитриева С.Н., Вертегел А.А., Кряжев А.В., Шелудько Д.Н.
СОСТОЯНИЕ МЕТАБОЛИЗМА И МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ
У ДЕТЕЙ С РЕКУРРЕНТНЫМИ БРОНХИТАМИ 109

Дайронас Ж.В., Евсеева С.Б., Сысуев Б.Б.
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА МИКРОСКОПИЧЕСКОГО АНАЛИЗА
ДЛЯ ОЦЕНКИ ПОДЛИННОСТИ ЛЕЧЕБНЫХ ГРЯЗЕЙ 113

Semenenko S., Semenenko A., Malik S., Semenenko N., Malik L.
EVALUATION OF THE EFFECT OF ADEMOL ON THE DYNAMICS
OF NEURON-SPECIFIC ENOLASE IN TRAUMATIC BRAIN INJURY IN RATS 123

Tazhibayeva D., Kabdualieva N., Aitbayeva Zh., Sengaliy M., Niyazbekova K.
THE DYNAMICS OF LIPOPEROXIDATION PROCESSES IN THE EARLY PERIOD AFTER COMBINED EFFECTS
OF A HIGH DOSE GAMMA RADIATION AND IMMOBILIZATION STRESS (EXPERIMENTAL RESEARCH) 127

Джафарова Г.К.
ДИНАМИКА СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ КРЫС, ПОДВЕРГНУТЫХ ВОЗДЕЙСТВИЮ ГИПОКСИИ
В ПЕРИОД ПРЕНАТАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ 132

Yaremii I., Kushnir O., Vepriuk Yu., Palamar A., Skrynchuk O.
EFFECT OF MELATONIN INJECTIONS ON THE GLUTATHIONE SYSTEM
IN THE HEART TISSUE OF RATS UNDER EXPERIMENTAL DIABETES 136

Kaminska M., Dihtiar V., Dedukh N.,
Nikolchenko O.
REACTIVE-ADJUSTABLE RESTRUCTURING OF STERNUM IN RATS AFTER MODELING
OF MECHANICAL LOADING IN THE BIOMECHANICAL SYSTEM “STERNUM-RIBS-SPINE” 140

Chorna V., Makhniuk V., Gumeniuk N., Khliestova S., Tomashevskyi A.
COMPARATIVE ANALYSIS OF MORBIDITY INDICATORS AMONG THE POPULATION OF THE EU AND UKRAINE
UNDER CONDITIONS OF STRESSED LOAD OF THE ANTI-TERRORIST OPERATIONS
AND PSYCHOPROPHYLAXIC MEASURES 147

Койков В.В., Умбетжанова А.Т., Дербисалина Г.А., Байгожина З.А., Бекбергенова Ж.Б.
РЕЙТИНГОВАЯ ОЦЕНКА ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ МЕДИЦИНСКИХ УНИВЕРСИТЕТОВ
КАК ИНСТРУМЕНТ СТИМУЛИРОВАНИЯ ВХОЖДЕНИЯ В ГЛОБАЛЬНЫЕ РЕЙТИНГИ
И ПОВЫШЕНИЯ КАЧЕСТВА ПОДГОТОВКИ КАДРОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ 154

Teremetskyi V., Dmytrenko E., Pletnov O., Grynenko S., Kovalenko Ye.
HEALTH CARE SECTOR’S FINANCIAL, CIVIL, CRIMINAL AND ADMINISTRATIVE LIABILITY
IN EU MEMBER STATES AND UKRAINE: RESULTS OF COMPARATIVE RESEARCH 160

Адамян Г.К.
ВРАЧЕБНАЯ ЭКСПЕРТИЗА КАК МЕТОД ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ
СОТРУДНИКОВ ПОЛИЦИИ РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ 167

Стасевич Н.Ю., Златкина Н.Е., Старцев Д.А., Козлов С.И.
ОСОБЕННОСТИ НОРМАТИВНО-ПРАВОВОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ
ИЛИ АБИЛИТАЦИИ ИНВАЛИДОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА 173

Taghiyeva S.
OBTAINING OF BACTERIOCINES FROM BACTERIA *BACILLUS SUBTILIS* ATCC 6633 STRAIN
BY ORIGINAL METHODS 178

BIOCHEMICAL PROPERTIES OF CARBOXYPEPTIDASE A OF THE UNTRANSFERRED TISSUE AND MALIGNANT NEOPLASM OF THE MAMMARY GLAND

Filiptsova K.

South Ukrainian National Pedagogical University named after K.D. Ushynsky, Odesa, Ukraine

The statistical data indicate an increase in morbidity and mortality from breast cancer in many countries [5,8]. The incidence of breast cancer, in relation to the total number of cancers is 25% and the risk of its occurrence increases, especially in elderly women [3,16].

One of the prognostic criteria for oncoprocess is the enzymatic characteristics of the tumor tissue. Experimental data obtained today indicate a positive correlation between proteinase expression and tumor progression, the frequency of relapses and metastasis of the tumor to other organs [18,30,33,35]. However, these information does not specify on existence of specific proteinases for certain cancers, because tumor cells can increase the production of various proteolytic enzymes what take part in degradation of proteins of extracellular matrix [14,27,31,33,38].

