

GEORGIAN MEDICAL NEWS

ISSN 1512-0112

№ 7-8 (304-305) Июль-Август 2020

ТБИЛИСИ - NEW YORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

GEORGIAN MEDICAL NEWS

No 7-8 (304-305) 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),
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 Гогешашвили,
Николай Гонгадзе, Лия Дваладзе, Манана Жвания, Тамар Зерекидзе, Ирина Квачадзе,
Нана Квирквелия, Зураб Кеванишвили, Гурам Кикнадзе, Димитрий Кордзаиа, 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), 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, Dimitri Kordzaia, Irina Kvachadze,

Nana Kvirvelia, 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.

WEBSITE

www.geomednews.org

Phone: +1 (917) 327-7732

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 საქურაღებოლ!

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, ანათალების 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:

Kosenkov A., Stoliarchuk E., Belykh E., Sokolov R., Mayorova E., Vinokurov I. RESULTS OF RESECTION METHODS OF TREATMENT IN PATIENTS WITH GIANT PYLORODUODENAL ULCERS COMPLICATED BY PERFORATION AND BLEEDING	7
Клименко М.В. ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ЦИТОКИНА TGF- β 1 В ВЫБОРЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ ПРИ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ	13
Грабский А.М. РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ В РАЗЛИЧНЫХ РЕГИОНАХ АРМЕНИИ	19
Sklyarova V., Kyshakevych I., Volosovsky P., Sklyarov P., Kupchak I.M. EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF CHRONIC ENDOMETRITIS IN REPRODUCTIVE AGE WOMEN WITH DISORDERS OF REPRODUCTIVE HEALTH.....	27
Центило В.Г., Удод А.А. ЭФФЕКТИВНОСТЬ УСОВЕРШЕНСТВОВАННОЙ СУПРАГИОИДНОЙ И СУПРАОМОГИОИДНОЙ ШЕЙНОЙ ДИССЕКЦИИ В ЛЕЧЕНИИ РЕГИОНАРНЫХ МЕТАСТАЗОВ РАКА ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ.....	32
Virstiuk N., Matkovska N. PARAMETERS OF FIBRINOLYTIC AND ANTIFIBRINOLYTIC ACTIVITY IN PATIENTS WITH ALCOHOLIC LIVER CIRRHOSIS ASSOCIATED WITH ADIPOSITY	37
Kravchun P., Kadykova O., Narizhnaya A., Tabachenko O., Shaparenko O. ASSOCIATION OF CIRCULATING ADIPONECTIN, RESISTIN, IRISIN, NESFATIN-1, APELIN-12 AND OBESTATIN LEVELS WITH HYPERTENSION AND OBESITY	43
Тарасенко О.М., Кондратюк В.Е., Таранчук В.В., Кармазина Е.М., Кармазин Я.М. ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСНОЙ УРАТСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ С ДОБАВЛЕНИЕМ СИНБИОТИКА НА ДИНАМИКУ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПОДАГРИЧЕСКИМ ПОЛИАРТРИТОМ.....	48
Sokolenko M., Sokolenko L., Honchar H., Sokolenko A., Andrushchak M. THE ADVANCEMENTS IN TREATMENT OF HIV-INFECTED PATIENTS WITH HERPETIC INFECTION	56
Gulatava N., Tabagari S., Tabagari N. ASPECTS OF NUTRITION IN PATIENTS WITH CONGESTIVE HEART FAILURE	62
Авагимян А.А., Манукян И.А., Навасардян Г.А., Челидзе К.Л., Рисованный С.И. АТЕРОГЕННОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ ДИСБИОЗА РОТОВОЙ ПОЛОСТИ (ОБЗОР)	69
Абрамов С.В., Кириченко А.Г., Корнацкий В.М., Огоренко В.В., Томах Н.В. ПСИХОЛОГИЧЕСКИЙ ПОРТРЕТ УЧАСТНИКА БОЕВЫХ ДЕЙСТВИЙ И СТРЕСС-АССОЦИИРОВАННЫЕ НАРУШЕНИЯ.....	74
Курмышев М.В., Стасевич Н.Ю., Златкина Н.Е., Романов А.С., Каргон Е.А., Зарецкая Э.Г. ИСТОРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ И АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР СОЗДАНИЯ «КЛИНИК ПАМЯТИ» В МИРОВОЙ ПРАКТИКЕ.....	80
Труба Я.П., Радченко М.П., Головенко А.С., Беридзе М.М., Лазоришинец В.В. РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ТРАНСПОЗИЦИИ МАГИСТРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ С ГИПОПЛАЗИЕЙ ДУГИ АОРТЫ.....	85
Herasymenko O., Klimanskyi R., Zharikov S., Herasymenko V. CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF ACUTE LYMPHADENITIS IN CHILDREN	91
Panko N., Tsiura O., Shevchenko N., Zimnytska T. LIVER LESION IN CHILDREN WITH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS WITH DIFFERENT DURATION OF METHOTREXATE TREATMENT	95

