

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 ВИНТИ 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 ВИНТИ РАН-ის მონაცემთა ბაზებში. სტატიების სრული ტექსტი ხელმისაწვდომია EBSCO-ს მონაცემთა ბაზებშიდან.

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 Хещуриани, 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. Корректур авторам не высылаются, 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 საქურადღებო!

რედაქციაში სტატიის წარმოდგენისას საჭიროა დაეიცვათ 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, ანათალებების შედეგების 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 ფხიხლებში 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:

Shkvarkovskiy I., Moskaliuk O., Bryndak I., Grebeniuk V., Kozlovska I. EVALUATION OF ENDOSCOPIC TREATMENT OF THE PANCREATOBILIARY SYSTEM DISORDERS	7
Filipstsova K. BIOCHEMICAL PROPERTIES OF CARBOXYPEPTIDASE A OF THE UNTRANSFERRED TISSUE AND MALIGNANT NEOPLASM OF THE MAMMARY GLAND.....	12
Demchenko V., Shchukin D., Strakhovetskiy 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 DEVELOPMENT OF ARTHROFIBROSIS AND PREVENTION OF KNEE EXTENSION DEFICIT SUBSEQUENT TO AN ANTERIOR CRUCIATE 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. PERIPHERAL 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
Vyshnevskaya 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., Кулес В.Г., Ших Е.В., Бадридина Л.Ю., Цветков Д.Н., Беречкидзе 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., Skrynychuk 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., Tomashevskiy 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 <i>BACILLUS SUBTILIS</i> ATCC 6633 STRAIN BY ORIGINAL METHODS.....	178

проводилась согласно протоколу CLOSE, что обеспечило эффективность ее проведения и исключение осложнений.

რეზიუმე

წინაგულთა ატიპიური თრთოლვის მაღალი სიმკვრივის კარტირება PENTARAY-ის კათეტერის გამოყენებით

¹ა.ბაკიტაიანი, ²ა.ბაბრაძე, ³ა.სამაგლოვა

¹სს “კარდიოქირურგიის ეროვნული ცენტრი”, ²სს “სამედიცინო უნივერსიტეტი ასტანა”, ნურ-სულთანი, ყაზახეთი

აღნიშნულ სტატიაში აღწერილია ადრე განხორციელებული ინტერვენციული ჩარევების შედეგად გულის რიტმის რთული დარღვევების კლინიკური შემთხვევები.

სტატიის მიზანს წარმოადგენდა მაღალი სიმკვრივის კარტირების კათეტერის PentaRay-ის (Biosense Webster, California, USA) ყაზახეთში გამოყენების პირველი გამოცდილება.

აღწერილია ორი კლინიკური შემთხვევა, რომელშიც თითოეულ პაციენტს გულის რიტმის დარღვევის რამდენიმე სახეობა გააჩნია.

სტატიაში აღწერილია მარცხენა წინაგულზე ადრე განხორციელებული ინტერვენციული პროცედურების შედეგად მრავალჯერადი წინაგულოვანი არითმიის 2 კლინიკური შემთხვევა. პაციენტების ანამნეზიდან ჩანს, რომ ორივე მათგანს ადრე ჩაუტარდა ფილტვის ვენების შესართავების რადიოსისშირული იზოლაცია წინაგულების ფიბრილაციის სამკურნალოდ, რაც

წარუმატებელი აღმოჩნდა. რასთან დაკავშირებითაც ჩატარდა წინაგულების დამატებითი რადიოსისშირული აბლაციები, წინაგულების უწყვეტად რეციდივირებადი არითმიების კუპირებისათვის. პაციენტების ასაკი - 56 და 70 წწ. პირველ შემთხვევაში პაციენტს აღენიშნება პარკუჭოვანი ტაქიკარდიისა და წინაგულთა ფიბრილაციის განვითარება ადრე გადატანილი მძიმე მიოკარდის შედეგად. მეორე შემთხვევაში წინაგულთა ფიბრილაციის პირველადი მიზეზი იყო წინაგულთა მიოკარდის ფიბროზი. განპირობებული ასაკობრივი ცვლილებებითა და თანმხლები პათოლოგიის, როგორცაა არტერიული ჰიპერტენზია, არსებობით. ორივე შემთხვევაში გამოყენებული იყო Carto 3 ნავიგაციის სისტემა 3D (Biosense Webster, California, USA) და მაღალი სიმკვრივის კარტირების კათეტერი PentaRay. მაღალი სიმკვრივის კარტირების კათეტერი PentaRay გამოიჩვენა იმით, რომ მას გააჩნია 5 შტოზე განთავსებული 20 ელექტროდი. მაშინ როდესაც სტანდარტულ აბლაციური კარტირების ელექტროდს, ThermoCool SmartTouch-ს აღენიშნება მხოლოდ 4 ელექტროდი კარტირებისათვის. ამასთან დაკავშირებით, მაღალი სიმკვრივის კარტირების კათეტერის PentaRay-ის უპირატესობას წარმოადგენს გულის ნებისმიერ მონაკვეთში არითმიის წყაროს სწრაფი, ზუსტი და უსაფრთხო კარტირების შესაძლებლობა. აღნიშნულ სტატიაში მაღალი სიმკვრივის კარტირების კათეტერი PentaRay გამოიყენება წინაგულთა არითმიების კარტირებისათვის. ამრიგად, თითოეულ პაციენტს გამოუვლინდა წინაგულთა არითმიების განვითარების მინიმუმ სამი მექანიზმი, მათ შორის ფრაქციული ელექტროგრამა. აბლაციის დროს მოქმედება მიმდინარეობდა CLOSE ოქმის მიხედვით, რომლის საშუალებითაც აბლაციამ ჩაიარა ეფექტურად და გართულებების გარეშე.

ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ (ОБЗОР)

¹Павлова Л.И., ²Кукес В.Г., ³Ших Е.В., ⁴Бадридина Л.Ю., ⁵Цветков Д.Н., ⁶Беречикидзе И.А.

¹ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России;
²ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

Обзор посвящен оценке роли влияния генетических особенностей на развитие и прогрессирование хронической сердечной недостаточности (ХСН), а также персонализированных подходов к ее терапии. В последние годы широкое развитие получили фармакогенетика и фармакогеномика, разделы медицинской генетики, предметом изучения которых являются генетические особенности вариабельности эффектов лекарственных средств, а также индивидуальные особенности чувствительности пациентов к действию фармакотерапевтических препаратов у больных с хронической сердечной недостаточностью.

Крупнейшим достижением науки, ознаменовавшим переход в III тысячелетие, явилась расшифровка генома человека. Это открытие определяет новый уровень развития медицины во всех областях исследований. В первую очередь возникает необходимость пересмотра характеристик нормального физиологического состояния от биохимических до психологических. Приобретают материальную основу и подлежат раскрытию факторы предрасположенности к заболеваниям, механизмы патогенеза. И на этой основе, безусловно, должны совершенствоваться методы лечения, прежде всего фармакотерапия [2,3].

При стандартном подходе к организации помощи все то, что сегодня имеет медицина, не всегда работает, потому что системы биотрансформации лекарственных

препаратов имеют определенные особенности. Эти особенности привязаны, а также к полиморфизму генов, развившемуся в результате случайных точечных

Таблица. Связь генетических полиморфизмов с риском развития ХСН

Ген	Хромосомный локус	Замена основания	Замена аминокислоты	Метод определения	Функциональный эффект (источник)
АПФ	17q23, интрон 16	Вставка/удаление фрагмента ДНК размером 287 пар нуклеотидов	Нет	ПЦР	Увеличение уровня АПФплазмы [64]
Ангиотензиноген	1q42 43, экзон 2	C704T	Met235Thr	ПДРФ	Увеличение уровня ангиотензиногена [55]
α2с AP	4p16.1, экзон 1	12 нуклеотидная делеция	Локус 322 325: Gly Ala Gly Pro	ПДРФ	Снижение пресинаптического высвобождения норадреналина [57]
α1 AP	10q24 q26, экзон 1	G1165C	Arg389Gly	ПДРФ	3-кратное увеличение активности АЦ [37]
α2 AP	5q31 q32, экзон 1	A46G	Arg16Gly	ПДРФ	Десенситизация [19, 25]
α2 AP	5q31 q32, экзон 1	C79G	Gln27Glu	ПДРФ	Устойчивость к десенситизации [32]
α2 AP	5q31 q32, экзон 1	C70T	Thr134Ile	СПО	Дефект сигнала [24]
ЭТ 1	6p24.1, экзон 5	G61T	Lys198Asn	ПДРФ	Увеличение уровня эндотелина плазмы [9, 61]
ФНО альфа	6p21.3, промотор	G238A	Нет	ПДРФ	Высокий уровень транскрипции [16]
Лимфотоксин альфа	6p21.3, интрон 1	G252A	Нет	ПДРФ	Высокий уровень синтеза ФНО альфа [40]
ЭФРС	6p21.3, промотор	G405C	Нет	ПДРФ	Низкий уровень синтеза ЭФРС [60, 69]
NO синтаза	7q35 36, экзон 7	G894T	Glu298Asp	ПДРФ, ПЦР	Снижение активности NO синтазы [50]
NO синтаза	7q35 36, промотор	T786C	Нет	ПДРФ	Снижение активности NO синтазы [10]
Синтаза альдостерона	8q22, промотор	C344T	Нет	ПДРФ, ПЦР	Увеличение синтеза альдостерона [22]
Предсердный НУП	1p36.2, экзон 3	T2238C	Удлинение протеина с 28 до 30 аминокислот с добавлением двух Arg	СПО, ПЦР	Увеличение синтеза ПНУП и МНУП [65]
Мозговой НУП	1p36.2	G664A	Val7Met	СПО, ПЦР	Увеличение синтеза МНУП [65, 70]
ИЛ 4	5q31.1, промотор	C590T	Нет	СПО	Увеличение прочности промотора [49]
ИЛ 10	1q31 q32, промотор	G1082A C592A	Нет	СПО	Снижение синтеза ИЛ 10 [26]
CD14	5q31, промотор	C260T	Нет	СПО	Увеличение транскрипционной активности [30]