Some researchers consider that carboxypeptidase A induces differentiation of proliferative cells, differentiation of mucosal cells in the serous, specify on the connection between carboxypeptidase A and malignancy processes and invasion of cancerous tumors [14,27,31,36,38]. However, for today regulatory mechanisms of activity of carboxypeptidase A for the process of neoplasm in the mammary gland have not been investigated. Physicochemical and biochemical properties of carboxypeptidase A for the tumor process in the mammary gland of women have not been studied. The process of proteolysis of the tumor tissue of the mammary gland for strengthening of malignant is not characterized. There are individual works of comparative study of proteolytic enzymes in modern literature, which are isolated from nonmalignant and tumor tissues.

The purpose of the study was the study of biochemical properties of carboxypeptidase A of untransformed tissue and malignant neoplasm of the mammary gland.

Material and methods. Materials of research were Resected samples of malignant neoplasms of the mammary gland of women, who did not receive medicamentous preoperative treatment and resected samples of the adjoining neoplasms of untransformed (phenotypically unchanged) tissue, in which for results of histological research the presence of atypical cells has not been established. Pathomorphological diagnosis: moderately differentiated form of infiltrative duct cancer of the mammary gland has been verified by an international classification (WHO) with the definition of the morphological state of transformed cells of tumor tissue [32]. Material for research and histological verification were provided by the certified pathomorphological laboratory of the regional oncological dispensary of Odessa observing ethical standards, in accordance with the agreement on collaborative research.

Using the phased fractionation $(NH_4)_2SO_4$, dialysis in the presence of 2 mM Zn^{++} and gel chromatography and sephadex – G 75 ("Pharmacia", Sweden), a peptidase was obtained which hydrolyzed a specific synthetic substrate for carboxypeptidase A – carbobenzoxyglutamylphenylalanine. The activity of carboxypeptidase A was determined by the hydrolysis of 2,0 mM carbobenzoxyglutamylphenylalanine by the Bradshaw method [15], the protein content was determined by Lowry method [21].

The substrate specificity of carboxypeptidase A was determined by hydrolysis of substrates: 2,0 мM carbobenzoxyglutamylphenylalanine, phenylalanylalanine, glutamyltyrosine, prolilalanyn [15], 2% native and denatured hemoglobin [10] and 2% casein [19].

To determine the impact of inhibitors and activators 0,1 ml the enzyme solution was incubated for 60 minutes at a temperature 37°C in a presence of 0,1 ml: 2,0 мM zinc (Zn^{++}), 1,0 мM cysteine, 0,1% triton X-100, 2,0 mcg soybean trypsin inhibitor, 2,0 mcg leupeptin, 2,0 mcg pepstatin, 2,0 мM parachlormercurybenzoate (PHMB), 2,0 мM phenylmethylsulfonyl fluoride (PMSF), 2,0 мM dimethylmolimidinehydride, 2,0 мM tozylheptanol, 60% mercaptoethanol, 2,0 мM ethylenediaminetetraacetate acid (EDTA), 4,0 мM 1,10 – phenatrolin.

Reaction rate (V_{max}) and Michaelis contant (K_m) was analyzed in reverse coordinates by Lineweaver — Burk [1,4]. To determine the type of inhibition and the inhibition constant (K_i) the enzyme and the inhibitor were incubated in a ratio of 1: 1 for 20 minutes at a temperature of 37 ° C. the type of inhibition and K_i was analyzed in reverse coordinates by Lineweaver — Burk [1,4].

Statistical processing of the results was carried out using the Microsoft Excel program, using Student's t-test [6].

Results and discussion. The substrate specificity is a unique property of enzymes which distinguishes them from other catalysts [1]. It was found that carboxypeptidase A untransformed tissue and malignant neoplasm of the mammary gland is typical exopeptidase, because practically does not hydrolyze the native and denatured protein substrates that are typical substrates for endopeptidases. Among the dipeptides of carboxypeptidase A untransformed tissue and malignant neoplasm of the mammary gland is best hydrolyzed carbobenzoxyglutamylphenylalanine or dipeptides which included phenylalanylalanine. Carboxypeptidase A untransformed tissue and malignant neoplasm of the mammary gland better split substrates, which contain hydrophobic and aromatic amino acids. Hydrolysis passed faster if the lateral chain of the remainder on the C-terminus had a hydrophobic character and slower if the substrates contain hydrophilic amino acids (Table 1).

