

## ІНФОРМАТИВНІСТЬ ПОКАЗНИКІВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ ДЛЯ ОЦІНКИ ОБ'ЄКТИВНОГО СТАТУСУ ХВОРИХ НА ГОСТРУ МІЄЛОЇДНУ ЛЕЙКЕМІЮ

Канд. біол. наук М. Ю. Аношина, канд. мед. наук Н. В. Горяїнова,  
канд. біол. наук М. В. Яговдик, канд. мед. наук О. В. Басова

ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України», Київ

*Мета роботи* — визначити показники перекисного окиснення ліпідів у хворих на гостру мієлоїдну лейкемію в дебюті захворювання та після проведеної за різними схемами індукційної хіміотерапії, дослідити наявність корелятивних зв'язків з CD117+, CD34+, PGP170+, CD117+/PGP170+, CD34+/PGP170+ та основними цитокинами, які мають найвагоміше значення в патогенезі гострої мієлоїдної лейкемії.

*Матеріали та методи.* Об'єктом досліджень були еритроцити та плазма крові 36 хворих на гостру мієлоїдну лейкемію у першому гострому періоді у віці від 25 до 74 років. Стан прооксидантної ланки окисного гомеостазу оцінювали за показниками перекисного окиснення ліпідів в еритроцитах і плазмі крові.

*Результати.* Установлено, що вже у дебюті захворювання у хворих на гостру мієлоїдну лейкемію на тлі вірогідного зниження активності каталази на 32,6 %, перекисної резистентності еритроцитів — у 3,6 разу, відбувалося суттєве підвищення вмісту продуктів пероксидації нейтральних ліпідів в еритроцитах — від 1,6 до 18,3 разу, в плазмі крові — від 2,7 до 9,2 разу залежно від показника перекисного окиснення ліпідів. Під час перекисного окиснення фосфоліпідів концентрація продуктів зростала в еритроцитах від 1,6 до 3,2 разу, у плазмі крові — від 1,2 до 1,6 разу. Проведення індукційної хіміотерапії за схемами «7+3» і FLAG достовірно знижувало концентрацію молекулярних продуктів перекисного окиснення ліпідів, але більшість показників не досягали межі фізіологічної норми, навіть у хворих на гостру мієлоїдну лейкемію в стадії ремісії.

*Висновки.* Отримані результати та дані кореляційного аналізу свідчать про інформативність показників перекисного окиснення ліпідів і правомірність їх використання для об'єктивної оцінки стану хворих на гостру мієлоїдну лейкемію.

*Ключові слова:* гостра мієлоїдна лейкемія, перекисне окиснення ліпідів, об'єктивний статус.

### ІНФОРМАТИВНОСТЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ ДЛЯ ОЦІНКИ ОБ'ЄКТИВНОГО СТАТУСУ БОЛЬНИХ ОСТРОЙ МІЄЛОЇДНОЮ ЛЕЙКЕМІЄЮ

Канд. біол. наук М. Ю. Аношина,  
канд. мед. наук Н. В. Горяїнова,  
канд. біол. наук М. В. Яговдик, канд. мед. наук А. В. Басова

*Цель работы* — определить показатели перекисного окисления липидов у больных острой миелоидной лейкемией в дебюте заболевания и после проведения по разным схемам индукционной химиотерапии, установить наличие коррелятивных связей с CD117+, CD34+, PGP170+, CD117+/PGP170+, CD34+/PGP170+ и основными цитокинами, которые имеют наибольшее значение в патогенезе острой миелоидной лейкемии.

*Материалы и методы.* Объектом исследования были эритроциты и плазма крови 36 больных острой миелоидной лейкемией в возрасте от 25 до 74 лет. Состояние прооксидантного звена окислительного гомеостаза оценивали по перекисному окислению липидов в эритроцитах и плазме крови.