примечание: АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; НУП – натрийуретический пептид; ПДРФ – полиморфизм длинных рестрикционных фрагментов; ПЦР – полимеразная цепная реакция; СПО – секвенирование последовательностей олигонуклеотидов; ФНО – фактор некроза опухолей; ЭТ – эндотелин; ЭФРС – эндотелиальный фактор роста сосудов

мутаций. Для врача это имеет не теоретическое, а сугубо практическое значение.

Научная, медицинская и экономическая целесообразность фармакогенетических разработок сегодня не вызывает сомнений, поскольку их итогом является повышение эффективности фармакотерапии с исключением побочных действий. Новейшим направлением фармакогенетики является изыскание оригинальных фармакологических средств, направленных на определенные фенотипы патологических состояний и чувствительность к лекарствам. В течение последних десятилетий выявлено множество полиморфизмов генов, претендующих на роль их генетических маркеров, ассоциированных с ХСН (таблица).

Следует заметить, что функциональная значимость многих полиморфизмов генов развития ХСН до настоящего времени не определена, а данные литературы отличаются заметной противоречивостью [8].

Ведутся работы над проблемой оптимизации терапии больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с учетом их фармакогенетического профиля. Актуальность проблемы заключается в том, что заболеваемость ХСН по всему миру принимает масштабы эпидемии. Применение ингибиторов АПФ позволяет снизить риск смерти больных ХСН в среднем только на 23%. Согласно результатам исследования SOLVD, постоянное на протяжении 4 лет применение эналаприла у больных ХСН приводило к снижению риска смерти в среднем на 16%. Подобные данные установлены и при исследовании эффективности применения β -адреноблокаторов при ХСН.

Одним из объяснений данного феномена может быть высокая межиндивидуальная вариабельность ответа на применение данных классов препаратов.

Для лечения ХСН применяются такие группы лекарственных средств, как диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и/или блокаторы рецепторов ангиотензина II первого типа (сартаны), β -адреноблокаторы, сердечные гликозиды (дигоксин). Каждый из представителей данных групп лекарственных средств может по-разному действовать у больных, что обусловлено их фармакогенетическим профилем. Например, дигоксин широко применяется в клинической практике более двухсот лет. Будучи представителем лекарственных средств (ЛС) с узкой терапевтической широтой, он в 10-30% случаев вызывает нежелательные лекарственные реакции (НЛР) [9] в виде гликозидной интоксикации [18]. Известно, что риск развития гликозидной интоксикации увеличивается у пациентов пожилого и старческого возраста с гипокалиемией, находящихся в тяжелом состоянии [9,18]. Существуют также и генетически детерминированные факторы риска развития гликозидной интоксикации [8,9,10,16,19]. Именно таким фактором является полиморфизм гена MDR1, кодирующего гликопротеин P [16,19,22,24]. Гликопротеин P обеспечивает главный транспортный механизм выведения дигоксина: он осуществляет активную секрецию дигоксина в желчь и мочу [10,15,19]. Гликопротеин P, находящийся в энтероцитах, также принимает участие во всасывании дигоксина в кишечнике.

Как показали исследования последних лет, наибольшее клиническое значение имеет полиморфный маркер C3435T гена MDR1, представляющий собой замену в нуклеотидной последовательности в положении 3435 цитозина на тимин [16]. В исследованиях *in vitro* было показано, что у носителей TT-генотипа отмечается снижение экспрессии гена MDR1 в

ряде органов: двенадцатиперстной кишке [22], лимфоцитах [24], почках и печени. Снижение экспрессии гена MDR1 в кишечнике и почках должно приводить к уменьшению количества гликопротеина P в этих органах и, следовательно, к более полному всасыванию и замедленному выведению лекарственных средств – субстратов гликопротеина P [10], что приводит к повышению концентрации дигоксина и интоксикации.

Установлено, что содержание гликопротеина P значительно различается у мужчин и женщин. Экспрессия гена MDR1 в энтероцитах кишечника у мужчин и женщин отличается в 2,5 раза, поэтому у женщин чаще развивается гликозидная интоксикация. В связи с чем у женщин применяют более низкие дозировки дигоксина, чем у мужчин [22,23].