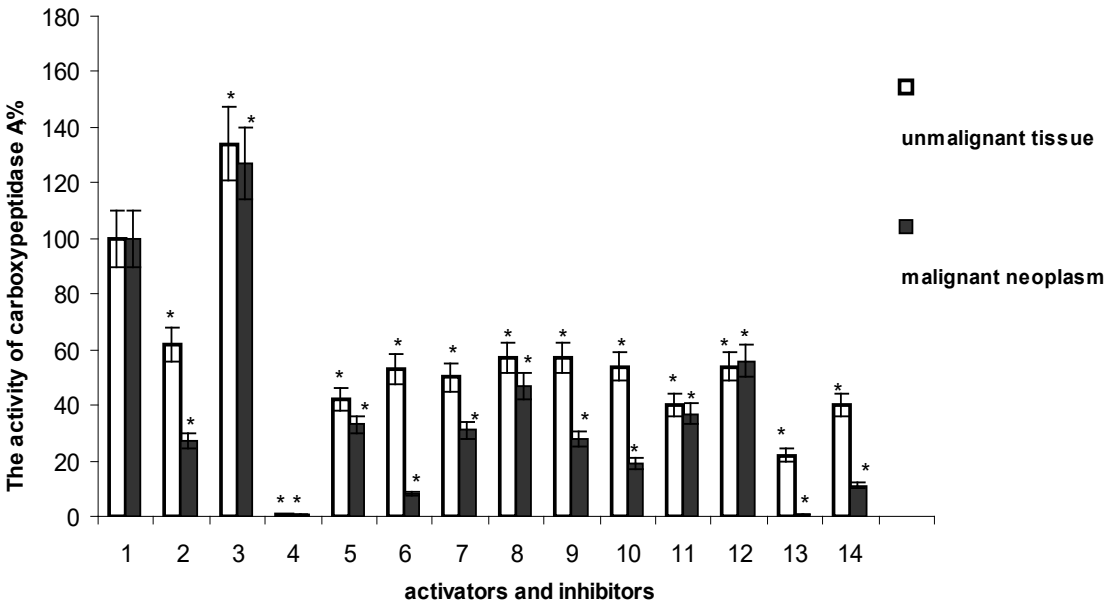
The results obtained are consistent with the literature data in which it is indicated that carboxypeptidase A chips off hydrophobic C-terminus amino acids, namely: phenylalanine, leucine, isoleucine, methionine, tyrosine, valine and partly: histidine, lysine and arginine [9,13,20,23,31,34].

On the process of chipping off of C-terminus amino acids with hydrophobic chain side chains other amino acid residue of the peptide are also affected. At research of carboxypeptidase A activity untransformed tissue and malignant neoplasm of the mammary gland using prolilalanyn glutamyl-tyrasine, the negative influence on the process of hydrolysis of the acid side chain of glutamyl and proline was shown (Table 1).

According to literary data, it is known that aliphatic, aromatic and basic residues in position P1 have a positive effect on the specificity of the gap and sour side chains of amino acids, proline and glycine have a negative effect on P1 on the hydrolysis of the peptide [9,13,23,31].

Table 1. Substrate specificity of carboxypeptidase A untransformed tissue and malignant neoplasm of the mammary gland (n=3)

Substrate	The activity of carboxypeptidase A ($_{\Delta}$E)	
	untransformed tissue	malignant neoplasm
carbobenzoxyglutamylphenylalanine (2,0 мМ solution)	0,332±0,050	0,436±0,065
phenylalanylalanine (2,0 мМ solution)	0,388±0,058	0,468±0,070
prolilalanyn (2,0 мМ solution)	0,175±0,026	0,393±0,059
glutamyl-tyrasine (2,0 мМ solution)	0,138±0,021	0,150±0,023
undenatured hemoglobin (2,0 % solution)	0,000	0,004±0,001
denatured hemoglobin (2,0 % solution)	0,009±0,001	0,005±0,001
casein (2,0 % solution)	0,003±0,001	0,010±0,001



*Notes: * – P<0,05 a probable difference relative to the control within one tissue;*
1 – control – 100 % for each tissue, accepted activity of carboxypeptidase A, obtained without the addition of reagents;
2 – 2,0 мМ Zn^{2+}; 3 – 1,0 мМ Cystein; 4 – 60% Mercaptoethanol; 5 – 0,1% Triton X-100; 6 – 2,0 mcg Soybean trypsin inhibitor;
7 – 2,0 mcg Leupeptin; 8 – 2,0 mcg Pepstatin; 9 – 2,0 мМ PHMB; 10 – 2,0 мМ PMSF; 11 – 2,0 мМ Dimethylmolimidinehydride;
12 – 2,0 мМ Tozylheptanol; 13 – 4,0 мМ 1,10- Phenatrolin; 14 – 2,0 мМ EDTA
Fig. 1. Influence of activators and inhibitors on activity of carboxypeptidase A of untransformed tissue and malignant neoplasm of the mammary gland (n=3)

To determine reaction groups that take part in a catalysis, a research was conducted about the influence of activators and inhibitors on activity of carboxypeptidase A untransformed tissue and malignant neoplasm of the mammary gland. Preincubation of carboxypeptidase A with Zn^{++} resulted in a decrease in the activity of the untransformed tissue enzyme by 38.0% (compared to control), and by 73,0 % – for an enzyme of the mammary gland malignant neoplasm (Fig. 1), that coincides with the research results of other authors, which indicate that the surplus of Zn^{++} leads to inhibition of peptidase activity of carboxypeptidase A [9,22,24,37].

Influenced by cysteine, the activity of carboxypeptidase A and untransformed tissue and malignant neoplasm of the mammary gland has increased (compared to control), by 34.0% and 27.0%, respectively (Fig. 1). These results differ from those of other authors which point to the possibility of using cysteine and its derivatives as natural inhibitors of carboxypeptidase A [12,17].

