

Основні аспекти гіпоксично-метаболичного стану тканин порожнини рота при захворюваннях пародонту

¹Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

²Інститут біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України, м. Київ, Україна

³ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України», м. Київ, Україна

Мета: вивчення стану біохімічних і молекулярно-генетичних показників ротової порожнини при запальних і дистрофічно-запальних захворюваннях пародонту в осіб молодого віку.

Методи. Спектрофотометричним методом визначено вміст лактату, пірувату, малонового діальдегіду та активність каталази. Рівень експресії генів HIF1 α , VEGFA, Pgk1, SDHA, LDHA оцінювали методом Real-Time PCR.

Результати. Рівень МДА збільшувався, а активність каталази знижувалась: у I групі – в 1,8 і 1,3 рази; у II – у 2,4 й 1,5 рази; у III – у 2,8 та 1,6 рази відповідно (* $p < 0,05$). Рівень лактату зростає, а пірувату знижувався: у I групі – у 1,6 та 1,3 рази; у II – у 2,3 й 1,4 рази; у III – у 2,5 та 1,8 рази відповідно ($p < 0,05$). Рівень експресії HIF1 α підвищився в I групі на 33,2%; у II – на 41,8%, у III – на 47,3% (* $p < 0,05$).

Висновок. Із прогресуванням захворювань пародонту посилюється інтенсифікація ПОЛ, знижується активність АОС, підвищується рівень гіпоксії та метаболічних порушень.

Ключові слова: гінгівіт, генералізований пародонтит, гіпоксія, метаболізм, молекулярна генетика, HIF1 α , VEGFA.

При аналізі літературних джерел останніх років простежується підвищення уваги до вивчення закономірностей розвитку процесів вільнорадикального окислення (ВРО), перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) і білків (ОМБ) у тканинах пародонту, а також їх ролі у формуванні таких патологічних станів, як запалення та гіпоксія [6, 7, 8, 10].

Як відомо, інтенсивність перекисного окислення залежить від стану фізіологічного антиоксидантного захисту. У нормальних умовах життєдіяльності клітин постійно відбуваються процеси перекисного окислення, рівень яких залишається постійним. Тобто саме фізіологічна АОС контролює збалансованість процесів прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу. Вивчення активності основних антиоксидантних факторів (супероксиддисмутази, каталази, церулоплазмину, глутатіону та ін.) дозволило встановити динаміку їх змін при різних патологічних станах [7, 8, 10]. Як правило, на початкових етапах запальних реакцій відбувається компенсаторно-приспосувальне підвищення рівня активності АОС, але в подальшому спостерігається стійке та тривале зниження величин цих маркерів, що демонструє виснаження систем антиоксидантного захисту.

Останніми роками у світі зростає науковий інтерес до дослідження глибинних механізмів захисно-приспосувальних реакцій при певних патологічних станах, зокрема запалення та гіпоксії. Таким чином, відповідно до динаміки їх прогресування, порушень прооксидантно-антиоксидантної рівноваги підвищується рівень АФК, які виступають одними з індукторів активації ядерних факторів транскрипції клітин, а саме NF- κ B, HIF, AP-1. Ці фактори, у свою чергу, теж індують велику кількість генів білків з метою захисної функції клітини. Згідно з літературними джерелами, провідну роль відіграє киснево-чутливий протейновий комплекс – гіпоксія-індуцибельний фактор. HIF1 α є основним транскрипційним регулятором генів, які відповідають за реакцію на нестачу кисню [14]. Цей маркер гіпоксії забезпечує швидку й адекватну відповідь шляхом залучення експресії генів, що покращують транспорт кисню (синтез еритропоєтину), забезпечують необхідний рівень ангиогенезу (VEGF), контролюють відповідний вазомоторний стан

судин (NO-синтаза), регулюють динаміку змін енергетично-метаболических шляхів (альдолаза, фосфофруктокіназа) та багато інших функцій [11, 13, 16].

