

- mary, C. Adithan // Current Clinical Pharmacology. – 2007. – Vol.2. – P.93-109.
20. MDR1 pharmacogenetics: frequency of the C3435T mutation in exon 26 is significantly influenced by ethnicity / Ameyaw M.M., Regateiro F., Li T. [et al.] // Pharmacogenetics. – 2001. – Vol.11 (3). – P.217-221.
21. Ethnic differences in genetic polymorphisms of CYP2D6, CYP2C19, CYP3A5 and MDR1/ABCB1 / Ozawa S., Soyama A., Saeki M. [et al.] // Drug Metab. Pharmacokinet. – 2004. – Vol.19 (2). – P.83-95.
22. Кресюн В.Й. Поліморфізм гену цитохрому-450 2C19 на південному заході України / В.Й. Кресюн, П.Б. Антоненко // Запорозький медичинський журнал. – 2011. – Т.13, №6. – С.36-38.
23. Ли Ч. Введение в популяционную генетику / Ч. Ли. – М.: Мир, 1978ю – 556 с.
24. Colchicine down-regulates cytochrome P450 2B6, 2C8, 2C9, and 3A4 in human hepatocytes by affecting their glucocorticoid receptor-mediated regulation / Dvorák Z., Modrianský M., Pichard-García L. [et al.] // Molecular Pharmacology. – 2003. – Vol.64 (1). P.160-169.
25. Polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A1, NAT2 and of P-glycoprotein in a Russian population / E.A. Gaikovitch, I. Cascorbi, P.M. Mrozikiewicz [et al.] // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 2003. – Vol.59, №4. – P.303-312.
26. Allele frequency of CYP2C19 gene polymorphisms in a healthy Iranian population / N.Zand, N. Tajik, M. Hoormand [et al.] // Iranian Journal of Pharmacology and Therapeutics. – Vol.4, №2. – P.124-127.
27. Genetic polymorphisms of CYP2C9 and CYP2C19 in the Beninese and Belgian populations / A.C. Allabi, J.L. Gala, J.P. Desager [et al.] // Br. J. Clin. Pharmacol. – 2003. – Vol.56, №6. – P.653-657.
28. Low frequency of defective alleles of cytochrome P450 enzymes 2C19 and 2D6 in the Turkish population / A.S. Aynacioglu, C. Sachse, A. Bozkurt [et al.] // Clinical Pharmacology and Therapeutics. – 1999. – Vol.66. – P.185-192.
29. The prevalence of CYP2D6 and CYP2C19 genotypes in a population of healthy Dutch volunteers / W.J. Tamminga, J. Wemer, B. Oosterhuis, R.A. de Zeeuw [et al.] // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 2001. – Vol.57, №10. – P.717-722.
30. Kudzi W. Characterisation of CYP2C8, CYP2C9 and CYP2C19 polymorphisms in a Ghanaian population / W. Kudzi, A.N.O. Doodoo, J.J. Mills // BMC Medical Genetics. – 2009. – Vol.10. – P.124.
31. Zalloum I. Genetic polymorphism of CYP2C19 in a Jordanian population: influence of allele frequencies of CYP2C19*1 and CYP2C19*2 on the pharmacokinetic profile of lansoprazole / I. Zalloum, N. Hakooz, T. Arafat // Mol. Biol. Rep. – 2012. – Vol.39, №4. – P.4195-4200.
32. Screening for CYP2C19*2, *3 and *4 gene variants in a Romanian population study group / A.D. Buzoianu, A.P. Trifa, R.A. Popp [et al.] // Farmacia. – 2010. – Vol.58, №6. – P.806-817.
33. Frequencies of the defective CYP2C19 alleles responsible for the mephenytoin poor metabolizer phenotype in various Oriental, Caucasian, Saudi Arabian and American black populations / Goldstein J.A., Ishizaki T., Chiba K. [et al.] // Pharmacogenetics. – 1997. – Vol. 7 (1). – P.59-64.
34. Allele and genotype frequencies of polymorphic cytochromes P4502D6, 2C19 and 2E1 in Aborigines from Western Australia / E.U. Griese, K.F. Ilett, N.R. Kitteringham [et al.] // Pharmacogenetics. – 2001. – Vol.11 (1). – P.69-76.
35. Phenotype-genotype analysis of CYP2C19 in Colombian mestizo individuals / Isaza C., Henao J., Martinez J.H. [et al.] // BMC Clin. Pharmacol. – 2007. Vol.7. – P.6.
36. Allele and genotype frequency of CYP2C19 in a Tamilian population / C. Adithan, N. Gerard, S. Vasu [et al.] // Br. J. Clin. Pharmacol. – 2003. – Vol.56 (3). – P.331-333.
37. Allele and genotype frequencies of polymorphic cytochromes P450 (CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1) and dihydropyrimidine dehydrogenase (DPYD) in the Egyptian population / S.I. Hamdy, M. Hiratsuka, K. Narahara [et al.] // Br. J. Clin. Pharmacol. – 2002. – Vol. 53 (6). – P. 596-603.
38. Genetic polymorphism of cytochrome P450s, CYP2C19, and CYP2C9 in a Japanese population / M. Kimura, I. Ieiri, K. Mamiya [et al.] // Ther. Drug Monit. – 1998. Vol.20 (3). – P.243-247.
39. Genetic polymorphism of (S)-mephenytoin 4'-hydroxylation in populations of African descent / H.G. Xie, R.B. Kim, C.M. Stein [et al.] // Br. J. Clin. Pharmacol. – 1999. – Vol.48 (3). – P.402-408.
40. Allele and genotype frequencies of CYP2C9, CYP2C19 and CYP2D6 in an Italian population / M.G. Scordo, A.P. Caputi, C. D'Arrigo // Pharmacol. Res. – 2004. – Vol.50 (2). – P.195-200.