The activity of carboxypeptidase A and untransformed tissue and malignant neoplasm of the mammary gland under the influence of the triton X-100, leupeptin, pepstatin, PHMB, dimethylmolimidinehydride and tozylheptanol decreased by 40.0-70.0% (compared to control). As opposed to the results of the study of the enzyme of untransformed mammary tissue, under the influence of soybean trypsin inhibitor and PMSF was observed significant decrease in activity of carboxypeptidase A malignant neoplasm of the mammary gland

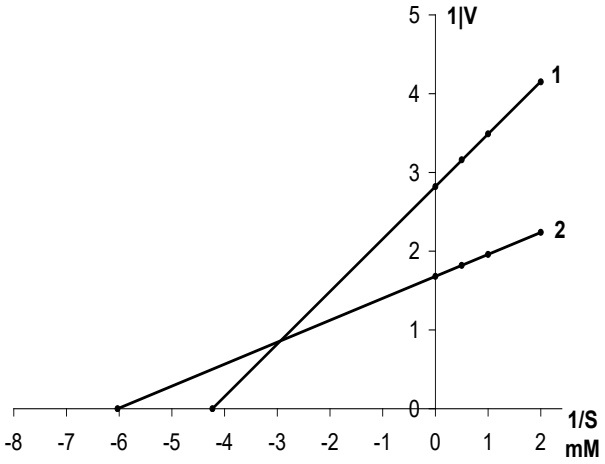
by 80,0 – 90,0%, compared to control), that demonstrates the availability of the enzyme group - OH serine in the active center of this (Fig. 1).

Preincubation of carboxypeptidase A with β-mercaptoethanol led to the complete inactivation of carboxypeptidase A and untransformed tissue and malignant neoplasm of the mammary gland, that can be explained by a gap of disulfide bonds, which leads to a violation of the native structure of the enzyme molecule and total loss of catalytic activity [1,11,25,28].

Addition of such chelating substance, as 1,10 – phenatrolin and EDTA which are connected to the coordination link with the Zn^{2+} atom, resulted in a significant reduction in the carboxypeptidase A activity of the investigated tissues, that also is consistent with the research results of other authors [12,25,29,31,34,37]. It should be noted that carboxypeptidase A untransformed tissue and malignant neoplasm of the mammary gland showed greater sensitivity to 1,10 – phenatrolin, than to influence of EDTA. Thus, 1,10 – phenatrolin resulted in a decrease in the activity of the carboxypeptidase A of the untransformed tissue by 78,0% and to the complete loss of activity of the enzyme of malignant neoplasm. Under the influence of EDTA the catalytic activity of carboxypeptidase A and untransformed tissue decreased by 60,0% (compared to control) and the enzyme of malignant neoplasm - by 89.0% (Fig. 1).

These results testify that for the manifestation of the catalytic properties of carboxypeptidase A untransformed tissue and malignant neoplasm of the mammary gland are necessary group - SH of cysteine, group – OH of serine, imidazol group of histidine and COOH – group of aspartic acid.

In studying the reaction rate and Michaelis constant The investigated enzyme of the mammary gland tissue for the hydrolysis of a specific synthetic substrate of carbobenzoxyglutamylphenylalanine has been found that carboxypeptidase A untransformed tissue splits this substrate with K_m 0,24 мМ і з V_{max} = 0,35 and carboxypeptidase A malignant neoplasm of the mammary gland has more affinity to this substrate, than carboxypeptidase A untransformed tissue of the mammary gland (Fig. 2).



notes: 1 - nonmalignant tissue (1/Km=4,23 мМ, 1/Vmax=2,82); 2 – malignant neoplasm (-1/K_m=-6,03 мМ та 1/V_{max}=1,68)

Fig. 2. The influence of substrate concentration on the rate of hydrolysis carbobenzoxyglutamylphenylalanine in the presence of carboxypeptidase A of untransformed tissue and malignant neoplasm of the mammary gland (by Lineweaver — Burk) (n=3)

Affinity for carbobenzoxyglutamylphenylalanine enzyme, that was selected from untransformed tissue (K_m = 0,24 мМ) and malignant neoplasm (K_m = 0,17 мМ) of the mammary gland is less than carboxypeptidase A benign tumors of the mammary gland (K_m = 0,14 мМ) [7]. However, carboxypeptidase A which was selected from untransformed tissue of the mammary gland has a more affinity for this substrate (K_m = 0,24 мМ), than carboxypeptidase A from nonmalignant tissue of the ovary (K_m = 0,46 мМ), and carboxypeptidase A malignant neoplasm of the mammary gland (K_m = 0,17 мМ) is close to values of K_m to carboxypeptidase A malignant neoplasm of the ovary (K_m = 0,16 мМ) [2].

For carboxypeptidase A untransformed tissue and malignant neoplasm of the mammary gland was found non-competitive type of inhibition by phenylalanine to the magnitude K_i = 0,40 мМ and K_i = 0,65 мМ, respectively. However, the sensitivity of carboxypeptidase A malignant neoplasm of the mammary gland to phenylalanine is less than that of the untransformed mammary gland tissue enzyme (Fig. 3).