Усенова О.П., Моренко М.А., Ковзель Е.Ф., Шнайдер К.В., Влащенко К.Г. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ БОЛЕЗНИ ИММУННОЙ ДИСРЕГУЛЯЦИИ STAT3 GOF, АУТОИММУННОГО ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНОГО СИНДРОМА	100
Khoroshukha M., Ivashchenko S., Bosenko A., Biletska V., Kovalenchenko V. GENDER-ASSOCIATED EFFECTS OF SEROLOGICAL MARKERS OF BLOOD GROUPS ON THE DEVELOPMENT OF ATTENTION FUNCTION OF YOUNG ADOLESCENT ATHLETES	103
Макалкина Л.Г., Ихамбаева А.Н., Ахмадьяр Н.С., Калиева Ш.С., Кузиков А.М. АНАЛИЗ ПОТРЕБЛЕНИЯ СИСТЕМНЫХ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ДЕТСКИХ СТАЦИОНАРАХ ЗА 2015-2017 ГГ. В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН.....	111
Безарашвили С.И. ИЗУЧЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ СВИНЦА В ОРГАНИЗМЕ ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В Г. ТБИЛИСИ.....	117
Yaremenko L., Grabovoi A., Cherkasov V., Lakhtadyr T., Shepelev E. REACTIONS OF ASTROCYTES AND MICROGLIA OF THE SENSORIMOTOR CORTEX AT LIGATION OF THE CAROTID ARTERY, SENSITIZATION OF THE BRAIN ANTIGEN AND THEIR COMBINATION.....	122
Pugovkin A., Erkudov V., Sergeev I., Khananashvili Y. THE PHYSIOLOGICAL BASIS FOR ASSESSMENT OF HAEMODYNAMIC PARAMETERS BY MEANS OF ARTERIAL PRESSURE PULSE WAVEFORM ANALYSIS IN PERIPHERAL ARTERIES	127
Seliukova N., Boyko M., Kustova S., Misiura K., Kamyshan A. PUBERTY GENESIS OF FEMALES-OFFSPRING RATS BORN TO MOTHERS WITH FETOPLENTAL INSUFFICIENCY	135
Васецкая О.П., Зубко Е.С., Проданчук Н.Г., Кравчук А.П., Жминько П.Г. ВЛИЯНИЕ N-ОКСИД-2,6-ДИМЕТИЛПИРИДИНА НА ВЫРАЖЕННОСТЬ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ, ИНДУЦИРОВАННЫХ ЦИКЛОФОСФАМИДОМ В КЛЕТКАХ КОСТНОГО МОЗГА МЫШЕЙ.....	141
Чануквадзе И.М., Кикалишвили Л.А., Джандиери К.Д., Отарашвили Р.Т., Джандиери Л.А. АДАПТАЦИЯ ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ ПОРТАЛЬНОГО КОМПЛЕКСА ПРИ МЕХАНИЧЕСКОМ ХОЛЕСТАЗЕ (ОБЗОР).....	148
Kodanovi L., Jokhadze M., Metreveli M., Berashvili D., Bakuridze A. INTRODUCTION OF AROMATIC PLANTS IN THE BATUMI BOTANICAL GARDEN AND THEIR RESEARCH FOR THE CONTENT OF BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS	153
Chomakhashvili N., Chomakhashvili Z., Zosidze N., Franchuki K. ERGONOMIC PRINCIPLES IN MEDICINE AND DENTISTRY (REVIEW).....	158
Бараташвили З.З., Казахашвили Н.А., Герзмава О.Х. ПРОБЛЕМЫ МОНИТОРИНГА КАЧЕСТВА РАБОТЫ СТАЦИОНАРОВ ГРУЗИИ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID 19 (ОБЗОР).....	163
Слипченко С.А., Шишка А.Р., Булеца С.Б., Шишка Н.В., Слипченко А. С. ПРАВОВОЙ РЕЖИМ ДОНОРСКИХ ОРГАНОВ В МЕЖДУНАРОДНОМ ЧАСТНОМ ПРАВЕ	169
Deshko L., Kostenko Y., Koval I., Mikhailina T., Oliinyk O. THE RIGHT TO HEALTH: UKRAINE'S INTERNATIONAL OBLIGATIONS AND FINANCIAL ACTIVITY OF PUBLIC AUTHORITIES IN THE CONTEXT OF REFORMING THE NATIONAL HEALTHCARE SYSTEM.....	177
Kuntii A., Blahuta R., Stetsyk B., Sichkovska I., Harasym P. USE OF SPECIAL MEDICAL KNOWLEDGE BY A PRACTITIONER DURING INTERACTION WITH INVESTIGATOR IN THE INVESTIGATION OF ILLEGAL MEDICAL ACTIVITY	182
Южно А.А., Емельянов В.П., Павликовский В.И., Калашник Е.Н., Сиваш Е.М. РЕАЛИЗАЦИЯ ПРАВА НА ОХРАНУ ЗДОРОВЬЯ ПО МАТЕРИАЛАМ ПРАКТИКИ ЕВРОПЕЙСКОГО СУДА ПО ПРАВАМ ЧЕЛОВЕКА.....	189
Муляр Г.В., Солоненко О.Н., Покальчук М.Ю., Плетнёва А.Е., Домброван Н.В. ПРАВОВОЕ ОБОСНОВАНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ РЕАЛИЗАЦИИ ПРОГРАММЫ ГОСУДАРСТВЕННЫХ ГАРАНТИЙ МЕДИЦИНСКОГО ОБСЛУЖИВАНИЯ НАСЕЛЕНИЯ В УКРАИНЕ	195

ჯგუფის დედების ნაყარი ვირთაგვების საკვერცხეების ჰისტოლოგიური სტრუქტურის შესწავლისას პუბერტატულ პერიოდში აღინიშნა ყველა ფოლიკულის ხვედრითი სიმჭიდროვის შემცირება, ფოლიკულების ტიპებს შორის თანაფარდობის დარღვევა – სჭარბობდა აღრეული მეორადი ფოლიკულები, აღინიშნებოდა ფოლიკულოგენეზის რეზერვის შემცირება, ფოლი-

კულების ატრეზიის დონის ზრდა. ფარმოკომპოზიციის გამოყენება ორი ასაკობრივი ჯგუფის დედებში მაკრობის მიმდინარეობისას ფეტოპლაცენტური უკმარისობის ფონზე განსაზღვრავს მდებარეობით სქესის შთამომავლობის რეპროდუქციული ფუნქციის მეტად ნორმალიზებას, პრეპარატ დიპირიდამოლის გამოყენებასთან შედარებით.

ВЛИЯНИЕ N-ОКСИД-2,6-ДИМЕТИЛПИРИДИНА НА ВЫРАЖЕННОСТЬ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ, ИНДУЦИРОВАННЫХ ЦИКЛОФОСФАМИДОМ В КЛЕТКАХ КОСТНОГО МОЗГА МЫШЕЙ

Васецкая О.П., Зубко Е.С., Проданчук Н.Г., Кравчук А.П., Жминько П.Г.

ГП «Научный центр превентивной токсикологии, пищевой и химической безопасности им. акад. Л.И. Медведя» Министерства здравоохранения Украины

Известно, что одним из неблагоприятных эффектов ксенобиотиков, в том числе некоторых пестицидов и регуляторов роста растений (РРР), на организм человека и объекты окружающей среды является их генотоксическое действие. В исследованиях Василос А.Ф., Куринного Г.И., Пилинской М.А. [3,8] показано, что некоторые пестициды оказывают преимущественно слабое мутагенное действие на организм теплокровных, что подтверждается рядом других исследований [10,17,26]. Из 400 изученных пестицидов у 65% выявлена мутагенная активность на каком-либо тест-объекте. Такие фунгициды как цирам, цинеб, ТМТД (тетраметилтиурамдисульфид) достоверно повышают частоту абберрации хромосом лимфоцитов у рабочих занятых их производством или применением. Цитогенетические нарушения обнаружены и у лиц, имевших контакт с беномилом, полихлоркамфеном, котораном, а также рядом фосфорорганических инсектицидов [1]. Для некоторых пестицидов, например азинфосметила, проявление мутагенной активности характерно только после ферментативной активации. Это свидетельствует о том, что в процессе метаболизма образуются более опасные вещества, чем исходная молекула. Поэтому в результате метаболизма пестицидов в сельскохозяйственных растениях, образующиеся опасные соединения могут попасть в организм человека с пищей, что повышает риск интоксикаций и возникновения неблагоприятных эффектов [22].

Показано, что при воздействии на культурные и дикорастущие растения и другие нецелевые объекты окружающей среды, пестициды и поллютанты, например, тяжелые металлы, вносят определенный вклад в мутационный процесс, что способствует изменению видов и сортов растений. Так, гербициды на основе 2,4-Д кислоты у некоторых видов растений вызывают изменения ветвистости колоса, голозерности, а фосфорорганические инсектициды - онтогенетическую изменчивость растений. При действии хлорофоса на пшеницу выявлены полустерильные, рыхлые и стерильные формы, что в дальнейшем может изменить сортовую типичность. При обработке семян пшеницы фунгицидом ТМТД в поколениях M_2 и M_3 у растений выявлены достоверные мутации по целому ряду признаков [7]. Триазиновые гербициды пропазин, атразин и симазин в клетках корневой зародышевой меристе-

мы ячменя вызывали структурные перестройки хромосом всех типов [2].