*Результаты.* Установлено, что уже в дебюте заболевания у больных острой миелоидной лейкемией на фоне достоверного снижения активности каталазы на 32,6 %, происходило существенное повышение содержания в эритроцитах продуктов пероксидации нейтральных липидов — от 1,6 до 18,3 раза, в плазме крови — от 2,7 до 9,2 раза в зависимости от показателя. При перекисном окислении фосфоллипидов концентрация продуктов увеличилась в эритроцитах от 1,6 до 3,2 раза, в плазме крови — от 1,2 до 1,6 раза. Проведение индукционной химиотерапии по схемам «7 + 3» и FLAG достоверно снижало концентрацию молекулярных продуктов перекисного окисления липидов, но большинство показателей перекисного окисления липидов не достигали предела физиологической нормы, даже у больных острой миелоидной лейкемией в стадии ремиссии.

*Выводы.* Полученные результаты и данные корреляционного анализа свидетельствуют об информативности показателей перекисного окисления липидов и правомірности их использования для объективной оценки состояния больных острой миелоидной лейкемией.

*Ключевые слова:* острая миелоидная лейкемия, перекисное окисление липидов, объективный статус.

### INFORMATIVE INDICATOR OF LIPID PEROXIDATION FOR EVALUATION OBJECTIVE STATUS OF PATIENTS WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA

M. Yu. Anoshina, N. V. Goryainova, M. V. Yagovdik, O. V. Basova

*Purpose* — to determine lipid peroxidation in patients with acute myeloid leukemia at the onset of the disease and after induction chemotherapy for a variety of schemes, to establish the existence of correlative links with the SD117+ CD34+, PGP170+, CD117+/PGP170+, CD34+/PGP170+ and the main cytokines that are most important in the pathogenesis of acute myeloid leukemia. The results and data correlation analysis indicate the informativeness of lipid peroxidation and the legality of their use for the objective assessment of patients with acute myeloid leukemia.

*Materials and methods.* The object of the study were the red blood cells and blood plazama 36 acute myeloid leukemia patients aged 25 to 74 years. Status pro-oxidant level of oxidative homeostasis was assessed by lipid peroxidation in erythrocytes and plasma.

*Results.* It was found that in the onset of the disease in patients with acute myeloid leukemia in the background of significant reduction in the activity of catalase by 32.6 %, peroxide resistance of erythrocytes — 3.6 times occurred a significant increase in red blood cells the content of peroxidation lipid products — neutral from 1.6 to 18.3 time in plasma — from 2.7 to 9.2 times depending on the indicator. When the concentration of phospholipid peroxidation products significantly increased in the erythrocytes of 1,6 to 3,2 times in plasma — from 1.2 to 1.6 times. Carrying induction chemotherapy on a „7 + 3” and FLAG significantly reduces the content of molecular products, but the majority of lipid peroxidation did not reach beyond the physiological norm, even in patients with acute myeloid leukemia in remission.

*Conclusions.* The results of research and data correlation analysis show an informative indicator of lipid peroxidation and the legality of their use for the objective assessment of patients with acute myeloid leukemia.

*Keywords:* acute myeloid leukemia, lipid peroxidation, objective status.

Вивчення молекулярних механізмів ушкодження клітин під час патологічних процесів залишається провідним напрямком сучасної медичної науки. Відомо, що розвиток клінічних проявів захворювань залежить від адаптаційних можливостей різних біохімічних систем організму. Встановлено, що в генезі патологічних змін важливу роль відіграє збільшення продукції активних форм кисню через порушення механізмів регуляції кисневого гомеостазу й активації процесів вільнорадикального окиснення, у тому числі перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) [2, 3]. Як довели численні експериментальні та клінічні дослідження, баланс ПОЛ і його фізіологічного регулятора — антиоксидантної системи захисту (АОЗ) значною мірою визначає адаптаційні можливості організму, стан фізіологічних систем неспецифічної резистентності, від яких залежить і розвиток хвороби, і результат лікування [9, 11].