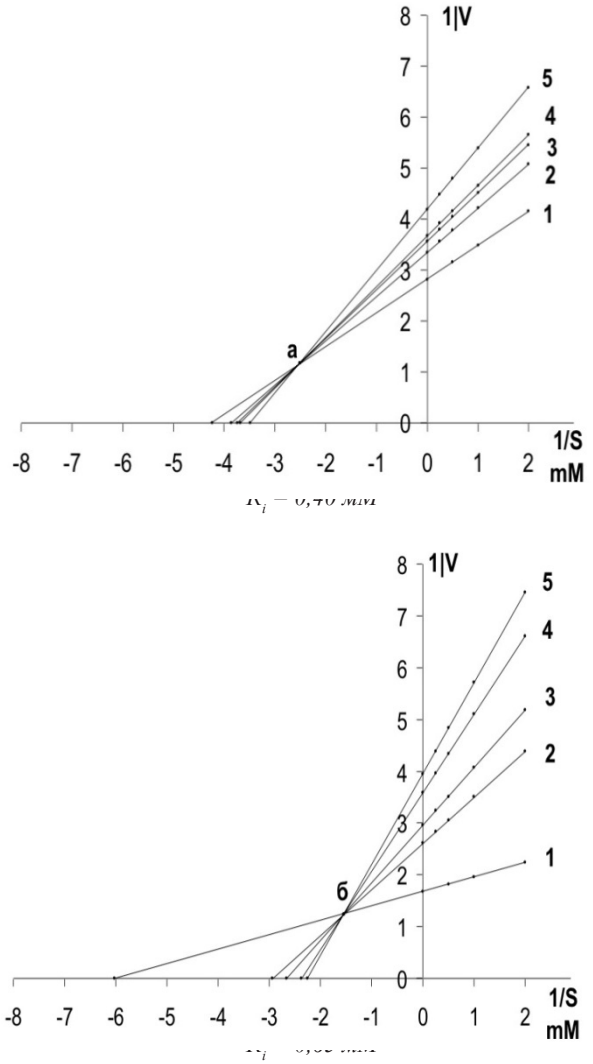


Fig. 3. The type of inhibition of carboxypeptidase A untransformed tissue (a) and malignant (б) neoplasm of mammary gland in the presence of phenylalanine (by Lineweaver – Burk) (n=3)

Notes: a – untransformed tissue (1/Km=2,51 мМ, 1/Vmax=1,17); б – malignant neoplasm (-1/K_m=-1,54 мМ та 1/V_{max} = 1,24);

1 – in the absence of phenylalanine; 2 – in the presence of 0,5

мМ phenylalanine; 3 – in the presence of 1,0 мМ phenylalanine; 4 – in the presence of 2,0 мМ phenylalanine; 5 – in the presence of 4,0 мМ phenylalanine

Carboxypeptidase A of malignant neoplasm (K_i=0,65 мМ) is more slowly inhibited by phenylalanine than CA untransformed tissue (K_i=0,16 мМ) of the mammary gland, the sensitivity to the phenylalanine inhibitor was the highest [7]. Carboxypeptidase A sensitivity of untransformed tissue malignant neoplasm of the mammary gland to the phenylalanine much more than carboxypeptidase A from bull's pancreas (K_i=2 мМ) [26].

Based on the results of the study of the biochemical properties of carboxypeptidase A, untransformed and tumor tissue of the mammary gland, it can be assumed that an increase of the carboxypeptidase A activity in the malignant neoplasm of the mammary gland occurs due to an increase in the affinity of the enzyme to carbobenzoxyglutamylphenylalanine.

Conclusions. The biochemical properties of carboxypeptidase A have been investigatedб which was isolated from untransformed tissue and moderately differentiated form of infiltrative duct cancer of the mammary gland. Carboxypeptidase A untransformed tissue and malignant neoplasm of the mammary gland is similar in substrate specificity and is the best fissile substrate, which contain hydrophobic and aromatic amino acids and also the influence of cysteine, Zn^{++}, triton X-100, leupeptin, pepstatin, PHMB, dimethylmolimidinehydride and tozylheptanol. Unlike carboxypeptidase A untransformed tissue of the mammary gland, the activity of carboxypeptidase A malignant neoplasm of the mammary gland is significantly reduced under the influence of soybean trypsin inhibitor and PMSF.

Carboxypeptidase A malignant neoplasm of the mammary gland has a greater affinity for the carbobenzoxyglutamylphenylalanine substrate (K_m=0,17 мМ) than carboxypeptidase A untransformed tissue of the mammary gland (K_m=0,24 мМ).

Inhibition of carboxypeptidase A untransformed tissue and malignant neoplasm of the mammary gland by phenylalanine occurs in a noncompetitive type, but, carboxypeptidase A malignant neoplasm of the mammary gland is less sensitive to phenylalanine (K_i = 0,65 мМ), than carboxypeptidase A untransformed tissue (K_i=0,40 мМ) of the mammary gland.