Генотоксическое действие при изолированном поступлении в организм химических веществ, механизмы нарушений структуры и функционирования генетического аппарата достаточно хорошо изучены. Показано, что химические мутагены, в зависимости от их структуры, могут влиять на синтез ДНК, белков-регуляторов, оказывать прямое повреждающее действие на структуру ДНК или взаимодействовать с мембранами клеток и опосредованно индуцировать мутации [12,21]. При совместном поступлении в организм человека, животных и растений некоторых пестицидов может наблюдаться потенцирование генотоксических эффектов отдельных веществ [11,23], что ведет к тяжелым последствиям для здоровья человека и изменчивости окружающей среды.

Особое значение для прогнозирования и оценки риска отдаленных эффектов (канцерогенное и тератогенное действие, эмбрио- и репродуктивная токсичность) приобретают исследования генотоксичности средств защиты растений и других поллютантов, персистирующих в окружающей среде при их совместном поступлении в организм. Значимым аспектом данной проблемы является поиск химических и биологических веществ способных, при совместном поступлении с пестицидами в организм человека или при воздействии на растения, снижать генотоксические эффекты ксенобиотиков, что позволит предупредить нежелательные эффекты на здоровье человека и окружающую среду.

Одними из перспективных соединений для этих целей могут быть производные пиридина и N-оксид пиридина, поскольку гетероциклическая система пиридина является основой для многих фармакологических препаратов с широким спектром действия. Из ряда публикаций известно, что среди производных пиридина и N-оксид пиридина некоторые вещества обладают антиоксидантными, мембрано- и генопротекторными свойствами. Так, показано, что алкил- и арилзамещенные 3-оксипиридина и их 2- и 6-алкокси (окси) производные обладают выраженной антиоксидантной активностью и мембранопротекторным действием [5], 5-(4)-п-метилфенилтиазол-2)-ил)-6-имино-

4-спироциклогексан-3-циано-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-тиол проявил антиоксидантные свойства, сравнимые с α -токоферолом [9]. Для целого ряда производных дигидропиридина [4] и гиперразветвленных полимеров (фосфорсодержащие гетероциклические соединения, имеющие в своей структуре пиридиновое кольцо) [6] на бактериальных тест-системах установлена антимуtagenная активность, для N-оксид пиридина показано цито- и генопротекторное действие [15].

В Институте биоорганической химии и нефтехимии НАН Украины создан высокоэффективный PPP - Ивин (N-оксид-2,6-диметилпиридина), который является аналогом природных фитогормонов. Он способствует интенсификации роста, повышению устойчивости к неблагоприятным воздействиям окружающей среды, снижению инфекционных и паразитарных заболеваний растений, уменьшению содержания в плодах нитратов и тяжелых металлов [28,34]. Ивин, как PPP, имеет государственную регистрацию в Украине и широко используется для повышения урожайности многих овощных и технических культур. В системе защиты растений Ивин применяется как отдельно, так и совместно с пестицидами различных химических групп. В исследованиях на лабораторных животных установлено, что Ивин обладает мембраностабилизирующим действием, снижает процессы перекисного окисления липидов, незначительно повышает уровень РНК и ДНК, интенсифицирует белок-синтетические процессы в тканях печени [28].

Поскольку Ивин, в большинстве случаев, применяется совместно с пестицидами, в том числе и обладающими мутагенными эффектами, то не исключено, что при их комбинированном воздействии на организм может наблюдаться модификация генотоксических эффектов пестицидов и, в случае выявления усиления мутагенных эффектов, требуется разработка дополнительных профилактических мер при их совместном использовании в сельском хозяйстве. Учитывая широкое применение в сельском хозяйстве и высокую биологическую активность Ивина, актуальным является исследование его влияния на цитогенетические показатели при совместном воздействии с мутагенами на организм теплокровных животных.

Цель исследования - изучить способность N-оксид-2,6-диметилпиридина модифицировать цитогенетические эффекты в клетках костного мозга мышей, вызванные алкилирующим противоопухолевым цитостатиком – Циклофосфамидом.

Материал и методы. В ходе исследования использован Ивин, 99,5%, синтезированный в Институте биоорганической химии и нефтехимии НАН Украины. Ивин по химической структуре относится к производным N-оксид пиридина. Химическое название Ивина - N-оксид-2,6-диметилпиридин (CAS № 1073-23-0).

Для индукции повреждений структуры хромосом использован известный цитостатик Циклофосфамид (моногидрат) (CAS № 50-18-0, ПАО «Киевмедпрепарат», Украина) широко используемый в цитогенетических исследованиях [20,35] как в качестве положительного контроля для подтверждения воспроизводимости метода, так и для оценки возможного модифицирующего генотоксического действия Ивина при совместном его воздействии с Циклофосфамидом.

Одним из доказательных показателей мутационного процесса на клеточном уровне является выявление хромосомных aberrаций, повышенный уровень которых рассматривается как хромосомная нестабильность, которая в

дальнейшем может вызвать развитие злокачественных новообразований. С целью исследования влияния Ивина на геном соматических клеток млекопитающих как при изолированном, так и при совместном действии с циклофосфамидом, использовали метод метафазного анализа aberrаций хромосом в клетках костного мозга мышей. Метод изучения хромосом на стадии метафазы является наиболее информативным, поскольку позволяет исследовать широкий спектр структурных повреждений хромосом.

Цитогенетическая активность исследуемых веществ изучена в соответствии с рекомендациями OECD 475 (OECD Guideline for Testing of Chemicals “Mammalian Bone Marrow Chromosome Aberration Test”) [33] на молодых половозрелых мышцах *Mus Musculus* 1 CD-1 albino (самцах) и принципами GLP (Сертификат соответствия требованиям GLP “Statement of GLP compliance No. G-042” issued by SNAS 09.03.2015 г.). В основе теста на индукцию aberrаций хромосомом лежит регистрация структурных нарушений хромосомом в клетках костного мозга.

Известно, что исследования на млекопитающих являются наиболее информативными, поскольку они учитывают особенности адсорбции, а также транспортировки в организме химических мутагенов и их метаболитов. Некоторые вещества, не являясь прямыми мутагенами, могут превращаться в мутагены в ходе метаболизма, поэтому метод *in vivo* позволяет адекватно оценить мутагенность вещества по отношению к целому организму, что существенно влияет на выход индуцированных мутаций, позволяет более обоснованно подходить к оценке мутагенной активности исследуемых соединений и предвидеть последствия для человека, которые являются конечной целью для этих экспериментов.