Досягнуті успіхи терапії лейкемії пов'язані насамперед із розробкою методів знищення пухлинних клітин в організмі хворої людини. Формування резистентності клітин пухлинної природи до ендогенних і екзогенних чинників, окрім її значення з біологічної точки зору в разі оцінювання взаємовпливу мікрооточуючих чинників та направленості клітинної мінливості в організмі, має медичні прикладні аспекти, які й становлять найбільший інтерес для лейкозології, оскільки практично всі протипухлинні лікарські препарати є субстратами тих чи інших систем внутрішньоклітинного захисту. Пошук способів впливу на системи, що викликають формування лікарської резистентності пухлинних клітин, має базуватися на загальнобіологічному уявленні про комплексний характер цього впливу і торкатися якомога більше механізмів захисту клітини на різних рівнях разом із мультимодальним підходом до пацієнтів.

У таких важливих для лейкемічної прогресії процесах як стимуляція проліферації клітин, зниження чутливості до апоптотичних сигналів, їх міграції та адгезії бере участь ген *c-KIT* (у разі імунофенотипування позначається як кластер диференціювання CD117). Гіперекспресія чи мутація *c-KIT* стабільно спостерігається у більшості хворих на гостру мієлоїдну лейкемію (ГМЛ). Слід урахувати, що зниження чутливості до апоптозу сприяє виникненню лікарської резистентності. Наявність CD117+ та CD34+ експресій використовується як додатковий маркер мієлоїдного фенотипу гострої лейкемії, особливо у випадках сумнівних діагностичних ситуацій. Доведено, що пацієнти з ГМЛ, у пухлинних клітинах яких відмічається коекспресія *c-KIT* та CD34, мають вищий рівень смертності [8].

У формуванні різних варіантів резистентності передбачається участь механізмів, які визначають запобігання або зниження цитотоксичності сполучень, що відрізняються чи не відрізняються за біохімічними, структурними й функціональними властивостями від безпосереднього індуктора

резистентності. У цьому разі внутрішньоклітинні мішені цих препаратів можуть бути різними, оскільки становлення резистентності може бути пов'язане зі взаємодією низки молекул, що мають значення в процесах збереження життєздатності нормальних та пухлинних клітин [5, 6, 12]. У процесі лікування лейкемії відбувається відбір лейкемічних клонів, стійких до протилейкемічних препаратів. Найважливішим чинником розвитку такої стійкості є транскрипційна активність MDR1, що кодує мембранний білок — Р-глікопротеїн (*pgp-170*) [7]. Деякі автори вважають *Pgp* незалежним чинником прогнозу у хворих із нормальним каріотипом, оскільки сучасні дані наполегливо засвідчують про необхідність віднесення хворих із гіперекспресією *Pgp* і нормальним каріотипом до групи несприятливого прогнозу [10].

Не останню роль в об'єктивній оцінці стану хворого та прогнозуванні ГМЛ відіграють цитокіни, сироваткові тимідинкіназа та  $\beta 2$ -мікроглобулін. Усі перелічені маркери вивчалися паралельно з показниками ПОЛ у процесі поданого наукового дослідження та саме з ними проводилося вивчення корелятивних зв'язків. Виявлення ранніх змін в активності цих систем і моніторинг стану хворого дає змогу отримати інформацію про спрямованість дії злоякісного процесу, визначити прогностичні критерії перебігу захворювання й оцінити ефективність лікування. На нашу думку, оцінюючи об'єктивний стан хворих на ГМЛ, для подальшої стратифікації лікування є доцільним використовувати показники активності процесів ПОЛ.

**Мета роботи** — визначити показники ПОЛ у хворих на ГМЛ у дебюті захворювання та після проведення індукційної хіміотерапії (ХТ) за різними схемами, дослідити наявність корелятивних зв'язків із CD117+, CD34+, PGP170+, CD117+/PGP170+, CD34+/PGP170+ та основними цитокінами, які мають найвагоміше значення в патогенезі ГМЛ.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Об'єктом досліджень були еритроцити та плазма крові 39 хворих на ГМЛ у першому гострому періоді у віці від 25 до 74 років, які надійшли у відділення захворювань системи крові ДУ «ІГТ НАМН України». Контрольну групу (К) склали 20 практично здорових осіб.