В исследовании, проведенном Д.А. Сычевым и соавт. [10], чаще выявляли симптомы гликозидной интоксикации у больных с TT-генотипом. Именно у этой группы пациентов регистрировались более высокие значения равновесной концентрации дигоксина в плазме крови в сравнении с пациентами с генотипами CC и CT. Связь между концентрацией дигоксина в плазме крови и возникновением симптомов гликозидной интоксикации очевидна и доказана в мультицентровом исследовании DIG Hoffmeyer и соавт. [15], Kurata и соавт. [19], Verstuyft и соавт. [25], анализируя фармакокинетику дигоксина после его однократного приема в исследованиях на здоровых добровольцах, показали, что максимальная концентрация этого препарата в плазме крови, а также площадь под фармакокинетической кривой достоверно больше у лиц с TT-генотипом в сравнении с индивидуумами с CC-генотипом. Johnе и соавт. [16] выявили более высокие значения минимальных равновесных концентраций дигоксина у здоровых добровольцев с TT-генотипом при его длительном применении.

Механизм действия иАПФ при ХСН обусловлен блокадой ангиотензинпревращающего фермента. Доказано, что уровень ACE примерно на 50% находится под генетическим контролем и зависит от полиморфизма гена АПФ, структура которого была определена в 1988 году. Вскоре после этого был идентифицирован I/D полиморфизм, который заключается во вставке (insertion) или утрате (deletion) фрагмента из 287 нуклеотидов в 16-м интроне гена АПФ. На основании распределения I- и D-аллелей выделяют три генетических варианта полиморфизма: гомозиготные – I/I, D/D, а также гетерозиготный I/D. Многими исследованиями доказано, что D-аллель и DD-генотип являются важными генетическими факторами риска сердечно-сосудистых поражений, в то время как I-аллель и II-генотип являются протективными факторами. Проведено большое количество работ по изучению полиморфизма гена АПФ у больных с инфарктом миокарда, артериальной гипертензией и дилатационной кардиомиопатией – основными причинами развития ХСН, в результате выявлена высокая частота встречаемости D-аллели и DD-генотипа [1,8].

Сартаны блокируют рецепторы ангиотензинина II первого типа. Ген сосудистого рецептора ангиотензина II первого типа (ATR1) расположен на хромосоме 3q21-q25. Описано 16 его полиморфных состояний, из них клинически наиболее полно охарактеризована мутация в положении 1166, приводящая к замене аденина (A) на цитозин (C). Таким образом, возможны следующие варианты генотипов гена ATR1: AA, AC, CC [1]. От типа полиморфизма вышеуказанных генов зависит эффективность иАПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II.

В настоящее время адrenoблокаторы (АБ) являются обязательной составляющей медикаментозного лечения больных с ХСН. Успешно лечить таких пациентов без АБ – это значит существенно уменьшать возможность благоприятного влияния на течение заболевания, их применение необходимо, поскольку активация симпатoadренальной системы наряду с ренин-ангиотензиновой играет ключевую роль на всех этапах сердечно-сосудистого континуума ХСН. Крупные контролируемые исследования подтвердили правильность теоретических предпосылок о необходимости лечения ХСН АБ. Однако было замечено, что клинический ответ пациентов с ХСН на лечение АБ отличается значительной вариабельностью.

В лечении больных ХСН в настоящее время рекомендовано применение четырех β -адrenoблокаторов (β -АБ): метопролола сукцината, карведилола, бисопролола и небиволола.

Препараты связываются с β_1 -рецепторами (β_1 -АР) кардиомиоцитов. В проведенных раньше исследованиях *in vitro* продемонстрировано, что наличие Arg в положении 389 аминокислотной последовательности β_1 -АР сопоставимо с трехкратным повышением уровня изопротеренолстимулированной активности аденилатциклазы в сравнении с полиморфизмом Gly389. Полиморфизм β_1 - и β_2 -АР также может быть ассоциирован с увеличением толерантности к физической нагрузке, ингибированием апоптоза [11, 12, 14, 27]. Однако в этом исследовании никаких расхождений в частоте появления полиморфизмов β_1 - и β_2 -АР в их комбинации в группе пациентов с ХСН и в группе здоровых добровольцев не выявлено.

В исследовании BEST была изучена роль полиморфизма β_1 -АР в клиническом применении β -АБ у больных ХСН. Проведенное ранее экспериментальное исследование ХСН на линии 3-месячных трансгенных мышей и медикаментозной терапии β -АБ обнаружило роль Arg389 генотипа в ответ на антагонизм β -АР. После проведения исследования буциндолола у больных ХСН I-III класса по NYHA был выполнен фармакогенетический анализ образцов ДНК, в результате которого установлено отсутствие расхождений в базовых характеристиках больных с генотипом Arg389 и носителей Gly389 (гомозиготных по этому аллелю и гетерозиготных Arg/Gly389). Было выявлено, что терапевтическая эффективность применения буциндолола отсутствовала в группе Gly389-носителей, что доказывает роль полиморфизма β_1 -АР в фармакологическом эффекте буциндолола [27].