Левкович Н.Н., Горovenko Н.Г. Поліморфізм аллельного варіанта *2 ГЕНА CYP2C19 У НАСЕЛЕННЯ УКРАЇНИ

Резюме. На основі молекулярно-генетического обстеження 918 человек определено распространение аллельного варианта *2 гена CYP2C19 у жителей Украины. Частота исследуемых генотипов составила: CYP2C19*1*1 – 76,91%, CYP2C19*1*2 – 21,13%, CYP2C19*2*2 – 1,96%. Доказано отсутствие различий в распределении аллельного варианта *2 гена CYP2C19 среди жителей Украины у лиц разных возрастных групп. Обнаружено статистически достоверную разницу в распределении частот аллелей и генотипов по полиморфному локусу G681A гена CYP2C19 у лиц разной половой принадлежности. Проведено сравнительную оценку частоты аллеля *2 у жителей Украины и в других этнических группах, исследованных другими авторами.

Ключевые слова: ген, полиморфизм, CYP2C19, генотип, аллель, метаболизм

Levkovich N.N., Gorovenko N.G. Genetic POLYMORPHISM of CYP2C19 gene in the population of UKRAINE

Summary. On the basis of molecular-genetic examination of 918 people it was defined distribution of allelic variant *2 of CYP2C19 gene in the population of Ukraine. The frequency of genotypes accounted for: CYP2C19*1*1 – 76,91%, CYP2C19*1*2 – 21,13%, CYP2C19*2*2 – 1,96%. The absence of differences in the distribution of allelic variant *2 of CYP2C19 gene among the Ukrainian people from different age groups. Detected a statistically significant difference in the frequency distribution of alleles and genotypes in polymorphic locus G681A CYP2C19 gene in individuals of different sex. There was comparative analysis of the CYP2C19 allele frequency in Ukrainian people and the other ethnic groups.

Keywords: gene polymorphism, CYP2C19, genotype, allele, metabolism

Рецензет: проф. Бурмак Ю.Г.

УДК 617.735 – 007.17:617.726 – 053.9

АККОМОДАЦІЙНІ ФАКТОРИ В ПРОГРЕСИВАННІ ВОЗРАСТНОЇ МАКУЛОДИСТРОФІЇ

Рудковская О.Д.

Кафедра офтальмології ім. Б.Л. Радзиховського, Буковинського державного медичного університету, г. Черновці, Україна

Резюме. Обследовано 46 пациентов с сухой и влажной формой возрастной макулодистрофии (ВМД) на парных глазах и некорригированной гиперметропической анизометропией. Найдена корреляция между выраженностью признаков ВМД и степенью гиперметропии: на глазах с сухой формой гиперметропия была слабой степени, с влажной формой – средней степени ($p \leq 0.05$). Поскольку в детстве анизометрия на фоне некорригированной

гиперметропической анизометропии осложняет работу зрительного анализатора и ведет к амблиопии глаза с большей аномалией рефракции, то в зрелом возрасте асимметричное напряжение аккомодации в глазах с ВМД и гиперметропической анизометропией может провоцировать (в совокупности с другими факторами риска) прогрессирование дистрофического процесса в сетчатке. Предложено назначать полную и постоянную оптическую коррекцию пациентам с ВМД и анизометропией.

Ключевые слова: возрастная макулодистрофия, гиперметропическая анизометропия, анизоаккомодация

Введение. Возрастная макулодистрофия (ВМД) является одной из основных причин неизлечимой слепоты в развитых странах мира. В этиологии ВМД много неясных моментов. Заболевание считается генетически детерминированным с аутосомно – доминантным типом наследования [1,4]. Факторы риска ВМД: внеглазные – пол, возраст, раса, наследственность, сердечно-сосудистые болезни, курение, алкоголь и др., глазные – цвет радужки, наличие катаракты, дальнозоркость, перенесенные оперативные вмешательства на глазу [3,4].