Біохімічні дослідження проводили до початку курсів індукційної ХТ (І група), після ХТ (ІІ група) за схемами FLAG (Іа) і «7+3» (ІІб) до виходу в ремісію, в стадії ремісії (відповідно, ІІа та ІІб підгрупи). Зразки крові для досліджень брали із ліктьової вени натще вранці з 8 до 10 год. Стан прооксидантної ланки окисного гомеостазу оцінювали за показниками ПОЛ в еритроцитах і плазмі крові за модифікованим спектрофотометричним методом, який створює можливість здійснювати

диференційоване визначення переокиснення ацилів у структурі фосфоліпідів, екстрагованих до ізопропанольної фази, і неетерифікованих інтермедіатів пероксидації жирних кислот нейтральних ліпідів, екстрагованих до гептанової фази [1]. Оптичну щільність кожної фази вимірювали на спектрофотометрі Helios  $\alpha$  (Thermo Electron Corporation, Велика Британія) проти відповідного контролю (гептанова та ізопропанольна фаза води) у разі довжини хвилі ( $\lambda$ ) < 220 нм, що віддзеркалює концентрацію ізольованих подвійних зв'язків (ІПЗ) в екстрагованих ненасичених жирних кислотах, які є субстратами ПОЛ. За  $\lambda$  < 232 нм вимірювали вміст дієнових кон'югатів (ДК); за  $\lambda$  < 268 нм — трієнових (ТК),  $\lambda$  = 278 нм — оксодієнових (ОДК), а  $\lambda$  = 400 нм — кінцевих продуктів ПОЛ типу шифових основ (ШО). Дані подано в Од/мл (одиницях оптичної щільності на 1 мл плазми або гемолізату еритроцитів). Розраховували індекси окиснення первинних молекулярних продуктів ПОЛ як співвідношення ДК до ІПЗ, вторинних — ОДК до ІПЗ, кінцевих — ШО до ІПЗ та коефіцієнти розподілу як співвідношення вмісту продуктів ПОЛ (ДК, ТК, ОДК, ШО) в еритроцитах і в плазмі крові — К ДК, К ТК, К ОДК, К ШО в разі пероксидації нейтральних ліпідів та фосфоліпідів.

Для імунофенотипових досліджень були використані моноклональні антитіла (МКА), детектуючі антигени анти-CD34, анти-CD33 та анти-CD117 (Becton Dickinson, США).

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою методів варіаційної статистики та кореляційного аналізу з використанням комп'ютерної програми Microsoft Excel XP.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Установлено, що вже в дебюті захворювання у хворих на ГМЛ суттєво активувалися процеси ПОЛ. Порівняно з даними здорових осіб (група К), в еритроцитах пацієнтів І групи в разі перекисного окиснення нейтральних ліпідів вірогідно зростає у 17,0 разу вміст ІПЗ, у 18,3 разу — ДК, у 7,4 разу — ТК і ОДК, у 1,6 разу — ШО. У разі перекисного окиснення фосфоліпідів ці показники достовірно збільшувалися, відповідно — у 2,0, 3,2, 2,3, 2,5 і 1,6 разу. У плазмі крові під час пероксидації нейтральних ліпідів концентрація ІПЗ, ДК, ТК, ОДК вірогідно зростала, відповідно, у 2,7, 3,2, 5,7 і 9,2 разу й у 1,3, 1,6, 1,3, 1,2 і 1,6 разу, відповідно, ІПЗ, ДК, ТК, ОДК, ШО — за пероксидації фосфоліпідів. Результати дослідження свідчать, що у хворих на ГМЛ у дебюті захворювання в еритроцитах відбулося значно більше накопичення первинних, вторинних і кінцевих молекулярних продуктів ПОЛ порівняно з плазмою, особливо в разі перекисного окиснення нейтральних ліпідів (табл. 1).