Исследования продемонстрировали более яркие фармакологические эффекты β -АБ у носителей аллельных вариантов данного гена. В исследовании N. Bruck и соавт. [12] показано, что бисопролол блокировал влияние агониста β -АР добутамина на гемодинамику и гуморальный статус (повышение активности ренина) в большей мере у носителей варианта Arg389, чем у носителей Gly389 (42% в белой популяции)

Успехи современной фармакологии в расшифровке механизмов действия препаратов на молекулярном уровне и распознавании причин неэффективности приводят к созданию качественно новых классов лекарственных средств — ингибиторов мРНК-рецепторов. В исследовании Y.C. Zhang и соавт. [27] апробировалась способность ингибитора мРНК β_1 -АБ олигонуклеотида оказывать гипотензивный эффект и ингибировать кардиальные β_1 -АБ линии гипертензивных крыс. Исследование показало, что однократное введение препарата приводит к снижению плотности β_1 -АР на 30-50% без влияния на β_2 -АР [27]. Липофильные β -АБ (карведилол и метопролол) быстро и полностью (около 90%) всасываются в желудочно-кишечном тракте, проходят через гематоэн-

цефалический барьер. Карведилол является субстратом для гликопротеина Р. Все липофильные β -АБ биотрансформируются путем окисления с участием изофермента цитохрома P450 2D6 (CYP2D6), причем пресистемный метаболизм данных лекарственных средств во время первого прохождения через печень составляет до 80%. Необходимо учитывать, что метаболизм β -АБ с эффектом «первого прохождения» через печень может изменяться даже при нормальной функциональной активности гепатоцитов: липофильные β -АБ, уменьшая печеночный кровоток (пропранолол, например, на 30%), могут замедлить свой собственный метаболизм в печени и таким образом удлинить период полувыведения $T_{1/2}$ во время продолжительного применения. При длительном применении $T_{1/2}$ пропранолола может увеличиться в 2-3 раза в сравнении с однократным приемом. Пропранолол, как и другие липофильные β_1 -АБ, может замедлять вывод из крови других препаратов, которые метаболизируются в печени (например, лидокаин, гидралазин, теофиллин). Скорость биотрансформации β -АБ генетически детерминирована, что связано с полиморфизмом гена CYP2D6. Носители функционально дефектных аллельных вариантов гена CYP2D6, так называемые медленные метаболизаторы по CYP2D6, в популяции могут составлять от 0,7% (китайцы) до 6% (белое население США) и даже 20% (Гонконг). При этом 95% всех медленных метаболизаторов по CYP2D6 — носители вариантов CYP2D6*3, CYP2D6*4, CYP2D6*5; другие варианты (CYP2D6*6, CYP2D6*7, CYP2D6*8) встречаются намного реже [11]. Накопилось большое количество данных, свидетельствующих о том, что полиморфизм гена CYP2D6 влияет на фармакокинетику β -АБ, проявляясь замедлением их биотрансформации, а это, в свою очередь, может приводить к нежелательным реакциям [20].

Изучалось также влияние полиморфизма гена ADRB1 на фармакодинамику бета-адrenoблокаторов (БАБ) у больных ХСН [16]. В мультицентровом исследовании MERIT-HF не изучалось влияние полиморфного маркера 389Arg.

У носителей аллеля 389Arg метопролол в большей степени снижал смертность больных с ХСН в сравнении с лицами, не несущими эту аллель. Кроме того, в исследовании Terra S.G. и соавт. [28] показано, что наибольшее повышение показателя фракции выброса, а также снижение диастолического объема (КДО) и конечного систолического объема (КСО) у больных ХСН на фоне длительной терапии метопрололом наблюдался у пациентов с генотипом ArgArg. В этом же исследовании изучалось влияние и другого полиморфного маркера Gly49Ser на эффективность метопролола у больных с ХСН. [15] Так, у пациентов, несущих аллель 49Gly, наблюдалось более выраженное снижение КДО на фоне длительного применения метопролола сукцината.

Из диуретиков применяемых при ХСН наиболее важное значение имеет петлевой диуретик торасемид, который метаболически нейтрален и улучшает прогноз больных с ХСН. Фармакогенетика торасемида имеет важное значение для фармакокинетики и фармакодинамики, оказывая влияние на выраженность диуретического ответа и электролитные нарушения. Активно изучается значение роли генетического полиморфизма в отношении эффективности и безопасности торасемида [5].