В эксперименте использованы мыши (самцы), которые имеют высокую пролиферативную активность тканей и низкое содержание жира в костном мозге, что способствует получению высококачественных препаратов. Мыши массой тела 18-20 г, получены из SPF питомника мелких лабораторных животных Государственного предприятия «Научный центр превентивной токсикологии, пищевой и химической безопасности им. акад. Л.И. Медведя Министерства здравоохранения Украины» с сертификатом качества здоровья животных. Акклиматизация животных в условиях вивария осуществлялась в течение 5 суток после получения. В подопытные и контрольные группы входило по 5 животных.

На протяжении всего эксперимента мыши содержались в SPF виварии при температуре 22°C ($\pm 2^\circ\text{C}$), влажности воздуха - 46-48%. Животные получали сбалансированный гранулированный комбикорм производства Альтрамин (Германия) и воду (обеззараженную, очищенную, УФ-стерилизованную, деионизированную) *ad libitum*. Исследования проведены в соответствии с принципами биоэтики и требований гуманного отношения к животным (Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и других научных целей, 1986).

Эксперимент по изучению цитогенетического эффекта Ивина проводили в 2 вариантах: 1) мышам при помощи атравматического зонда перорально вводили Ивин в виде водного раствора в следующих дозах: 710, 71, 7.1, 0.7 и 0.07 мг/кг массы тела, что соответствует 1/2, 1/20, 1/200, 1/2000 и 1/20000 от ЛД₅₀; 2) Ивин вводили перорально в тех же дозах сразу после внутрибрюшинного введения Циклофосфамида

в дозе 40 мг/кг, способной вызывать повреждение хромосом. Интактным животным (группа отрицательного контроля) перорально вводили очищенную, УФ-стерилизованную, деионизированную воду. Группе положительного контроля вводили внутривенно водный раствор Циклофосфамида в дозе 40 мг/кг массы тела.

Животных умерщвляли при помощи цервикальной дислокации спустя 24 часа после введения исследуемых веществ. За два часа до забора костного мозга животным внутривенно вводили раствор колхицина (Sigma-Aldrich, США) в дозе 4 мг/кг массы тела для остановки деления клеток на стадии метафазы митоза. Выделение костного мозга и приготовление препаратов для цитогенетического анализа проводили в соответствии с рекомендациями OECD [33].

Анализ хромосомных aberrаций проводили на зашифрованных препаратах. Отбор метафаз, пригодных к анализу, проводили при 10-кратном увеличении, а при исследовании отдельных метафазных пластинок использовали 100-кратное увеличение микроскопа (иммерсионный объектив). Анализировали метафазы, которые содержали хромосомы в количестве 40 ± 2 , четко различимые и с умеренной спирализацией. Допускали не более 3 наложений хромосом в одной метафазе. Анализировали по 100 метафаз в каждой пластинке (всего 500 метафаз в каждой дозе). При анализе препаратов руководствовались общими принципами по установлению нарушений структуры хромосом, учитывая разрывы, aberrации хромосом, мультиабберрантные и полиплоидные клетки [33].

Статистическую обработку данных проводили стандартными методами с использованием t-критерия Стьюдента. Проводили расчет средней арифметической (M), ошибки репрезентативности (m), t-критерия Стьюдента и достоверной разницы полученных результатов (P).

Результаты и обсуждение. При изолированном и совместном действии Ивина и Циклофосфамида при всех исследуемых дозах гибели животных и клинических симптомов интоксикации не наблюдалось. Поведение подопытных мышей не отличалось от контрольных животных.

Результаты исследований цитогенетических показателей приведены в таблице. Из таблицы следует, что в группе отрицательного контроля средняя частота метафаз с aberrациями хромосом составила 0,2%, что не превышает спонтанного уровня частоты метафаз с aberrациями у интактных животных данной разводки.

У мышей, получивших Циклофосфамид в дозе 40 мг/кг (группа положительного контроля), средняя частота метафаз с aberrациями хромосом в клетках костного мозга мышей составила 14,0% ($P \leq 0,001$), что значительно (в 70 раз) превышает уровень спонтанной частоты aberrаций хромосом у интактных животных. Среди поврежденных хромосом преобладали aberrации хроматидного типа с одиночными фрагментами (91,4%), кроме того выявлены мультиабберрантные (8,6%) и полиплоидные клетки. Выявленные эффекты свидетельствуют об адекватности использования данной тест-системы для оценки мутагенных свойств химических агентов.

При изолированном воздействии Ивина на организм мы-

Таблица. Частота метафаз с aberrациями хромосом и спектр aberrаций хромосом в клетках костного мозга мышей при изолированном и совместном однократном пероральном действии Ивина и Циклофосфамида

Варианты эксперимента	Доза, мг/кг	Кол-во проанализированных клеток	Аберрации хроматидного типа		Аберрации хромосомного типа	Мультиабберрантные клетки	Общее количество метафаз с aberrациями хромосом	Полиплоиды	Частота метафаз с aberrациями хромосом ($M \pm m$), %	Достоверность, td^1
			одиночные фрагменты	обмены						
Отрицательный контроль (очищенная, УФ-стерилизованная, деионизированная вода)	0	500	1	0	0	0	1	0	$0,20 \pm 0,19$	-
Циклофосфамид (положительный контроль)	40	500	64	0	0	6	70	24	$14,00 \pm 1,55$	8,82 ²
Ивин	710	500	4	0	0	0	4	0	$0,80 \pm 0,40$	1,35
	71	500	3	0	0	0	3	0	$0,60 \pm 0,35$	1,00
	7.1	500	2	0	0	0	2	0	$0,40 \pm 0,28$	0,58
	0.7	500	1	0	0	0	1	0	$0,20 \pm 0,19$	0
	0.07	500	1	0	0	0	1	0	$0,20 \pm 0,19$	0
Циклофосфамид + Ивин	40+710	500	49	0	0	21	70	4	$14,00 \pm 1,55$	8,82 ²
	40+71	500	18	1	0	20	39	3	$7,80 \pm 1,20$	6,25 ²
	40+7.1	500	22	1	0	8	31	1	$6,20 \pm 1,08$	5,46 ²
	40+0.7	500	18	0	0	7	26	1	$5,00 \pm 0,97$	4,82 ²
	40+0.07	500	14	0	0	5	19	1	$3,80 \pm 0,86$	4,08 ²

примечание: ¹td – критерий достоверности Стьюдента; ² – $P \leq 0,001$

шей в дозе 710 мг/кг массы тела средняя частота метафаз с абберациями хромосом составила 0,8%; в дозах 71 и 7.1 мг/кг массы тела – 0,6% и 0,4%, соответственно. В дозах 0.7 и 0.07 мг/кг массы тела средняя частота метафаз с абберациями в обеих группах животных находилась на уровне отрицательного контроля. Во всех изученных дозах Ивина выявленные абберации хромосом в клетках костного мозга мышей, как и в отрицательном контроле, были хроматидного типа в виде одиночных фрагментов. Других типов аббераций хромосом, мультиабберантных и полиплоидных клеток ни в одной изученной дозе не выявлено.