REFERENCES

1. Виноградова Р.П. Молекулярные основы действия ферментов. К.: «Вища школа»; 1978: 260.
2. Вовчук И.Л., Петров С.А. Физико-химические свойства карбоксипептидазы А выделеной из немалигнизированой и опухолевой тканей яичника женщин. Материали IX Українського біохімічного з'їзду (24-27 жовтня 2006 р.). Харків: Харківський націон. ун-т ім. В.Н. Каразіна; 2006: 35.
3. Дружина М.О., Маковецька Л.І., Главін О.А., Смоланка І.І., Михайленко В.М. Вільнорадикальні процеси в периферичній крові хворих із передпухлинною патологією молочної залози. ОНКОЛОГИЯ 2018; 20(4): 250-254.
4. Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В. Биохимия человека: в 2-х т. Т. 1: Пер. с англ. М.: Мир; 2004: 381.
5. Нелюбина Л.А, Лактионов К.П. Причины заболевания раком молочной железы и возможности его профилактики. Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. 2013; 24(2): 3-10.
6. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel: 2-е изд., перераб. и доп. К.: МОРИОН; 2001: 408.
7. Філіпцова К. А., Вовчук І. Л. Біохімічні властивості карбоксипептидази А нетрансформованої тканини та доброякісного новоутворення молочної залози. Вісник Одеського національного університету. Біологія. 2016; 21(2): 24-36. doi: 10.18524/2077-1746.2016.2(39).82744
8. Шумель А.К., Тищенко Е.М. Распространенность факторов риска рака молочной железы у женщин, получавших лечение в условиях стационара. Журнал Гродненского государственного медицинского университета 2016; 2: 70-74.
9. Alonso-del-Rivero M., Trejo S.A., Rodriguez de la Vega M. A novel metallocarboxypeptidase-like enzyme from the marine annelid Sabellastarte magnifica – a step into the invertebrate world of proteases. FEBS J. 2009; 276(17): 4875-4890.
10. Anson M.L., Mirsky A.E. The estimation of pepsin with hemoglobin. Journal of General Physiology. 1932; 16(1): 59-67.
11. Arolas J.L., Ventura S. Protease inhibitors as models for the study of oxidative folding. Antioxid Redox Signal. 2011; 14(1): 97-112. doi: 10.1089/ars.2010.3456.
12. Auld D.S. The ins and outs of biological zinc sites. Biometals 2009; 22(1): 141-148. doi: 10.1007/s10534-008-9184-1.
13. Austin B.P., Tozser J., Bagossi P., Tropea J.E., Waugh D.S. The substrate specificity of Metarhizium anisopliae and Bos Taurus carboxypeptidases A: Insights into their use as tools for the removal of affinity tags. Protein Expr. Purif. 2011; 77(1): 53-61. doi: org/10.1016/j.pep.2010.11.005.
14. Bademler S., Ucuncu M.Z., Tilgen Vatansever C., Serilmez M., Ertin H., Karanlık H. Diagnostic and Prognostic Significance of Carboxypeptidase A4 (CPA4) in Breast Cancer. Biomolecules 2019; 9(3): 103. doi: 10.3390/biom9030103;
15. Bradshaw R.S., Ericsson L.H., Walsh K.A., Neurath H. The amino acid sequence of bovine carboxypeptidase A. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1969; 63(4): 1389-1394.
16. Fedorenko Z.P., Michailovich Y.Yo., Goulak L.O., Gorokh Y.L., Ryzhov A.Yu., Soumkina O.V., Koutsenko L.B. Cancer in Ukraine, 2016–2017. Incidence, mortality, activities of oncological service. Bull Natl Cancer Registry of Ukraine Kyiv: 2018; 19: 134.
17. Fernandez D., Pallares I., Covaleda G., Aviles F.X., Vendrell J. Metallocarboxypeptidases and their inhibitors: recent developments in biomedically relevant protein and organic ligands. Curr Med Chem. 2013; 20(12): 1595-1608. doi: 10.2174/0929867311320120009.
18. Gouri A., Dekaken A., El Bairi K., Aissaoui A., Laabed N., Chefrour M., Ciccolini J., Milano G., Benharkat S. Plasminogen Activator System and Breast Cancer: Potential Role in Therapy Decision Making and Precision Medicine. Biomark Insights. 2016; 11: 105-111. doi: 10.4137/BMI.S33372.
19. Kunitz M.I. The determination of kaseine in the blood and urine. Journal of Biological Chemistry 1946; 164: 563-571.
20. Liu P., Wysocki J., Serfozo P., Ye M., Souma T., Batlle D., Jin J. A fluorometric method of measuring carboxypeptidase activities for angiotensin II and apelin-13. Sci Rep. 2017; 7: 45473. doi: 10.1038/srep45473.
21. Lowry O.H., Rosenbrough N.I., Fan A.Z., Randol R.J. Protein measurement with the Folin-Phenol reagent. J. Biol. Chem. 1951; 194(1): 265-271.
22. Ma X., Liu Y., Li Q., Liu L., Yi L., Ma L., Zhai C. Expression, purification and identification of a thermolysin-like protease, neutral protease I, from Aspergillus oryzae with the Pichia pastoris expression system. Protein Expr. Purif. 2016; 128: 52-59. doi: 10.1016/j.pep.2016.08.008.