Установлено влияние полиморфизма генов изофермента CYP2C9 и анионного транспортера ОАТ на фармакокинетику торасемида, в частности клиренс. Фармакогенетический полиморфизм CYP2C9 существенно снижают печеночный

клиренс препарата, а полиморфизм *OATP1B1* увеличивает почечный клиренс торасемида почти на 30%, однако ввиду малой фракции свободной плазменной концентрации (только 1%), значимых изменений в выраженности диуретического и салуретического эффектов не выявлено. Поэтому, несмотря на выраженные фармакогенетические изменения в фармакокинетике торасемида, применение его у пациентов может быть достаточно эффективным и безопасным, но необходимы дальнейшие наблюдения [26].

В настоящее время изучение фармакогенетических особенностей лекарственных средств, применяемых при ХСН продолжается. Однако многие вопросы остаются открытыми и требуют дальнейшего изучения. Поэтому, безусловно, необходимы дальнейшие наблюдения в более продолжительных исследованиях по оценке отдаленных результатов эффективности и безопасности лекарственных средств, связанных с генетическими особенностями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бойцов, С.А. Исследование I/D полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента и A/C полиморфизма гена рецепторов I типа ангиотензина II у больных с хронической сердечной недостаточностью различных функциональных классов, развившейся на фоне ИБС/ С.А. Бойцов, П.Ю.Кириченко, А.Е. Кузнецов и др. // Сердечная Недостаточность. – 2006. – Том 4, № 2 – С. 98-102.
2. Воробьев, П.В. Фармакогенетика далекая и близкая/ П.В. Воробьев // Вестник Московского научного общества терапевтов «Московский доктор». – 2007.- (№ 2 (43). – С. 3-5.
3. Голубев, Д. Фармакогенетика — новая наука (2002) // www.oss.ru.
4. Кукес, В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты/ В.Г. Кукес // М.: Реафарм, 2004, С. 113-120.
5. Леонова, М.В. Фармакотерапия артериальной гипертензии: особенности фармакогенетики торасемида. / М.В. Леонова // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2016. – N 1. - С. 4-8.
6. Марро, Э. Фармакогенетика: больше новых лекарств без побочных реакций // www.nizhpharm.ru/press/about/6666.htm.
7. Пузырев, В.П. Гены синтропий и сердечно-сосудистый континуум / В.П. Пузырев, О.А. Макеева, М.В. Голубенко // Вестник ВОГиС. – 2006. – Том 10, № 3. – С. 479-191.
8. Рудык, Ю.С. Фармакогенетика лекарственных средств у больных с ХСН / Ю.С. Рудык // Украинский терапевтический журнал. – 2010. – № 1- С. 49-56
9. Сидоренко, Б.А. Место сердечных гликозидов в лечении хронической сердечной недостаточности. / Б.А. Сидоренко, Д.В.Преображенский, И.А. Шарошина и др.издание: Кардиология. 2005. N 4.-С.85-91
10. Сычев, Д.А. Значение фармакогенетических исследований гликопротеина -Р для индивидуализации фармакотерапии дигоксином: новый подход к старой проблеме / Д.А. Сычев, И.В. Игнатъев, Д.А. Андреев и др. // Российский кардиологический журнал. – 2006. – № 4. (<http://medi.ru/doc>). Кардиология. – 2005. – № 4. – С. 36-44.
11. Сычев, Д.А. Клиническая фармакогенетика бетаадреноблокаторов: возможности повышения эффективности и безопасности терапии / Д.А. Сычев // Сердце. – 2005. – № 3-Том 5. – С. 162-164.
12. Bruck, H. The Arg389Gly beta1-adrenoceptor polymorphism and catecholamine effects on plasminogen activity/ H. Bruck, K. Leineweber, T.Temme et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2005-P.120-100
13. Hitzl, M. Trial Presented at the 8th Annual Scientific Meeting The C3435T mutation in the human MDR1 gene is associated with altered efflux of the P-glycoprotein substrate rhodamine 123 from CD56+ natural killer cells / M. Hitzl, S. Drescher, H. van der Kuip. et al. // Pharmacogenetics. – 2001. – Jun;11(4). – P. 293-8.
14. Hitzl, M. Role of β_1 - and β_2 -adrenoreceptor polymorphisms in heart failure: a case-control study / M. Hitzl, L.Colovo, U. Gelatti, M.Metra et al. // Eur. Heart J. — 2004 Sep. – Vol. 25(17). – P. 1534-1548.
15. Hoffmeyer, S. Functional polymorphisms of the human multi-drug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo / S. Hoffmeyer, O. Burk, O. von Richter. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2000 Mar. – Vol. 28; 97(7). – P. 3473-8.
16. John, A. Modulation of steady-state kinetics of digoxin by haplotypes of the P-glycoprotein MDR1 gene / A. John, K. Kopke, T.Gerloff, et al. // Clin. Pharmacol. Ther. – 2002 Nov. – Vol. 72(5). – P. 584-94.
17. Licinio, L. Pharmacogenetics. The Search for Individualized Therapies / L. Licinio, M.L. Wong (Eds.). Weinheim (Germany): WILEY-VCH Verlag GmbH, 2002.
18. Kerb, R. Implications of genetic polymorphisms in drug transporters for pharmacotherapy / R. Kerb// Cancer Letters. – 2006. – Vol. 234. – P. 4-33.
19. Kurata, Y. Role of human MDR1 gene polymorphism in bioavailability and interaction of digoxin, a substrate of P-glycoprotein / Y. Kurata, I. Ieiri., M. Kimura et al. // Clin. Pharmacol. Ther. – 2002 Aug. – Vol. 72(2). – P. 209-19.
20. Mirzaev, K.B. Multi-Ethnic Analysis of Cardiac Pharmacogenetic markers of cytochrome P450 and membrane transporters genes in Russian population / K.B.Mirzaev, D.S. Fedorinov, D.V. Ivahchenko, D.A.Sychev // Rational Pharmacotherapy in cardiology/-2019.- N 3. – P. 393-406.
21. Mottet, F. Pharmacogenomics of heart failure: a systematic review/ F. Mottet, O. Vardeny, S. de Denus//Pharmacogenomics. – 2016. – Vol.17, N 16.- P. 2016-2000
22. Nakamura, T. Effect of the mutation (C3435T) at exon 26 of the MDR1 gene on expression level of MDR1 messenger ribonucleic acid in duodenal enterocytes of healthy Japanese subjects / T.Nakamura, T.Sakaeda, M. Horinouchi et al. // Clin. Pharmacol. Ther. – 2002 (Apr). – Vol. 71(4). – P. 297-303.
22. Pacifi, G.M. Advances in Drug Metabolism in Man / G. M. Pacifi, G. N. Fracchia (Eds.). Brussels: ECSC-EC-EAEC, 1995.
23. Rathore, S.S. Sex-Based Differences in the Effect of Digoxin for the Treatment of Heart failure / S.S.Rathore Y. Wang, H.M. Krumholz // N. Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 347. – P. 1403-1411.
24. Siegmund, M. Association of the P-glycoprotein transporter MDR1(C3435T) polymorphism with the susceptibility to renal epithelial tumors / M. Siegmund, U. Brinkmann, E. Schaffeler et al. // J. Am. Soc. Nephrol. – 2002 Jul. – Vol. 13(7). – P. 1847-54.
25. Verstuyft, C. Digoxin pharmacokinetics and MDR1 genetic polymorphisms / C.Verstuyft, M. Schwab, E.Schaeffeler et al. // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 2003 Apr. – Vol. 58(12). – P. 809-12.
26. Vormfeld, S.V. CYP2CD polymorphisms and the interindividual variability in pharmacokinetics and pharmacodynamics of the loop diuretic drug torsemide. / S.V. Vormfeld S.V, S. Engelhardt, A. Zirk et al. //Clin. Pharmacol. Ther. - 2004. - 76: 557-66.
27. Zhang, Y.C. Antisense inhibition of beta(1)-adrenergic receptor mRNA in a single dose produces a profound and prolonged reduction in high blood pressure in spontaneously hypertensive rats / Y.C. Zhang, J.D. Bui, L. Shen, M.I. Phillips // Circulation. – 2000 Feb 15. – Vol. 101(6). – P. 682-8.