З розвитком і посиленням явищ запалення, вільнорадикального окислення та дисфункції ендотелію у тканинах відбувається зміна функціональної активності клітин, а згодом і структурної. Адже стан метаболічних та енергетичних процесів відіграє важливу роль у життєдіяльності клітин. Характер взаємовідношень між анаеробними та енергетично вигідними аеробними шляхами біохімічних реакцій обумовлений станом кисневого забезпечення [17]. Але в результаті зазначених вище патологічних процесів у тканинах пародонту розвивається місцева гіпоксія. Вона характеризується порушенням окисно-відновних реакцій, пригніченням активності та синтезу ферментів дихального ланцюга й циклу Кребса, дефіцитом специфічних субстратних компонентів, дефіцитом макроергічних сполук, виснаженням енергетичних резервів у результаті роз'єднання процесів окислення та фосфорилування й дезінтеграцією структур мітохондрій [1]. Паралельно у клітинах активуються неферментний протеоліз і ліполіз із накопиченням таких речовин, як азот, аміак та ацетон, ацетооцтова кислота відповідно. Порушується кислотно-лужне середовище та розвивається ацидоз. Компенсаторно відбувається інтенсифікація реакцій гліколізу, що призводить до підвищення внутрішньоклітинного вмісту лактату. Із прогресуванням цих патологічних змін клітини переходять на катаболічний характер метаболізму, що може призвести до їх повного руйнування.

Виходячи з цього, *метою* нашої роботи було вивчення стану біохімічних і молекулярно-генетичних показників ротової порожнини при запальних і дистрофічно-запальних захворюваннях пародонту в осіб молодого віку.

Матеріали та методи дослідження

Проведено комплексне клінічно-лабораторне обстеження 90 пацієнтів віком від 18 до 30-ти років. Діагноз захворювань пародонту встановлювали у відповідності із класифікацією М.Ф. Данилевського (1994) [4]. Розподіл пацієнтів за діагнозом: 25 хворих із хронічним катаральним гінгівітом (I група), 30 – з генералізованим пародонтитом

початкового ступеня хронічного перебігу (II група), 24 – з генералізованим пародонтитом I ступеня хронічного перебігу (III група). Групу порівняння (IV група) склали 11 осіб такого самого віку без соматичної патології та захворювань пародонту.

Об'єкт біохімічних досліджень – ротова рідина. Забір матеріалу проводили у хворих уранці, натщесерце, без ранкової гігієни ротової порожнини. Ротову рідину використовували для приготування кислоторозчинних екстрактів (0,6Н HClO₄), позбавлених протеїнів, в яких спектрофотометрично, згідно з їх оптичною густиною, при довжині хвилі 340 нм визначали вміст лактату та пірувату. Метод ґрунтується на здатності цих метаболітів, за участі лактатдегідрогенази (КФ. 1.1.1.27), перетворюватися зворотно [12]. Вміст ТБК-активних продуктів визначали спектрофотометрично за їх реакцією з тіобарбітуровою кислотою. При цьому утворюється комплекс червоного кольору з максимумом поглинання при 532 нм [2, 9]. Активність каталази (КФ 1.11.1.6) визначали спектрофотометрично згідно з методом, який базується на здатності гідрогенпероксиду утворювати із солями молібдену стійкий забарвлений комплекс [3, 5]. Для проведення досліджень був використаний спектрофотометр «BioTech uQuant» (BioTek Instruments, Inc. США).

Об'єкт молекулярно-генетичних досліджень – фрагмент слизової оболонки ясен. Відносний рівень мРНК генів HIF1α, VEGFA, Pcg1, SDHA, LDHA у зразках оцінювали за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції зі зворотною транскрипцією в режимі реального часу (ЗТ-ПЛР). В якості референтного гена використаний GUSB. Для оцінки відтворюваності значень порогового циклу всі зразки ампліфікувались три рази. Специфічні пари праймерів і набори для аналізу досліджуваних генів виготовлені фірмою «Applied Biosystems» (США). Для визначення рівня експресії використовували ампліфікатор «CFX 96 Real-Time PCR Detection System» (Bio Rad, USA) [15].