В настоящее время эффективные способы лечения ВМД – отсутствуют [2,3]. Максимальные трудности представляет медикаментозное лечение больных, у которых на одном глазу – неэкссудативная, на парном – экссудативная форма ВМД [3].

Цель. Изучить внутриглазные факторы асимметрии поражений парных глаз с ВМД.

Материалы и методы. Обследовано 46 больных (30 женщин, 16 мужчин) в возрасте от 52 до 75 лет (средний возраст $65,2 \pm 7,5$ лет) с сухой и влажной формой ВМД на парных глазах. Больным было проведено полное офтальмологическое обследование, включая скиаскопию и рефрактометрию на фоне циклоплегии 1% тропикамидом. Пациенты прошли курс комплексной терапии (ангиопротекторы, антиоксиданты, диуретики, кортикостероиды, витамины и т.д.). Рефракцию исследовали после лечения. Больные оптической коррекцией не пользовались.

Результаты. У всех больных на парных глазах была выявлена гиперметропическая рефракция разной степени. Величина гиперметропии коррелировала с выраженностью признаков ВМД: на

глазах с неэкссудативной формой гиперметропия была слабой степени (в среднем – 1.2 ± 0.4 Д), на парных глазах с экссудативной формой – средней степени (3.6 ± 0.9 Д). Различие достоверно ($p \leq 0.05$).

Обсуждение результатов. В парных глазах с некорригированной анизометропией наблюдается анизоаккомодация, которая осложняет работу зрительного анализатора. В детском возрасте это приводит к амблиопии на глазу с большей аномалией рефракции. На наш взгляд, асимметричная аккомодационная нагрузка у взрослых больных с разной степенью некорригированной гиперметропии и ВМД провоцирует (в совокупности с другими факторами риска) прогрессирование дистрофического процесса в сетчатке. В глазу с большей аномалией рефракции, требующем большего напряжения аккомодации, запускаются экссудативные процессы в центральной зоне сетчатки, которые ведут к падению зрения и, соответственно, снижению нагрузки на аккомодационный аппарат. Величина анизоаккомодации на парных глазах уменьшается, что облегчает работу зрительного анализатора.

Выводы. Больным с ВМД и гиперметропической анизометропией показана полная и постоянная коррекция имеющейся гиперметропии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кацнельсон Л.А. Клинический атлас патологии глазного дна / Л.А. Кацнельсон, В.С. Лысенко, Т.И. Балишанская. – М.: ГЭОТАР Медицина, 1997. – 151с.
2. Клініка Вілса. Діагностика і лікування очних хвороб / За ред. Дугласа Каллома та Бенджаміна Чанга]. – Львів, Медицина світу, 1999. – 492с.
3. Рациональная фармакотерапия в офтальмологии. Руководство для практикующих врачей / [Под общей ред. Е.А.Егорова]. – М.: Изд-во «Литтерра», 2006. – Т. VII. – 953с.
4. O'hEineachain R. AMD genetics / O'hEineachain R. // Eurotimes. – 2012. – Vol.17. – Issue 3. – P.28.

Рудковська О.Д. АКОМОДАЦІЙНІ ФАКТОРИ В ПРОГРЕСУВАННІ ВІКОВОЇ МАКУЛОДИСТРОФІЇ

Резюме. Обстежено 46 пацієнтів з сухою і вологою формою вікової макулодистрофії (ВМД) на парних очах і некорригованою гіперметропічною анізометропією. Знайдена кореляція між вираженістю ознак ВМД і ступенем гіперметропії: на очах з сухою формою гіперметропія була слабкого ступеня, з вологою формою - середнього ступеня ($p \leq 0.05$). Оскільки в дитинстві анізоаккомодация на тлі некорригованої гіперметропічної анізометропії ускладнює роботу зорового аналізатора і веде до амбліопії ока з більшою аномалією рефракції, то в зрілому віці асиметричне напруження акомодации в очах з ВМД і гіперметропічною анізометропією може проковувати (в сукупності з іншими чинниками ризику) прогресування дистрофічного процесу в сітківці. Запропоновано призначати повну і постійну оптичну корекцію пацієнтам з ВМД і анізометропією.