28. Terra S.G., Pauly D.F., Lee C.R., et al. beta-Adrenergic receptor polymorphisms and responses during titration of metoprolol controlled release/ extended release in heart failure // Clin. Pharmacol. Ther. – 2005. – Vol. 77. №3. – P.127-137.

SUMMARY

PHARMACOGENETIC ASPECTS OF TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE (REVIEW)

²Pavlova L., ^{1,2}Kukes V., ²Shikh E., ²Badridinova L., ²Tsvetkov D., ²Berechikidze I.

¹Federal state budgetary institution “Scientific center for examination of medical devices” of the Ministry of health of the Russian Federation; ²Sechenov First Moscow state medical UNIVERSITY of the Ministry of health of Russia

This article reviews data for pharmacogenetics findings for treatment for chronic heart insufficiency of heart failure. Also, it discusses connections of genetic polymorphism with a risk of developing heart failure and how it affects the choice of a treatments medicine. The article investigates genetically determined factors of the risk of developing glycoside toxicity. One of the causes is polymorphism of the MDR1 gene encoding glycoprotein P, a transporter, that is involved in the absorption of drugs in the intestines and excretion by the kidneys. Also, the genetic characteristics of ACE in patients with heart failure are discussed. The data is presented from the study of the role of genetic liver metabolism polymorphism regarding efficacy and safety of loop diuretic torasemide. Data for genetic polymorphism of the metabolism of the main beta blocker, used in chronic heart failure metoprololsuccinate is also discussed. Data for roll β_1 -AP polymorphism in the clinical use of β -AB in patients with heart failure. Further observations are needed from longer studies, that will evaluate long-term efficacy and safety outcomes for medicines related to genetic traits.