Полученные данные свидетельствуют о том, что Ивин в изученных дозах: (от 710 до 0.07 мг/кг массы тела) не индуцировал статистически достоверной частоты метафаз с абберациями хромосом. Характер повреждений хромосом соответствовал отрицательному контролю.

При совместном воздействии Ивина в дозе 710 мг/кг массы тела ($1/2$ от LD_{50}) и Циклофосфамида средняя частота метафаз с абберациями хромосом в клетках костного мозга мышей соответствовала показателям положительного контроля (14,0%). Несмотря на то, что частота метафаз с абберациями хромосом не отличалась от изолированного действия Циклофосфамида, частота аббераций хроматидного типа с одиночными фрагментами снижалась на 23,4%, однако увеличивалось количество мультиабберантных клеток в 3,5 раза, количество полиплоидных клеток уменьшалось на 83,3%.

В группе животных, получавших Ивин в дозе 71 мг/кг массы тела и Циклофосфамид средняя частота метафаз с абберациями хромосом составила 7,8%, что в 1,8 раз ниже, чем в положительном контроле. Количество аббераций хроматидного типа с одиночными фрагментами снижалось на 71,9%, обнаружена 1 метафаза с обментами, количество полиплоидных клеток уменьшалось на 87,5%, количество мультиабберантных клеток увеличилось в 3,3 раза.

При совместном действии Ивина в дозе 7.1 мг/кг массы тела и Циклофосфамида средняя частота метафаз с абберациями хромосом составила 6,2%, что в 2,3 раза ниже, чем в положительном контроле. Количество аббераций хромосом хроматидного типа с одиночными фрагментами снижалось на 65,6%, обнаружена 1 метафаза с обментами, количество мультиабберантных клеток было увеличено на 33,3%, полиплоидных клеток уменьшено на 95,8%.

Совместное воздействие Ивина в дозе 0.7 мг/кг массы тела и Циклофосфамида способствовало снижению средней частоты метафаз с абберациями хромосом до 5,0%, что в 2,8 раз ниже, чем в положительном контроле. По отношению к положительному контролю количество аббераций хроматидного типа с одиночными фрагментами снижалось на 71,9%, мультиабберантных клеток повышалось на 16,7%, полиплоидных клеток снижалось на 95,8%.

В группе животных, получавших Ивин в дозе 0.07 мг/кг массы тела и Циклофосфамид, средняя частота метафаз с абберациями хромосом составила 3,8%, что в 3,7 раза ниже, чем в положительном контроле. По отношению к положительному контролю количество аббераций хромосом хроматидного типа с одиночными фрагментами снижалось на 78,1%, мультиабберантных клеток - на 16,7%, полиплоидных клеток - на 95,8%.

Согласно представленным данным, с уменьшением дозы Ивина снижается выраженность цитогенетических эффектов (частота метафаз с абберациями хромосом, количество аббераций хромосом хроматидного типа и полиплоидов) в

клетках костного мозга мышей, индуцированных Циклофосфамидом. Наиболее выраженный антимуутагенный эффект Ивина наблюдался в 3 низких изученных дозах. Отмечалось повышение количества мультиабберантных клеток с наибольшим эффектом в 2 более высоких (субтоксических) дозах Ивина. Во всех изученных дозовых группах в спектре аббераций хромосом превалировали абберации хроматидного типа с одиночными фрагментами.

Известно, что полиплоидия является геномной мутацией и часто обнаруживается в опухолевых клеточных популяциях. Она может быть как следствием отклонения от нормального хода митоза (нарушения митоза), так и следствием межклеточного слияния [24]. Значительное снижение полиплоидных клеток при совместном воздействии Ивина и Циклофосфамида на всех уровнях изученных доз может свидетельствовать о том, что Ивин способствует нормализации процессов митоза и снижению мутагенного эффекта Циклофосфамида.

Показано, что мультиабберантные клетки обнаруживаются при действии радиации и многих химических мутагенов, а также злокачественных образованиях. Механизм формирования мультиабберантных клеток до конца не выяснен и широко дискутируется в научной литературе. Предполагают, что «индукция мультиабберантных повреждений в диапазоне высоких доз затрагивает прежде всего, клетки которые уже несут генетический груз» [25]. Одним из механизмов формирования мультиабберантных клеток может быть нарушение процессов апоптоза [31], а также нарушение репарации и репликации ДНК [16,24,27]. Ивин при изолированном воздействии не вызывает мультиабберантных повреждений на всех уровнях доз. Однако, выявленное повышение количества мультиабберантных клеток при воздействии Ивина в высоких дозах (710 и 71 мг/кг массы тела, соответствующих $1/2$ и $1/20$ LD_{50}) совместно с Циклофосфамидом, можно объяснить дополнительной химической нагрузкой, вследствие чего снижаются процессы репарации и репликации ДНК. Подтверждением является тот факт, что Ивин на уровне низких (нетоксичных) доз снижает количество мультиабберантных клеток, вызванных Циклофосфамидом.

Таким образом, полученные данные цитогенетического анализа свидетельствуют о том, что Ивин при совместном воздействии с индуктором аббераций хромосом Циклофосфамидом на организм мышей способствует значительному снижению частоты повреждения хромосом клеток костного мозга, вызванных Циклофосфамидом. Выраженность указанного эффекта имеет дозовую зависимость: со снижением дозы Ивина цитогенетические эффекты Циклофосфамида снижаются в большей степени, чем при действии высоких доз Ивина.

Механизм антимуутагенного действия Ивина не изучен. Поскольку Циклофосфамид вызывает гепатотоксическое действие, повышение перекисного окисления липидов, значительное снижение активности ферментов антирадикальной защиты (каталаза и супероксиддисмутазы), что является одной из причин его генотоксического действия [30,32], следует предположить, что генопротекторное действие Ивина связано со стабилизацией мембран и его антиоксидантным свойством. Учитывая, что Циклофосфамид является индуктором цитохромов P-450 (CYP2B1, CYP2B2) и способствует его быстрому метаболизму с образованием реактивных метаболитов, в частности, акро-

леина и фосфорамид [13,19,29], а Ивин является ингибитором цитохрома P-450 и ферментов I фазы метаболизма [28], не исключено, что при совместном поступлении в организм Ивин замедляет процессы метаболизма Циклофосамида и способствует снижению его повреждающего действия на структуру ДНК. Усиление защитного эффекта на уровне низких доз Ивина можно объяснить также физико-химическим состоянием молекулы Ивина. По данным [18], Ивин в растворах может находиться в гидратированном и дегидратированном состояниях. При высоких концентрациях с мембраной взаимодействуют гидратированные молекулы Ивина. В результате модификации липидов мембран наблюдается их дестабилизация (нарушение целостности липидного матрикса), что ведет к изменению клеточной сигнальной трансдукции, снижению белоксинтетических процессов и функции репаративных систем, а также усилению токсического эффекта, что может обуславливать повышение количества мультиаберрантных клеток при совместном влиянии Циклофосамида и Ивина на высоком уровне доз. При низких концентрациях с мембранами взаимодействует дегидратированный Ивин. В результате модификации мембран происходит их стабилизация (уплотнение липидов), при этом наблюдается изменение клеточной сигнальной трансдукции, повышение белоксинтетических процессов и функции репаративных систем, что ведет к снижению токсического эффекта и к адаптации.