Статистичний аналіз отриманих даних проводили за допомогою персонального комп'ютера із застосуванням комп'ютерних програм StatSoft Statistica 10, Microsoft Excel 2010. Для вибірок оцінювалась відповідність емпіричних розподілів нормальному закону (розподілення Гауса) за критеріями Колмогорова-Смірнова та Шапіро-Уїлка, відмінності між вибірками оцінювали за критерієм Манна-Уїтні та Крускала-Уоліса.

Результати дослідження та їх обговорення

Результати досліджень демонструють різний характер змін і певні особливості біохімічних і молекулярно-генетичних маркерів при різних захворюваннях пародонту.

На гістограмі (рис. 1) наведені дані про концентрацію МДА та активність каталази у хворих по групах. МДА є одним з інтегральних показників перекисного окислення ліпідів, концентрація якого вважається досить чутливим маркером визначення оксидативного стресу. Його рівень є показником інтенсивності запальних процесів у тканинах пародонту. Установлено статистично достовірне збільшення концентрації МДА у хворих I, II та III груп порівняно із групою IV (*p < 0,05). Таким чином, у хворих I групи рівень МДА збільшився у 1,8 разу; II – у 2,4 разу, III – у 2,8 разу. Отримані дані демонструють, що між першою та другою групами трохи більша відмінність результатів, ніж між другою та третьою (#p₁ < 0,05). Це дозволяє казати про процеси майже поступової інтенсифікації ПОЛ і дестабілізації клітинних мембран у міру поглиблення запальних і дистрофічно-запальних процесів у тканинах пародонту.

Одним з основних маркерів АОС вважається каталаза, рівень активності якої досить достовірно відображає стан антиоксидантного захисту. Установлено статистично

достовірне зниження активності каталази у хворих I, II та III груп порівняно із групою IV (*p < 0,05). Таким чином, у хворих I групи вона зменшилась у 1,3 разу; II – у 1,5 разу, III – у 1,6 разу. Отримані дані значень активності каталази демонструють аналогічну, але зворотну динаміку процесів, ніж рівень МДА. Тобто між першою та другою групами трохи більша відмінність результатів, ніж між другою та третьою (#p₁ < 0,05).

На гістограмі (рис. 2) наведені дані про антиоксидантно-прооксидантний індекс АПІ у хворих по групах. Що стосується індексу АПІ, то у хворих I групи він зменшився у 2,3 разу порівняно із групою IV; у II – у 3,3 разу, у III – у 4,6 разу (*p < 0,05). Отже, отримані результати інтенсивності ПОЛ, активності АОС та індексу АПІ дозволяють казати про більш вагоме напруження та дисбаланс у прооксидантно-антиоксидантних системах між хворими на гінгівіт і генералізований пародонтит початкового ступеня, ніж між хворими на генералізований пародонтит початкового й II ступеня.

На гістограмі (рис. 3) наведені дані про характер змін відсоткових взаємовідносин між рівнем експресії генів HIF1α та VEGF у хворих по групах. Установлено статистично достовірне збільшення відсоткового вмісту HIF1α у хворих I, II та III груп порівняно із групою IV (*p < 0,05). У хворих I групи він збільшився на 33,2 %; II – на 41,8 %, III – на 47,3 %. Між першою та другою групами відмінність результатів становить 8,6 %, а між другою та третьою – 5,5 % (#p₁ < 0,05). Динаміка змін VEGF має аналогічну тенденцію, але протилежну спрямованість. Данні цих обстежень дають підставу припускати, що в результаті порушення динамічної рівноваги між ПОС та АОС у сторону превалювання першої відбувається накопичення токсичних недоокислених продуктів ПОЛ і підвищення рівня АФК. Ці хімічні агенти можуть виступати як індуктори активації експресії транскрипційного фактора HIF1α та VEGF в умовах запалення й гіпоксії.