ПОЛ є механізмом оновлення мембран [4]. Під час активації процесів пероксидації накопичення цитотоксичних продуктів ПОЛ, зміни

у співвідношенні продуктів пероксидації нейтральних ліпідів і фосфоліпідів призводять до появи гідрофільних продуктів окиснення ліпідів, які порушують безперервність ліпідного бішару мембран у гідрофобних ділянках. Також важливе значення має дія активних продуктів ПОЛ на мембранні білки, їх структуру та функції. Зміна ліпід-ліпідних та білок-ліпідних співвідношень зумовлює зниження спроможності мембран еритроцитів до деформації, збільшення проникності мембран і посилення гемолізу. Доказом цього було вірогідне збільшення в плазмі крові хворих на ГМЛ у дебюті захворювання концентрації вільного гемоглобіну (Нб) до  $0,243 \pm 0,085$  г/л за  $0,031 \pm 0,009$  г/л у здорових осіб (група К). Вихід Нб з еритроцитів сприяв, у свою чергу, посиленню процесів пероксидації, оскільки гемоглобін у вільному стані має прооксидантні властивості. Про активацію процесів ПОЛ у дебюті ГМЛ свідчило підвищене шифоутворення — один із засобів утилізації ліпоперексидів, і суттєве зростання ступеня окиснення кінцевих продуктів пероксидації нейтральних ліпідів та фосфоліпідів (співвідношення ДК до ШО) в еритроцитах і плазмі крові — відповідно, у 9,2, 3,3, 5,4 та 1,4 разу порівняно з К (табл. 2).

Результати дослідження вказували на зрив компенсаторно-приспосувальних механізмів на клітинно-молекулярному рівні та опосередковано — на зниження активності АОЗ. Розбалансування в системі АОЗ–ПОЛ у хворих на ГМЛ підтверджувалося суттєвим зниженням показників перекисної резистентності еритроцитів (ПРЕ) — до  $41,8 \pm 3,4$  % за  $11,5 \pm 0,9$  % у здорових осіб, активності каталази (АК) до  $0,365 \pm 0,015$  мкат/л проти норми  $0,542 \pm 0,013$  мкат/л та, за даними літературних джерел, супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази, зміною вмісту тіолових сполук,  $\alpha$ -токоферолу, вітаміну А і трансферину, які мають антиоксидантну активність, холестерину, якому відводиться ключова роль у системі захисту організму від вільнорадикального окиснення, альбуміну — головного антиоксидантного білка плазми, порушення утилізації заліза, що може зумовлюватися токсичним впливом пухлини на печінку й шлунково-кишковий тракт.

Кровотворна тканина має низку метаболічних особливостей. Активність ферментів антирадикального захисту в кістковому мозку нижче, ніж у паренхіматозних органах. У клітинах здорового організму стаціонарний рівень ПОЛ є життєво важливою ланкою в регуляції проникності й транспорту речовин через біомембрани, у синтезі простагландинів і лейкотрієнів, метаболізмі стероїдних гормонів і катехоламінів, у диференціюванні й поділі клітин, у транспорті електронів у ланцюзі дихальних ферментів та інших клітинних механізмах [3]. Можна припустити, що накопичення токсичних продуктів ПОЛ унаслідок активації вільнорадикальних процесів у разі ГМЛ порушує кровотворення в кістковому

мозку (КМ) завдяки участі продуктів ПОЛ у регулюванні процесів проліферації та диференціації гемопоетичних клітин як безпосередньо, так і через систему імунітету та, можливо, цитокінів. Також

не виключено, що виявлені хромосомні аномалії, які відображають особливості цитогенетичних змін за ГМЛ, можуть виникати під впливом генотоксичних продуктів ПОЛ, здатних до ушкодження хромосом.