Так как Циклофосамид, являясь алкилирующим агентом, вызывает повреждение структуры ДНК (ковалентное связывание с ДНК, поперечное связывание молекул ДНК-белок, разрывы нитей ДНК, нарушение стабильности ДНК и ее вязкости) и способен изменять транскрипцию и экспрессию генов [14,19], а Ивин на низком уровне доз активирует синтез белков, ДНК и РНК [28], не исключено, что в антимутагенном механизме Ивина отмечается его конкурентное воздействие на ключевые элементы, обеспечивающие стабильность генома.

Выводы. 1. Ивин (N-оксид-2,6-диметилпиридин) при однократном пероральном воздействии на организм в дозах от 0.07 до 710 мг/кг массы тела в тесте на индукцию аббераций хромосом в клетках костного мозга мышей не проявил мутагенной активности. Частота метафаз с абберациями хромосом достоверно не отличалась от спонтанного уровня у интактных животных.

2. При совместном воздействии с Циклофосамидом Ивин не индуцировал частоту метафаз с абберациями хромосом в дозе 710 мг/кг массы тела и снижал частоту метафаз с абберациями хромосом в дозе 71 мг/кг массы тела в 1,8 раз по отношению к положительному контролю. В обоих указанных дозовых группах Ивин снижал количество аббераций хромосом хроматидного типа и полиплоидных клеток, однако повышал количество мультиаберрантных клеток, что, по всей вероятности, связано с дополнительной химической нагрузкой и физико-химическим состоянием молекулы Ивина.

3. При совместном воздействии с Циклофосамидом Ивин на уровне низких доз (7,1, 0,7 и 0,07 мг/кг массы тела) значительно снижал частоту метафаз с абберациями хромосом (на 55,7%, 62,9% и 72,9%, соответственно), количество аббераций хромосом хроматидного типа, полиплоидных и мультиаберрантных клеток, что, очевидно, связано с генопротекторным действием ивина, в результате стабилизации мембран и его антиоксидантного действия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абишев С.К., Глазер В.М. Мутагенез с основами генотоксикологии: учебное пособие. М., СПб.: Нестор-История; 2015.
2. Бозшатаева Г.Т., Оспанова Г.С., Турабаева Г.К., Кадрбаева А.Г., Турабаева Л.К. Изучение мутагенного действия триазиновых гербицидов цитогенетическими тестами на семенах ячменя. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований; 2014; 3:47-49.
3. Василос А.Ф. Цитотоксические и цитогенетические свойства пестицидов. Кишинев: Наука; 1980.
4. Даливеля О.В., Савина Н.В., Кужир Т.Д., Бурачевская И., Воеводская М. Жизнеспособность и пролиферация клеток млекопитающих под влиянием антимутагена дигидропиридинового ряда. Молекулярная и прикладная генетика. 2008; 7:49-54.
5. Дюмаев К.М., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦНС. М.; 1995:272.
6. Захаров И.С., Алкин Н. А., Пономарев В. Я., Низамов И. С., Маргулис А. Б. Фосфорсодержащие гетероциклические соединения: биологические эффекты. Вестник технологического университета. 2015; 18(13):198-201.
7. Ибрагимова Э.Э., Баличиева Д. В., Алиев Э. Р. Экологическая и фитотоксическая оценка загрязнения сельскохозяйственных почв Крыма пестицидами и солями тяжелых металлов. Экология та ноосферология. 2006; Т.17(1–2):113-121.
8. Куринный А.И., Пилинская М.А. Исследование пестицидов как мутагенов внешней среды. Киев: Наук. Думка; 1976.
9. Петруша Ю.Ю., Омеляничук Л.О., Бражко О.А. Біологічна активність S-похідних піридин-2(4)-іл-тіолів (огляд літератури). Вісник Запорізького національного університету. 2008; 2:156-163.
10. Туманов В.В. Діазинон. Основні аспекти біологічної дії, токсикологічні властивості та патоморфологія отруєнь. Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького. 2017; 19(77):131-136. DOI: <https://doi.org/10.15421/nvlvet7729>
11. Abhishek A, Ansari NG, Shankhwar SN, Jain A, Singh V. In vitro toxicity evaluation of low doses of pesticides in individual and mixed condition on human keratinocyte cell line. Bioinformatics. 2014;10(12):716-720. doi: 10.6026/97320630010716
12. Aiassa, D. Genotoxic Risk in Human Populations Exposed to Pesticides, in: Marcelo L. Larramendy and Sonia Soloneski, editors. Genotoxicity: A Predictable Risk to Our Actual World. IntechOpen. 2018. p. 95-112. DOI: 10.5772/intechopen.77968
13. Afsharian P, Terelius Y, Hassan Z, Nilsson C, Lundgren S, Hassan M. The effect of repeated administration of cyclophosphamide on cytochrome P450 2B in rats. Clinical Cancer Research. 2007; 13(14):4218-4224. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-0320
14. Aguilar-Mahecha A, Hales BF, Robaire B. Effects of Acute and Chronic Cyclophosphamide Treatment on Meiotic Progression and the Induction of DNA Double-Strand Breaks in Rat Spermatocytes. Biology of Reproduction. 2005;72(6):1297-1304. DOI: <https://doi.org/10.1095/biolreprod.104.038620>
15. Anuszevska EL, Kozirowska JH. Role of pyridine N-oxide in the cytotoxicity and genotoxicity of chloropyridines. Toxicology in vitro. 1995; 9(2):91-94.
16. Boltina, I.V., Gridina, N.Ya. Cytogenetic peculiarities of peripheral blood lymphocytes at cerebral glial tumor of different malignancy. Ukrainian Neurosurgical Journal. 2006; 2: 18-22.
17. Botha C, Coetser H, Labuschagne L. Confirmed organophosphorus and carbamate pesticide poisonings in South African wildlife (2009-2014). Journal of the South African Veteri-