23. Motyan J.A., Toth F., Tozser J. Research Applications of Proteolytic Enzymes in Molecular Biology. Biomolecules 2013; 3(4): 923-942. doi: org/10.3390/biom3040923.
24. Osorio R., Yamauti M., Osorio E., Ruiz-Requena M.E., Pashley D.H., Tay F.R., Toledano M. Zinc reduces collagen degradation in demineralized human dentin explants. J Dent. 2011; 39(2): 148-153. doi: 10.1016/j.jdent.2010.11.005.
25. Pereira H.J., Souza L.L., Costa-Neto C.M., Salgado M.C., Oliveira E.B. Carboxypeptidases A1 and A2 from the perfusate of rat mesenteric arterial bed differentially process angiotensin peptides. Peptides 2012; 33(1): 67-76. doi: 10.1016/j.peptides.2011.12.001.
26. Petra P.H., Neurath H. The heterogeneity of bovine caroxypeptidase A. The chromatographis purification of carboxypeptidase A. Biochem. 1969; 8(6): 2466-2475.
27. Petrera A., Lai Z.W., Schilling O. Carboxyterminal protein processing in health and disease: key actors and emerging technologies. J. Proteome Res. 2014; 13(11): 4497-4504.
28. Sanchez-Romero I., Ariza A., Wilson K.S., Skjot M., Vind J., De Maria L., Skov L.K., Sanchez-Ruiz J.M. Mechanism of protein kinetic stabilization by engineered disulfide cross-links. PLoS One. 2013; 8(7): e70013. doi: 10.1371/journal.pone.0070013.
29. Sontz P.A., Song W.J., Tezcan F.A. Interfacial metal coordination in engineered protein and peptide assemblies. Curr Opin Chem Biol. 2014; 19: 42-49. doi: 10.1016/j.cbpa.2013.12.013.
30. Sun T., Jiang D., Zhang L., Su Q., Mao W., Jiang C. Expression profile of cathepsins indicates the potential of cathepsins B and D as prognostic factors in breast cancer patients. Oncol. Lett. 2016; 11(1): 575-583. doi: org/10.3892/ol.2015.3960.
31. Tanco S., Lorenzo J., Garcia-Pardo J., Degroeve S., Martens L., Aviles F.X., Gevaert K., Van Damme P. Proteome-derived peptide libraries to study the substrate specificity profiles of carboxypeptidases. Mol. Cell. Proteomics. 2013; 12(8): 2096-110. doi: 10.1074/mcp.M112.023234.
32. Tavassoli F.A., Devilee P. World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of the Breast and Female Genital Organs. Lion: IARCPress; 2003: 432.
33. Teliga-Czajkowska J., Sienko J., Jalinik K., Smolarczyk R., Czajkowski K. Prognostic value of tissue plasminogen activator (tPA) in patients with epithelial ovarian cancer undergoing chemotherapy. Ginekol Pol. 2019; 90(5): 235-241.
34. Valdez C.E., Morgenstern A., Eberhart M.E., Alexandrova A.N. Predictive methods for computational metalloenzyme redesign - a test case with carboxypeptidase A. Phys. Chem. Chem. Phys. 2016; 18(46): 31744-31756. doi: 10.1039/c6cp02247b.
35. Viala M., Alexandre M., Thezenas S., Lamy P.J., Maran-Gonzalez A., Gutowski M., Colombo P.E., Romieu G., Jacot W., Guiu S. Prognostic impact of the inclusion of uPA/PAI-1 for adjuvant treatment decision-making in ER+/Her2- pN0 early breast cancers. Breast Cancer Res Treat. 2017; 165(3): 611-621. doi: 10.1007/s10549-017-4373-7.
36. Vovchuk I.L., Chernadchuk S.S., Petrov S.A. Estrogens, trypsyne-like proteinases and carboxipeptidases A and B at womb body tumors. Biomed Chem. 2007; 53(2): 205-211.
37. Wong M.T., Choi S.B., Kuan C.S., Chua S.L., Chang C.H., Normi Y.M., See Too W.C., Wahab H.A., Few L.L. Structural Modeling and Biochemical Characterization of Recombinant KPN_02809, a Zinc-Dependent Metalloprotease from Klebsiella pneumoniae MGH 78578. Int. J. Mol. Sci. 2012; 13(1): 901-917. doi: 10.3390/ijms13010901.
38. Zhang H., Hao C., Wang H., Shang H., Li Z. Carboxypeptidase A4 promotes proliferation and stem cell characteristics of hepatocellular carcinoma. Int. J. Exp. Pathol. 2019; 100(2): 133-138. doi: 10.1111/iep.12315.

SUMMARY

BIOCHEMICAL PROPERTIES OF CARBOXYPEPTIDASE A OF THE UNTRANSFERRED TISSUE AND MALIGNANT NEOPLASM OF THE MAMMARY GLAND

Filiptsova K.

South Ukrainian National Pedagogical University named after K. D. Ushynsky, Odesa, Ukraine

To study biochemical properties of carboxypeptidase A of the untransformed tissue and malignant neoplasm of the mammalian gland. Sampling of anatomical materials for research was conducted with compliance of ethical and legal standards.

Excretion of this enzymes includes gradual fractionation with the $(NH_4)_2SO_4$, dialysis at the presence of 2,0 мМ Zn^{++} and gel chromatography on the sephadex – G 75. The investigation substrate specificity of the enzymes was held by hydrolysis of the substrate of carbobenzoxyphenylalanine, phenylalanylalanine, glutamyltyrosine, prolylalanine (2,0 mM), haemoglobin and casein (2,0 %). The influence of inhibitors and activators was determined in presence of: Zn++, cysteine, triton X-100, soybean trypsin inhibitor, leupeptin, pepstatin, PHMB, PMSF, dimethylmolyemydanhydride, tozylheptanol, mercaptoethanol, EDTA and 1,10 - phenanthroline. The maximal velocity (V_{max}), Mihaelis constant (K_m), inhibition type and inhibition constant (K_i) analysed by Lineweaver — Burk method. Carboxypeptidase A from the untransformed tissue and malignant neoplasm of the mammalian gland better splits the substrates, which have hydrophobic and aromatic amino acids. The activity of carboxypeptidase A from the malignant tumor of the mammalian gland is inhibited most of all under influence of soybean trypsin inhibitor and PMSF, in contrast to untransformed tissue. For carboxypeptidase A from the untransformed tissue of the mammalian gland K_m=0,24 mM and K_i=0,40 mM were determined, for carboxypeptidase A from the malignant neoplasm of the mammalian gland – K_m=0,17 mM and K_i=0,65 mM. Carboxypeptidase A from the untransformed tissue and malignant neoplasm of the mammalian gland is identical as to the substrate specificity, inhibition by phenylalanine for non-competitive type, inhibition and activation effect by reagent with the exclusion of soybean trypsin inhibitor and PMSF, but differ as to affinity to carbobenzoxyphenylalanine and sensitivity to phenylalanine.