Таблиця 1

## Показники ПОЛ в еритроцитах і плазмі крові хворих на ГМЛ (М ± m)

Групи	Показники перекисного окиснення нейтральних ліпідів, Од/мл				
	Еритроцити				
	ІПЗ	ДК	ТК	ОДК	ШО
К	0,174 ± 0,019	0,113 ± 0,011	0,114 ± 0,011	0,102 ± 0,010	0,056 ± 0,004
Хворі на ГМЛ у першому гострому періоді					
І	2,960 ± 0,191 <sup>3</sup>	2,071 ± 0,141 <sup>3</sup>	0,838 ± 0,123 <sup>3</sup>	0,754 ± 0,098 <sup>3</sup>	0,090 ± 0,005 <sup>3</sup>
Па	3,663 ± 0,203 <sup>3,7</sup>	1,960 ± 0,126 <sup>3</sup>	0,575 ± 0,054 <sup>3,4</sup>	0,609 ± 0,027 <sup>3,6</sup>	0,071 ± 0,002 <sup>3,5</sup>
Пб	3,201 ± 0,199 <sup>3</sup>	1,406 ± 0,109 <sup>3,6,9</sup>	0,475 ± 0,012 <sup>3,5,9</sup>	0,559 ± 0,018 <sup>3,6,9</sup>	0,059 ± 0,002 <sup>3,6,9</sup>
Хворі на ГМЛ у стадії ремісії					
Ша	2,708 ± 0,151 <sup>3,12</sup>	1,296 ± 0,093 <sup>3,6,12</sup>	0,394 ± 0,011 <sup>3,6,12</sup>	0,501 ± 0,019 <sup>3,6,12</sup>	0,053 ± 0,003 <sup>6,12</sup>
Шб	2,041 ± 0,110 <sup>3,12</sup>	1,063 ± 0,071 <sup>3,6,9,11</sup>	0,258 ± 0,019 <sup>3,6,9,12</sup>	0,416 ± 0,017 <sup>3,6,9,12</sup>	0,054 ± 0,004 <sup>3,6,7,12</sup>
Групи	Плазма крові				
	ІПЗ	ДК	ТК	ОДК	ШО
	К	1,640 ± 0,080	1,100 ± 0,070	0,192 ± 0,022	0,165 ± 0,020
Хворі на ГМЛ у першому гострому періоді					
І	4,461 ± 0,156 <sup>3</sup>	3,525 ± 0,139 <sup>3</sup>	1,091 ± 0,101 <sup>3</sup>	1,522 ± 0,102 <sup>3</sup>	0,138 ± 0,011 <sup>2</sup>
Па	4,756 ± 0,111 <sup>3,4</sup>	3,918 ± 0,126 <sup>3,6</sup>	1,769 ± 0,160 <sup>3,6</sup>	1,079 ± 0,101 <sup>3,6</sup>	0,147 ± 0,013 <sup>1,5</sup>
Пб	4,454 ± 0,227 <sup>9</sup>	3,539 ± 0,113 <sup>9</sup>	1,383 ± 0,121 <sup>9</sup>	0,883 ± 0,038 <sup>3,6,8</sup>	0,154 ± 0,012 <sup>3,6,7</sup>
Хворі на ГМЛ у стадії ремісії					
Ша	4,198 ± 0,116 <sup>3,4,12</sup>	3,334 ± 0,112 <sup>3,4,9</sup>	0,991 ± 0,044 <sup>3,5,12</sup>	0,877 ± 0,032 <sup>3,6,12</sup>	0,158 ± 0,013 <sup>3,6,12</sup>
Шб	3,906 ± 0,112 <sup>3,5,7,12</sup>	3,001 ± 0,101 <sup>3,6,8,11</sup>	0,822 ± 0,038 <sup>3,6,9,12</sup>	0,706 ± 0,029 <sup>3,6,9,12</sup>	0,176 ± 0,012 <sup>2,6,12,12</sup>
Групи	Показники перекисного окиснення фосфоліпідів, Од/мл				
	Еритроцити				
	ІПЗ	ДК	ТК	ОДК	ШО
К	1,680 ± 0,090	0,762 ± 0,062	0,544 ± 0,027	0,445 ± 0,037	0,160 ± 0,011
Хворі на ГМЛ у першому гострому періоді					
І	3,347 ± 0,206 <sup>3</sup>	2,413 ± 0,112 <sup>3</sup>	1,267 ± 0,044 <sup>3</sup>	1,122 ± 0,041 <sup>3</sup>	0,249 ± 0,016 <sup>3</sup>
Па	3,889 ± 0,196 <sup>3</sup>	2,497 ± 0,121 <sup>3</sup>	1,395 ± 0,043 <sup>3,4</sup>	0,988 ± 0,036 <sup>3,6</sup>	0,229 ± 0,019 <sup>2,6</sup>
Пб	3,114 ± 0,105 <sup>3,9</sup>	2,119 ± 0,107 <sup>3,5,8</sup>	0,981 ± 0,022 <sup>3,6,9</sup>	0,873 ± 0,021 <sup>3,6,9</sup>	0,199 ± 0,010 <sup>3,6,9</sup>
Хворі на ГМЛ у стадії ремісії					
Ша	2,472 ± 0,121 <sup>3,6,12</sup>	1,615 ± 0,086 <sup>3,6,12</sup>	0,821 ± 0,021 <sup>3,6,12</sup>	0,772 ± 0,013 <sup>3,6,12</sup>	0,196 ± 0,009 <sup>3,5,12</sup>
Шб	2,102 ± 0,101 <sup>3,6,8,12</sup>	1,012 ± 0,042 <sup>3,6,9,12</sup>	0,711 ± 0,019 <sup>3,6,9,12</sup>	0,602 ± 0,010 <sup>3,6,9,12</sup>	0,160 ± 0,009 <sup>6,9</sup>
Групи	Плазма крові				
	ІПЗ	ДК	ТК	ОДК	ШО
	КГ	7,390 ± 0,530	3,360 ± 0,270	1,920 ± 0,200	2,320 ± 0,020
Хворі на ГМЛ у першому гострому періоді					
І	9,882 ± 0,277 <sup>3</sup>	5,275 ± 0,197 <sup>3</sup>	2,463 ± 0,074 <sup>1</sup>	2,826 ± 0,093 <sup>3</sup>	0,133 ± 0,011 <sup>3,6</sup>
Па	8,812 ± 0,310 <sup>1,4</sup>	4,931 ± 0,127 <sup>3,4</sup>	2,605 ± 0,084 <sup>2,5</sup>	2,968 ± 0,084 <sup>3</sup>	0,146 ± 0,011 <sup>3,6</sup>
Пб	7,891 ± 0,215 <sup>6</sup>	4,117 ± 0,091 <sup>2,6,9</sup>	2,348 ± 0,076 <sup>2,8</sup>	2,656 ± 0,031 <sup>3,4,9</sup>	0,113 ± 0,009 <sup>3,6,9</sup>
Хворі на ГМЛ у стадії ремісії					
Ша	7,022 ± 0,211 <sup>6,12</sup>	3,868 ± 0,083 <sup>6,10,12</sup>	1,996 ± 0,096 <sup>6,12</sup>	2,434 ± 0,065 <sup>5,12</sup>	0,101 ± 0,008 <sup>1,6,12</sup>
Шб	6,298 ± 0,204 <sup>6,7,12</sup>	3,611 ± 0,061 <sup>6,8,12</sup>	1,908 ± 0,058 <sup>6,12</sup>	2,149 ± 0,072 <sup>3,6,9,12</sup>	0,099 ± 0,005 <sup>2,6,12</sup>