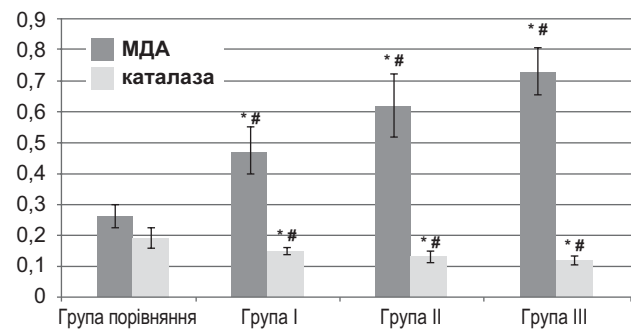


Рис. 1. Динаміка змін концентрації МДА (мкмоль/л) та активності каталази (мкат/л) у хворих на хронічний катаральний гінгівіт і генералізований пародонтит (M±σ). Примітки: *p – показник вірогідності відмінностей порівняно із групою порівняння; #p₁ – показник вірогідності відмінностей між групами.

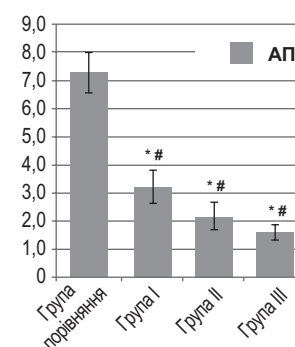


Рис. 2. Рівень антиоксидантно-прооксидантного індексу АПІ у хворих на хронічний катаральний гінгівіт і генералізований пародонтит (M±σ). Примітки: *p – показник вірогідності відмінностей порівняно із групою порівняння; #p₁ – показник вірогідності відмінностей між групами.

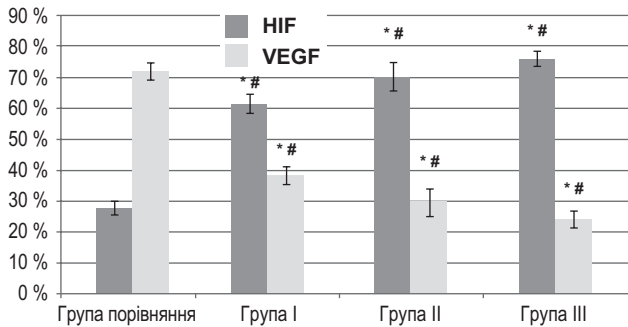


Рис. 3. Особливості змін відсоткових взаємовідносин між рівнем експресії генів HIF1α та VEGF у хворих на хронічний катаральний гінгівіт і генералізований пародонтит (M±σ). Примітки: *р – показник вірогідності відмінностей порівняно із групою порівняння; #p₁ – показник вірогідності відмінностей між групами.

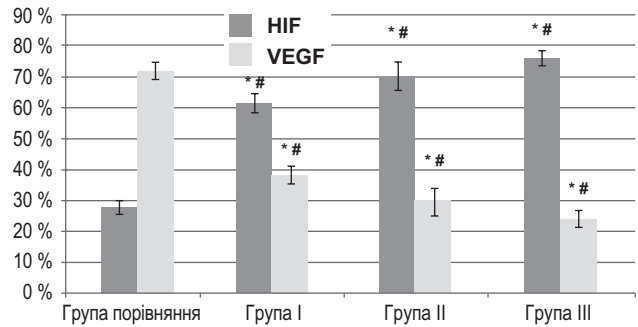


Рис. 4. Особливості змін відсоткових взаємовідносин між різними шляхами клітинного метаболізму у хворих на хронічний катаральний гінгівіт і генералізований пародонтит (M±σ). Примітки: *р – показник вірогідності відмінностей порівняно із групою порівняння; #p₁ – показник вірогідності відмінностей між групами.

Таблиця

Показники метаболічних маркерів ротової рідини, лактату й пірувату у хворих на хронічний катаральний гінгівіт і генералізований пародонтит (M±σ).