Keywords: carboxypeptidase A, biochemical properties, mammalian gland, tumor.

РЕЗЮМЕ

БИОХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КАРБОКСИПЕПТИДАЗЫ А НЕТРАНСФОРМИРОВАННОЙ ТКАНИ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННОГО НОВООБРАЗОВАНИЯ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Филипцова Е.А.

Государственное учреждение «Южноукраинский национальный педагогический университет им. К. Д. Ушинського», Одесса, Украина

Изучены биохимические свойства карбоксипептидазы А нетрансформированной ткани и злокачественного новообразования молочной железы. Забор анатомического материала для исследований проводили с соблюдением этических и правовых норм. Ферменты получали с помощью поэтапного фракционирования $(NH_4)_2SO_4$, диализа в присутствии 2 мМ Zn^{++} и гель-хроматографии на сефадексе – G75. Исследования субстратной специфичности ферментов проводили по гидролизу субстрата карбобензоксиглутамилфенилаланина, фенилаланилаланина, глутамил – тирозина, пролилаланина (2,0 мМ), гемоглобина и казеина (2,0%).

Активность карбоксипептидазы А злокачественного новообразования молочной железы больше всего ингибируется под влиянием соевого ингибитора трипсина и Фенилметилсульфонил фторида (ФМСФ), в отличие от нетрансформированной ткани. Для карбоксипептидазы А нетрансформированной ткани молочной железы установлено K_m=0,24 мМ и K_i=0,40 мМ, а для карбоксипептидазы А злокачественного новообразования – K_m = 0,17 мМ и K_i=0,65 мМ. Карбоксипептидаза А нетрансформированной ткани и злокачественного новообразования молочной железы сходны по субстратной специфичности, неконкурентному типу ингибирования фенилаланином и по влиянию ингибиторов и активаторов, за исключением соевого ингибитора трипсина и ФМСФ, однако отличаются по сродству к карбобензоксиглутамилфенилаланину и чувствительности к фенилаланину.

რეზიუმე

სარძევე ჯირკვლის არატრანსფორმირებული ქსოვილის და ავთვისებიანი წარმონქმნის კარბოქსიპეპტიდაზა A-ს ბიოქიმიური თვისებები

ე.ფილიპცოვა

სამხრეთ უკრაინის კ.უშინსკის სახ. ეროვნული პედაგოგიური უნივერსიტეტი, ოდესა, უკრაინა

ნაშრომში შესწავლილია სარძევე ჯირკვლის არატრანსფორმირებული ქსოვილის და ავთვისებიანი წარმონაქმნის კარბოქსიპეპტიდაზა A-ს ბიოქიმიური თვისებები. კვლევისათვის ანატომიური მასალის შერჩევა ხორციელდებოდა ეთიკის და სამართლებრივი ნორმების დაცვით. ფერმენტები მიიღებოდა $(NH_4)_2SO_4$-ის ეტაპობრივი ფრაქციონირებით, დიალიზით 2 მM Zn^{++}-ის თანაობისას და გელ-ქრომატოგრაფიით სეფადექსზე -G75. ფერმენტების სუბსტრატული სპეციფიკურობის კვლევა ჩატარდა კარბობენზოქსიგლუტამილფენილალანინის, ფენილალანილალანინის, გლუტამილ-თიროზინის, პროლილალანინის (2,0 მM), ჰემოგლობინის და კაზეინის (2,0 მM) სუბსტრატის ჰიდროლიზით.

სარძევე ჯირკვლის ავთვისებიანი წარმონაქმნის კარბოქსიპეპტიდაზა A-ს აქტივობა ყველაზე მეტად ინჰიბირდება ტრიფსინით და ფენილმეთანსულფონილ ფტორიდით, არატრანსფორმირებული ქსოვილისაგან განსხვავებით. სარძევე ჯირკვლის არატრანსფორმირებული ქსოვილის კარბოქსიპეპტიდაზა A-სთვის დადგენილია K_m = 0,24 მM და K_i = 0,40 მM, ავთვისებიანი წარმონაქმნისათვის კი - K_m=0,17 მM და K_i = 0,65 მM. სარძევე ჯირკვლის არატრანსფორმირებული ქსოვილის და ავთვისებიანი წარმონაქმნის კარბოქსიპეპტიდაზა A მსგავსია სუბსტრატული სპეციფიკურობით, ფენილალანინით ინჰიბირების არაკონკურენტული ტიპით და ინჰიბიტორებისა და აქტივატორების მოქმედებით, გარდა ტრიფსინის ინჰიბიტორისა და ფენილმეთანსულფონილ ფტორიდისა, მაგრამ ისინი განსხვავდება მსგავსებით კარბობენზოქსიგლუტამილფენილალანინთან და მგრძნობელობით ფენილალანინისადმი.