- nary Association. 2015; 86 (1) : 1329–1335. DOI: <https://doi.org/10.4102/jsava.v86i1.1329>
18. Bychko AV, Artemenko AYu, Lozovy VP, Rybalchenko VK. Investigation of dehydration pyridine and its derivatives at transition through the boundary “lipid-water electrolyte solution”. *Physics of the Alive*. 2008; 16(1): 39-43.
19. de Jonge ME, Huitema ADR, Rodenhuis S, Beijnen JH. Clinical pharmacokinetics of cyclophosphamide. *Clinical Pharmacokinetics*. 2005; 44:1135-1164. DOI: <https://doi.org/10.2165/00003088-200544110-00003>
20. Durnev AD, Kulakova AV, Zhanataev AK, Oganesyants LA. Evaluation of the cytogenetic and mutagen-modifying activity of caffeine in mouse bone marrow cells. *Gigiena i Sanitariya*. 2015; 94(3):106-110.
21. Ilyushina NA, Egorova OV, Masal'tsev GV, Averyanova NS, Revazova YuA. The mutagenicity and carcinogenicity of pesticides and hazards for human health: A systematic review. *Health care of the Russian Federation, Russian journal*. 2017; 61(2): 96-102.
22. Gómez-Arroyo S, Sánchez-Estrada L, Andrade-Morales S, Cortés-Eslava J, Villalobos-Pietrini R. Genotoxic effect of azinphos methyl in bacteria and in human lymphocyte cultures after plant activation. *Rev. Int. Contam. Ambie*. 2015; 31(3):227-236.
23. Kocaman AY, Topaktas M. Genotoxic effects of a particular mixture of acetomiprid and alpha-cypermethrin on chromosome aberration? Sister chromatid exchange? And micronucleus formation in human peripheral blood lymphocytes. *Environmental Toxicology*. 2010; 25(2):157-168. DOI: <https://doi.org/10.1002/tox.20485>
24. Kovaleva OA. Cytogenetic anomalies and causes for their occurrence in somatic cells, *Cytology and Genetics*. 2008; 42(1):48–59. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11956-008-1008-2>
25. Kravets EA, Mikheev AN, Ovsyannikova LG, Grodzinsky DM. Critical level of radiation damage of root apical meristem and mechanisms for its recovery in *Pisum sativum* L. *Cytology and Genetics*. 2011; 45(1):18–26. DOI: <https://doi.org/10.3103/S0095452711010051>
26. Maxwell DM, Lenz DE. Structure-activity relationships and anticholinesterase activity. In: Ballantyne B, Marrs TC, editors. *Clinical and Experimental Toxicology of Organophosphates and Carbamates*. Butterworth-Heinemann, Oxford: 1992. p.47-58.
27. Neupokoeva OV, Voronova OL, Fedorova EP, Filonova MV, Ermolaeva LA, Fomina TI, Churin AA. Pharmacologic correction of paclitaxel-induced gene- and myelotoxicity with extract of *scutellariae baicalensis* hairy roots culture. *Ecological genetics*. 2015, 13(4): 16-21. DOI: <https://doi.org/10.17816/ecogen13416-21>
28. Ponomarenko SP, Iutynska HO. New plant growth regulators: basic research and technologies of application. Kyiv: Nichlava; 2011.
29. Ramirez DA, Collins KP, Aradi AE, Conger KA, Gustafson DL. Kinetics of cyclophosphamide metabolism in humans, dogs, cats, and mice and relationship to cytotoxic activity and pharmacokinetics. *Drug Metabolism and Disposition*. 2019; 47(3):257-268. DOI: <https://doi.org/10.1124/dmd.118.083766>
30. Rostampur S, Hosseinpour Feizi MA, Banan Khojasteh SM, Daluchi F. Heracleum persicum extract improves cyclophosphamide-induced liver toxicity and oxidative stress in male rats. *Advanced Herbal Medicine*. 2018; 4(3):34-44.
31. Ryabchenko NI, Nasonova VA, Fesenko EV, Kondrashova TV, Antoschina MM, Pavlov VV, Ryabikina NV. Aberrant and multiaberrant (rogue) cells in peripheral lymphocytes of Hodgkin's lymphoma patients after chemotherapy. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 2006; 601(1–2):61-70. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2006.05.037>
32. Sung-Hwan Kim, In-Chul Lee, Hyung-Seon Baek, Chang-jong Moon, Sung-Ho Kim, Jong-Choon Kim. Protective effect of diallyl disulfide on cyclophosphamide-induced testicular toxicity in rats. *Laboratory Animal Research*. 2013; 29(4):204-211. DOI: <https://doi.org/10.5625/lar.2013.29.4.204>
33. Test No. 475: Mammalian Bone Marrow Chromosomal Aberration Test, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4. OECD Publishing: Paris; 2016.
34. Tsygankova VA, Andrushevich YaV, Babayants OV, Ponomarenko SP, Medkov AI, Galkin AP. Increase of plant immune protection against pathogenic fungi, wreckers and nematodes by growth regulators. *Physiology and Biochemistry of Cultivated Plants*. 2013; 45(2):138-147.
35. Vergolyas MR, Lutsenko TV, Goncharuk VV. Cytotoxic effect of chlorophenols on cells of the root meristem of Welsh onion (*Allium fistulosum* L.) seeds. *Cytology and Genetics*. 2013; 47(1):34-38. DOI: <https://doi.org/10.3103/S0095452713010118>

SUMMARY

INFLUENCE OF N-OXIDE-2,6-DIMETHYLPYRIDINE ON THE EXPRESSION OF CYTOGENETIC EFFECTS INDUCED BY CYCLOPHOSPHAMIDE IN MOUSE BONE MARROW CELL

Vasetska O., Zubko O., Prodanchuk M., Kravchuk O., Zhminko P.

L.I. Medved's Research Center of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety, Ministry of Health of Ukraine Kiev, Ukraine

Objective - to study the ability of N-oxide-2,6-dimethylpyridine to modify the cytogenetic effects in mouse bone marrow cells caused by an alkylating antitumor cytostatic cyclophosphamide.

The cytogenetic activity and mutagen-modifying effect of the plant growth regulator N-oxide-2,6-dimethylpyridine (Ivin) were studied by the method of accounting for chromosomal aberrations in the bone marrow cells of CD-1 mice (males) with a single joint exposure to cyclophosphamide. In the first variant of the research, Ivin was administered single orally in the form of an aqueous solution at doses of 710, 71, 7.1, 0.7, and 0.07 mg/kg bw, which corresponds to 1/2, 1/20, 1/200, 1/2000 and 1/20000 from LD50. In the second variant - Ivin was administered together with Cyclophosphamide (Ivin - in the same way as in the first research variant, cyclophosphamide was administered intraperitoneally at a dose of 40 mg/kg bw the same as the positive control group). Intact animals (negative control group) were orally administered purified, UV-sterilized, deionized water.

It was shown that with isolated administration of Ivin in the studied doses did not show mutagenic activity. When combined with Cyclophosphamide, Ivin at a dose of 710 mg/kg bw did not induce the frequency of metaphases with chromosome aberrations and at a dose of 71 mg/kg bw reduced the frequency of metaphases with chromosome aberrations by 1.8 times in comparison with the positive control. In both of these dose groups, Ivin reduced the number of chromatid-type aberrations and polyploid cells but increased the number of multi-aberrant cells. This is probably due to the additional chemical load and physicochemical state of the Ivin molecule. When combined with Cyclophosphamide, Ivin at low dose levels (7.1, 0.7 and 0.07 mg/

kg bw) significantly reduced the frequency of metaphases with chromosome aberrations (by 55.7%, 62.9% and 72.9%, respectively), the amount of chromatid-type aberrations, polyploid, and multi-aberrant cells. This may be due to the gene protective effect of Ivin, because of the stabilization of membranes and its antioxidant effect.