Група обстеження	кількість, n	Лактат, ммоль/мл	Піруват, ммоль/мл	п/л індекс
Порівняння	11	0,320±0,068	0,030±0,006	0,094±0,004
Група I	25	0,495±0,044 р* < 0,05, р# < 0,05	0,024±0,002 р* < 0,05, р# < 0,05	0,048±0,002 р* < 0,05, р# < 0,05
Група II	30	0,715±0,075 р* < 0,05, р# < 0,05	0,022±0,002 р < 0,05, р ₁ < 0,05	0,030±0,001 р* < 0,05, р# < 0,05
Група III	24	0,800±0,079 р* < 0,05, р# < 0,05	0,017±0,002 р* < 0,05, р# < 0,05	0,021±0,001 р* < 0,05, р# < 0,05

Примітки: *р – показник вірогідності відмінностей порівняно із групою порівняння; #р₁ – показник вірогідності відмінностей між групами.

На гістограмі (рис. 4) наведені дані про характер змін відсоткових взаємовідносин між різними шляхами клітинного метаболізму у хворих по групах. Отже, встановлено статистично достовірне збільшення відсоткового вмісту ферменту лактатдегідрогенази порівняно з ферментами фосфогліцераткіназою та сукцинатдегідрогеназою у хворих I, II та III груп порівняно з IV групою (*р < 0,05). У хворих I групи він переважав на 19,2 %; у II – на 40,7 %, у III – на 43%. Між першою та другою групами відмінність результатів становить 21,5 %, а між другою та третьою лише 2,3 % (#р₁ < 0,05). Отримані результати демонструють досить значні порушення основних шляхів метаболізму клітин у хворих на генералізований пародонтит у порівнянні із хворими на хронічний катаральний гінгівіт.

У табл. наведені дані про показники метаболічних маркерів ротової рідини, лактату й пірувату у хворих по групах. Установлено статистично достовірне збільшення вмісту лактату і зниження пірувату у хворих I, II та III груп порівняно із групою IV (р < 0,05). У хворих I групи кількість лактату підвищилась в 1,6 разу, а пірувату зменшилась в 1,3 разу; у II лактату – у 2,3 разу й пірувату у 1,4 разу відповідно, а у III – у 2,5 та 1,8 разу відповідно. Отримані дані демонструють, що в першій і другій групах кількість лактату збільшується більш значущо, ніж у другій і третій групах, тоді як кількість пірувату зменшується більш значущо у другій і третій групах, ніж у першій і другій (р₁ < 0,05). Отже, кількість молочної кислоти в ротовій рідині обстежених хворих із прогресуванням захворювання мала тенденцію до поступового наростання на відміну від піровиноградної кислоти, кількість якої поступово знижувалась. Ці зміни ілюструють досить складні механізми перебудови та адаптації тканин на глибокому молекулярно-генетичному рівні клітини.

Таким чином, запальні процеси, порушення мікроциркуляції з мобілізацією великої кількості біологічно-

активних речовин, розвиток місцевої гіпоксії, підвищення рівня ВРО та ПОЛ, зниження активності антиоксидантної ланки захисту, накопичення проміжних метаболітів, АФК й токсичних речовин призводять до погіршення трофіки клітин і зміни їх функціональної активності. Це підтверджується й певними особливостями змін маркерів гіпоксії, ПОЛ, АОС, а також окисно-відновних і метаболічно-енергетичних процесів при різних формах захворювань пародонту.