Ключові слова: вікова макулодистрофія, гіперметропічна анізометропія, анізоаккомодация

Rudkovskaya O.D. ACCOMMODATIVE FACTORS IN PROGRESSION OF AGE - RELATED MACULODYSTROPHY

Summary. We have examined 46 patients with dry and moist forms of age-related maculodystrophy (AMD) on paired eyes and uncorrected hypermetropic anisometropia. A correlation between the evidence of the symptoms of AMD and the degree of hypermetropia is found: a slight degree of hypermetropia has been established in the eyes with the dry form of AMD, a medium degree of hypermetropia - in the eyes with the moist form ($p \leq 0.05$). Since anisocommodation with underlying uncorrected hypermetropic anisometropia in childhood complicates the functioning of the visual analyzer and leads to amblyopia of an eye with a greater anomaly of refraction, then asymmetrical tension of accommodation in the eyes with AMD and hypermetropic anisometropia in mature age may provoke (combined with other risk factors) a progression of

the dystrophic process in the retina. It has been suggested to administer a complete and permanent optical correction to patients with AMD and anisometropia.

Keywords: age-related maculodystrophy, hypermetropic anisometropia, anisoaccommodation

Рецензет: доц. Петруня О.М.

УДК 575.191:616-055.2-009.12(477)

ПОЛІМОРФНІ ВАРІАНТИ ГЕНА ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ NO-СИНТАЗИ У ЖІНОК З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ З УКРАЇНИ

Фіщук Л.Є.¹, Горовенко Н.Г.²

¹ - ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України», відділ генетичної діагностики, м.Київ

² - Кафедра медичної та лабораторної генетики, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м.Київ, Україна

Резюме. У статті представлено результати дослідження впливу поліморфних варіантів гена *eNOS* на ризик розвитку гіпертонічної хвороби у жінок з України. Показано, що для різних вікових груп жінок результати відрізняються.

Ключові слова: поліморфізм, *eNOS*, гіпертонічна хвороба, жінки

Вступ. Дисфункція ендотелію (ДЕ) відіграє важливу роль в механізмах виникнення і розвитку гіпертонічної хвороби (ГХ). ДЕ пов'язана з порушенням рівноваги медіаторів, які забезпечують судинний тонус, в першу чергу зі зниженням біодоступності оксиду азоту (NO). Існує декілька механізмів ДЕ, що в подальшому призводять до розвитку ГХ. Один з них – конкурентне пригнічення та зниження активності ендотеліальної NO-синтази (eNOS). Інший механізм розвитку ДЕ – інактивація NO за рахунок збільшення радикалів кисню, таких як супероксид-аніони та гідроксирадикали [1].

Ендотеліальна NO-синтаза – фермент масою 135 кДа, який складається з 1203 амінокислотних залишків. Основними продуцентами ферменту є ендотеліоцити, тромбоцити, кардіоміоцити та нейрони [2]. В тканинах під дією eNOS проходить окиснення L-аргініну з подальшим утворенням NO та L-цитруліну.

Судинний NO має широкий спектр біологічних ефектів: стимулює синтез ендотеліального фактору росту, але уповільнює проліферацію і міграцію гладком'язових клітин (запобігаючи тим самим утворенню неінтими і гіпертрофії судин), пригнічує (в невеликих концентраціях) або активує (у великих концентраціях) апоптоз, інгібує синтез внутрішньоклітинного матриксу, підтримуючи тим самим нормальну структуру судинної стінки [3]. Також NO має антиоксидантні властивості – перешкоджає патогенному впливу ліпопротеїдів

низької щільності [4]. Крім того, він опосередковує ефекти ендотеліозалежних вазоділататорів (ацетилхоліну, брадикініну та ін.), уповільнює утворення ендотеліозалежного судинозвужуючого фактору ендотеліну-1 і вивільненню норадреналіну кінцями симпатичних нейронів, перешкоджає здійсненню надлишкових ефектів інших вазоконстрикторів (ангіотензину II, тромбоксана A2) [5]. Завдяки цьому NO приймає активну участь у регулюванні судинного тону та кровотоку, рівня артеріального тиску, системної та регіональної гемодинаміки. В фізіологічних умовах NO постійно залучається до адаптації судинної системи до підвищення метаболічних потреб та фізичних навантажень. Надлишок NO відповідає за збільшення периферійної вазодилатації при вазоплегічному шоці, а нестача NO може призводити до тяжких захворювань, до яких відносяться гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця, атеросклероз та інші [6].

Ген, що кодує eNOS, знаходиться на хромосомі 7 (q35-36) і складається з 26 екзонів та 23 інтронів. Серед поліморфних варіантів гена *eNOS*, що кодує цей фермент, найбільш вивченими є поліморфізм 4a/b 4-го інтрону, поліморфізм G894T (що призводить до заміни глютаміну на аспарагін у 298 положенні білка) 7-го екзону та поліморфізм T-786C промотора гена *eNOS*.

Поліморфізм 4a/b обумовлений наявністю 5- або 4-кратних тандемних повторів 27 п.н. в інтроні 4. Нормальний