Keywords: N-oxide-2,6-dimethylpyridine, Cyclophosphamide, chromosome aberrations, bone marrow cells, mice.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ N-ОКСИД-2,6-ДИМЕТИЛПИРИДИНА НА ВЫРАЖЕННОСТЬ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ, ИНДУЦИРОВАННЫХ ЦИКЛОФОСФАМИДОМ В КЛЕТКАХ КОСТНОГО МОЗГА МЫШЕЙ

Васецкая О.П., Зубко Е.С., Проданчук Н.Г., Кравчук А.П., Жминько П.Г.

ГП «Научный центр превентивной токсикологии, пищевой и химической безопасности им. акад. Л.И.Медведея МЗ Украины», Киев, Украина

Цель исследования - изучить способность N-оксид-2,6-диметилпиридина модифицировать цитогенетические эффекты в клетках костного мозга мышей, вызванные алкилирующим противоопухолевым цитостатиком циклофосфамидом.

Изучены цитогенетическая активность и мутаген-модифицирующее действие регулятора роста растений N-оксид-2,6-диметилпиридина (ивин) методом учета хромосомных aberrаций в клетках костного мозга мышей CD-1 (самцов) при однократном совместном воздействии с циклофосфамидом. В первом варианте эксперимента ивин вводили однократно, перорально, в виде водного раствора в дозах: 710, 71, 7.1, 0.7 и 0.07 мг/кг массы тела, что соответствует 1/2, 1/20, 1/200, 1/2000 и 1/20000 от LD₅₀, во втором варианте ивин вводили в этих же дозах совместно с циклофосфамидом. Циклофосфамид вводили внутривентриально в дозе 40 мг/кг. Интактным животным (группа отрицательного контроля) перорально вводили очищенную, УФ-стерилизованную, деионизированную воду.

Показано, что при изолированном введении ивин в изученных дозах не проявил мутагенной активности. При совместном воздействии с циклофосфамидом ивин не индуцировал частоту метафаз с aberrациями хромосом в дозе 710 мг/кг массы тела и снижал частоту метафаз с aberrациями хромосом в дозе 71 мг/кг в 1,8 раз по отношению к положительному контролю. В обоих указанных дозовых группах ивин снижал количество aberrаций хромосом хроматидного типа и полиплоидных клеток, однако повышал количество мультиабerrантных клеток, что, по всей вероятности, связано с дополнительной химической нагрузкой и физико-химическим состоянием молекулы ивина. При совместном воздействии с циклофосфамидом ивин на уровне низких доз (7.1, 0.7 и 0.07 мг/кг массы тела) значительно снижал частоту метафаз с aberrациями хромосом на 55,7%, 62,9% и 72,9%, соответственно, количество aberrаций хромосом хроматидного типа, полиплоидных и мультиабerrантных клеток, что может быть связано с генопротекторным действием ивина, в результате стабилизации мембран и его антиоксидантного действия.

რეზიუმე

N-ოქსიდ-2,6-დიმეთილპირიდინის გავლენა ციკლოფოსფამიდით ინდუცირებული ციტოგენეტიკური ეფექტების გამოხატვის ხარისხზე თავგების ძვლის ტვინის უჯრედებში

ო.ვასეცკაია, ე.ზუბკო, ნ.პროდანჩუკი, ა.კრავჩუკი, პ.კვინიკო

აკად. ლ. მედვედის სახ. პრევენციული ტოქსიკოლოგიის, კვებითი და ქიმიური უსაფრთხოების სამეცნიერო ცენტრი, კიევი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა N-ოქსიდ-2,6-დიმეთილპირიდინის უნარის შესწავლა, თავგების ძვლის ტვინის უჯრედებში მოახდინოს ანტისიმისური ციტოსტატიკის, ციკლოფოსფამიდით გამოწვეული ციტოგენეტიკური ეფექტების მოდიფიცირება.

შესწავლილია მცენარეთა ზრდის რეგულატორის, N-ოქსიდ-2,6-დიმეთილპირიდინის (ივინი) ციტოგენეტიკური აქტივობა და მუტაგენ-მამოდიფიცირებელი მოქმედება ქრომოსომული აბერაციების გათვალისწინების მეთოდის გამოყენებით CD-1 თავგების (მამრების) ძვლის ტვინის უჯრედებში ციკლოფოსფამიდით ერთჯერადი ერთდროული მოქმედებისას. ექსპერიმენტის პირველ ვარიანტში ივინის შეყვანა ხდებოდა ერთჯერადად, პერორალურად, წყალხსნარის სახით დოზებით: 710, 71, 7.1, 0.7 და 0.07 მგ/კგ წონაზე, რაც შეესაბამება 1/2-, 1/20-, 1/200-, 1/2000- და 1/20000-ს ლეტალური დოზა₅₀-დან, მეორე ვარიანტში - იგივე დოზით ციკლოფოსფამიდთან ერთად. ციკლოფოსფამიდის შეყვანა ხდებოდა ინტრაპერიტონეულად, დოზით 40 მგ/კგ. ინტაქტურ ცხოველებში (უარყოფითი კონტროლის ჯგუფი) პერორალურად შეყავდათ გაწმენდილი, ულტრაიისფერი სივებით სტერილიზებული დეიონიზირებული წყალი.

ნაჩვენებია, რომ ივინი შესწავლილი დოზებით იზოლირებული შეყვანისას არ ავლენს მუტაგენურ აქტივობას. ციკლოფოსფამიდთან ერთობლივი მოქმედებისას ივინი დოზით 710 მგ/კგ არ ახდენს მეტაფაზების სისშირის ინდუცირებას ქრომოსომების აბერაციასთან და 1,8-ჯერ ამცირებს მეტაფაზების სისშირეს ქრომოსომების აბერაციებთან დოზით 71 მგ/კგ, დადებით კონტროლთან მიმართებით. ორივე აღნიშნული დოზით ივინი ამცირებს ქრომატიდული ტიპის ქრომოსომების და პოლიპლოიდური უჯრედების აბერაციების რაოდენობას, თუმცა ზრდის მულტიპერანტული უჯრედების რაოდენობას, რაც, სავარაუდოდ, დაკავშირებულია დამატებით ქიმიურ დატვირთვასთან და ივინის მოლეკულის ფიზიკურ-ქიმიურ მდგომარეობასთან. ციკლოფოსფამიდთან ერთობლივი მოქმედების პირობებში, ივინი მცირე დოზებში (7.1, 0.7 და 0.07 მგ/კგ წონაზე) მნიშვნელოვნად ამცირებს მეტაფაზების სისშირეს ქრომოსომული აბერაციებით: ქრომატიდული ტიპის, პოლიპლოიდური და მულტიპერანტული უჯრედების ქრომოსომების აბერაციების რაოდენობას 55,7%, 62,9% და 72,9%, შესაბამისად. ეს შეიძლება დაკავშირებული იყოს ივინის გენპროტექტორულ მოქმედებასთან მემბრანების სტაბილიზებისა და მისი ანტიოქსიდაციური მოქმედების შედეგად.