Висновки

1. Установлено тенденцію до підвищення рівня маломолекулярного діальдегіду в ротовій рідині, що вказує на підвищення інтенсивності вільнорадикального та перекисного окислення ліпідів при прогресуванні захворювань пародонту. Паралельно з цим відмічається зниження активності каталази як одного з маркерів антиоксидантної системи. Тобто спостерігається поступове виснаження систем антиоксидантного захисту. Значне зниження індексу АПП підтверджує наростання дисбалансу між ПОС та АОС у динаміці.
2. Вивчено особливості прояву гіпоксичного стану у тканинах пародонту шляхом визначення основних маркерів гіпоксії HIF1α та VEGF. Установлено, що при прогресуванні захворювань пародонту експресія гену HIF1α має тенденцію до значного переважання над VEGF. Відсотковий вміст HIF1α у хворих на гінгівіт, генералізований пародонтит початкового та I ступеня збільшується на 33,2, 41,8 та 47,3 % відповідно.
3. Установлено, що особливості метаболічних змін мають досить складний характер і супроводжуються значним переважанням долі анаеробного окислення при прогресуванні захворювань пародонту. Це підтверджується відповідними змінами метаболічних маркерів – PGK, SDHA, LDHA, лактату й пірувату.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белолицикая Г.Ф. Клинико-патогенетическое обоснование дифференцированной фармакотерапии генерализованного пародонтита: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук Белолицикой Г.Ф. – Одесса, 1996. – С. 126–140.
2. Гаврилов В.Б., Гаврилова А.П., Мажуль Л.М. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой // Вопр. мед. химии. – 1987. – 33, № 1. – С. 118–122.
3. Гирин С.В. Модификация метода определения активности каталазы в биологических субстратах // Лаб. диагностика. – 1999. – № 4. – С. 45–46.
4. Данилевский Н.Ф. Систематика болезней пародонта // Вісник стоматології. – 1994. – № 1. – С. 17–21.
5. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г. Метод определения активности каталазы // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 44–67.
6. Островский А.В. Биохимические показатели ротовой жидкости у больных хроническим катаральным гингивитом и генерализованным пародонтитом начальной-I и II степени // Вісник проблем біології та медицини. – 2014. – Вип. 2, том 2. – С. 56–58.
7. Рожко О.П., Деняга О.В., Левицкий А.П. Біохімічні показники ротової рідини в дітей з дифузним нетоксичним зобом у процесі профілактики основних стоматологічних захворювань // Вісник стоматології. – 2015. – № 1. – С. 88–91.
8. Семенов Г.Д., Мельничук Г.М., Ерстенюк Г.М. Стан інтенсивності окислювальної модифікації білків та активності антиоксидантних ферментів у ротовій рідині хворих на генералізований пародонтит // Архів клінічної медицини. – 2013. – № 2. – С. 68–71.
9. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Современные методы в биохимии. – М.: Медицина. – 1977. – С. 66–68.
10. Шварцнау Е.Г. Динимика биохимических показателей ротовой жидкости после лечебно-профилактических мероприятий у студентов с основными стоматологическими заболеваниями // Современная стоматология. – 2015. – № 5. – С. 22–25.
11. Artese L., Piattelli A., de Gouveia Cardoso L.A., Ferrari D.S., Onuma T., Piccirilli M., Favari M., Perrotti V., Simion M., Shibli J.A. Immunoeexpression of angiogenesis, nitric oxide synthase, and proliferation markers in gingival samples of patients with aggressive and chronic periodontitis // Journal of Periodontology. – 2010. – V. 81, № 5. – P. 718–726.
12. Bergmeyer H.U. Methods of Enzymatic Analysis / Bergmeyer H.U. (Ed.). – New York: Academic Press Inc. – 1963. – P. 1064.
13. Greijer A.E., Vanderwall L.E. The role of hypoxia inducible factor 1 (HIF-1) in hypoxia induced apoptosis // J. Clin. Pathol. – 2007. – V. 57. – P. 1009–1014.
14. Huang L.E., Bunn H.F. Hypoxia-inducible factor and its biomedical relevance // J. Biol. Chem. – 2003. – V. 278. – P. 19575–19578.
15. Livak K.J., Schmittgen T.D. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2- $\Delta\Delta C_t$ method. – Methods. – 2001. – V. 25. – P. 402–408.
16. Pugh C.W., Ratcliffe P.J. Regulation of angiogenesis by hypoxia: role of the HIF system // Nat. Med. – 2003. – V. 9. – P. 677–684.
17. Semenza G.L. Life with oxygen // Science. – 2007. – V. 318. – P. 62–64.

Основные аспекты гипоксически-метаболического состояния тканей полости рта при заболеваниях пародонта

А.В. Борисенко, Т.М. Кучмеровская, И.Г. Васильева, Е.С. Галанта, И.А. Воловик

Цель: изучить состояние биохимических и молекулярно-генетических показателей ротовой полости при воспалительных и дистрофически-воспалительных заболеваниях пародонта у лиц молодого возраста.