Keywords: chronic heart failure, single nucleotide polymorphisms of genes, personalized treatment, pharmacogenetics, pharmacogenomics.

РЕЗЮМЕ

ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ (ОБЗОР)

²Павлова Л.И., ^{1,2}Кукес В.Г., ²Ших Е.В., ²Бадридина Л.Ю., ²Цветков Д.Н., ²Беречикидзе И.А.

¹ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России; ²ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

В обзорной статье представлены данные о фармакогенетических особенностях лекарственных средств принимаемых при хронической сердечной недостаточности (ХСН). Обсуждаются вопросы связи генетического полиморфизма с риском развития ХСН, влияющие на выбор лекарственного препарата. В статье рассматриваются генетически детерминированные факторы риска развития гликозидной интоксикации. Именно таким фактором является полиморфизм гена

MDR1, кодирующего гликопротеин P, транспортера, принимающего участие во всасывание лекарственных средств в кишечнике и выведении почками. Также рассматриваются генетические особенности АПФ у больных ХСН. В статье представлены данные изучения роли генетического полиморфизма метаболизма в печени в отношении эффективности и безопасности петлевого диуретика торасемида. Представлены данные изучения генетического полиморфизма метаболизма основного бета-блокатора, применяемого при ХСН, метопролола сукцината. Рассматриваются данные о роли полиморфизма β_1 -АР в клиническом применении β -АБ у больных ХСН. Безусловно, необходимы дальнейшие наблюдения в более продолжительных исследованиях по оценке отдаленных результатов эффективности и безопасности лекарственных средств, связанных с генетическими особенностями.

რეზიუმე

გულის ქრონიკული უკმარისობის ავადმყოფების მკურნალობის ფარმაკოგენეტიკური ასპექტები (მიმოხილვა)

²ლ.პავლოვა, ^{1,2}ვ.კუკესი, ²ე.შიხი, ²ლ.ბადრიდინოვა, ²დ.ცვეტკოვი, ²ი.ბერეჩიკიძე

¹სამედიცინო პროდუქციის მდგომარეობის ექსპერტიზის სამეცნიერო ცენტრი, მოსკოვი; ²მოსკოვის ი.სეჩენოვის სახ. პირველი სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, რუსეთი

მიმოხილვაში გაანალიზებულია გულის ქრონიკული უკმარისობით (გქუ) ავადმყოფების სამკურნალოდ გამოყენებული პრაპარატების ფარმაკოგენეტიკური თვისებები, გენეტიკური პოლიმორფიზმის კავშირი გქუ-ს განვითარების რისკებთან და აღნიშნულის გავლენა პრეპარატის არჩევაზე. განხილულია გენეტიკურად დეტერმინირებული გლიკოზიდური ინტოქსიკაციის განვითარების რისკ-ფაქტორები. ყურადღება გამახვილებულია MDR1 გენის პოლიმორფიზმის მეშვეობით P გლიკოპროტეინის კოდირებაზე, რაც ხელს უწყობს ნაწლავების მიერ პრეპარატების შეწოვას და მათ გამოყოფას თირკმლების მეშვეობით. წარმოდგენილია საინტერესო მასალა ანგიოტენზინგარდამქმნეული ფერმენტის გენეტიკურ თავისებურებებზე გქუ-ით ავადმყოფებში. მოყვანილია მონაცემები ღვიძლში მეტაბოლიზმის გენეტიკური პოლიმორფიზმის როლის, შარდმდენი ტორასემიდის უსაფრთხოების და ეფექტურობის შესახებ, ასევე მონაცემები ძირითადი β -ბლოკატორების მეტაბოლიზმის გენეტიკური პოლიმორფიზმის ირგვლივ, რომელიც გამოიყენება გქუ-ს დროს. საინტერესო მონაცემებია β_1 -AP პოლიმორფიზმის როლის შესახებ β -AB კლინიკურ გამოყენებისას გქუ-ით ავადმყოფებში. ამგვარად, საკმაოდ დიდი სამეცნიერო მასალის ანალიზის და სინტეზის შედეგად გქუ-ით ავადმყოფების მკურნალობაში ფარმაკოგენეტიკური ასპექტების ირგვლივ, ავტორების მიერ გამოტანილია დასკვნა კვლევის გაგრძელების მიზანშეწონილობაზე გქუ-ით ავადმყოფებში სამკურნალოწამლო საშუალებების გამოყენების უსაფრთხოების, მკურნალობის შედეგების ეფექტურობის ამაღლების და გენეტიკური თავისებურებების შესწავლის უზრუნველსაყოფად.