Методы. Спектрофотометрическим методом определены содержание лактата, пирувата, малонового диальдегида и активность каталазы. Уровень экспрессии генов HIF1a, VEGFA, Pkg1, SDHA, LDHA оценивали методом Real-Time PCR.

Результаты. Уровень МДА повышался, а активность каталазы снижалась: в I группе – в 1,8 и 1,3 раза; во II – в 2,4 и 1,5 раза; в III – в 2,8 и 1,6 раза соответственно (* $p < 0,05$). Уровень лактата повышался, а пирувата снижался: в I группе – в 1,6 и 1,3 раза; во II группе – в 2,3 и 1,4 раза; в III – в 2,5 и 1,8 раза соответственно ($p < 0,05$). Уровень экспрессии HIF1a возрос в I группе на 33,2%; во II – на 41,8%, в III – на 47,3% (* $p < 0,05$).

Вывод. По мере прогрессирования заболеваний пародонта усиливается интенсификация ПОЛ, снижается активность АОС, повышается уровень гипоксии и метаболических нарушений.

Ключевые слова: гингивит, генерализованный пародонтит, гипоксия, метаболизм, молекулярная генетика, HIF1a, VEGFA.

Basic aspects of hypoxic- metabolic state of oral cavity tissues in periodontal diseases

A. Borysenko, T. Kuchmerovska, I. Vasilyeva, O. Galanta, I. Volovyk

Aim: to study the state of biochemical and molecular-genetic parameters of the oral cavity in inflammatory and dystrophic-inflammatory diseases of periodontal disease in young people.

Methods. Spectrophotometric method determines the substance content of lactate, pyruvate, malonic dialdehyde, catalase activity. The level of expression of HIF1a, VEGFA, Pkg1, SDHA, LDHA genes was evaluated using Real-Time PCR.

Results. The level of malonic dialdehyde increased, and the catalase activity decreased: in I group – in 1,8 and 1,3 times; in II – in 2,4 and 1,5 times; in III – in 2,8 and 1,6 times respectively (* $p < 0,05$). The level of lactate increased, and the pyruvate decreased: in I group in 1,6 and 1,3 times; in II – in 2,3 and 1,4 times; in III – in 2,5 and 1,8 times respectively ($p < 0,05$). The level of expression of HIF1a increased in group I by 33,2%; in II – by 41,8%, in III – by 47,3% (* $p < 0,05$).

Conclusion. With the progression of periodontal diseases, intensification of LPO increased, activity of AOS decreased, the level of hypoxia and metabolic disorders increased.

Key words: gingivitis, generalized periodontitis, hypoxia, metabolism, molecular genetics, HIF1a, VEGFA.

Борисенко Анатолий Васильевич – д-р мед. наук, профессор,

заведующий кафедрой терапевтической стоматологии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца.

Адрес: ул. Зоологическая, 1, г. Киев, Украина, 03057. **Тел.:** +38(050)447-38-00. **E-mail:** tc@ntmu.kiev.ua.

Воловик Ирина Анатольевна – аспирант кафедры терапевтической стоматологии

Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца.

Адрес: ул. Зоологическая, 1, г. Киев, Украина, 03057. **E-mail:** tc@ntmu.kiev.ua.

Кучмеровская Тамара Муратовна – д-р биол. наук, профессор,

ведущий научный сотрудник Института биохимии им. А.В. Палладина. **Адрес:** ул. Леонтовича, 9, г. Киев, Украина, 01601.

Васильева Ирина Георгиевна – канд. биол. наук,

ведущий научный сотрудник, начальник отдела нейробиохимии Института нейрохирургии им. А.П. Ромоданова НАМН Украины

Адрес: ул. Платона Майбороды, 32, г. Киев, Украина, 04050. **E-mail:** vigcasileva@gmail.com.

Галанта Елена Степановна – научный сотрудник

отдела нейробиохимии Института нейрохирургии им. А.П. Ромоданова НАМН Украины.

Адрес: ул. Платона Майбороды, 32, г. Киев, Украина, 04050. **E-mail:** lenagalanta@gmail.com.