Примітка: група К — практично здорові особи (n < 20); І група — хворі на ГМЛ у дебюті захворювання до початку індукційної ХТ (n < 18); ІІ група — хворі в першому гострому періоді після ХТ: Па — «7+3» (n < 13); Пб — FLAG (n < 5); ІІІ група — хворі в стадії ремісії: Ша — (n < 13); Шб — (n < 5); <sup>1,2,3</sup> — різниця показників порівняно з групою К (відповідно, p < 0,05; p < 0,01; p < 0,001); <sup>4,5,6</sup> — різниця показників порівняно з І групою (відповідно, p < 0,05; p < 0,01; p < 0,001); <sup>7,8,9</sup> — різниця показників між а-б підгрупами (відповідно, p < 0,05; p < 0,01; p < 0,001); <sup>10,11,12</sup> — різниця показників між Па-Ша та Пб-Шб (відповідно, p < 0,05; p < 0,01; p < 0,001).

Таблиця 2

Показники ступеня окиснення кінцевих продуктів ПОЛ в еритроцитах і плазмі крові хворих на ГМЛ, (М ± m)

Групи	Показники ступеня окиснення ліпідів — ДК/ШО — за пероксидації в:			
	еритроцитах		плазмі крові	
	нейтральних ліпідів	фосфоліпідів	нейтральних ліпідів	фосфоліпідів
К	2,510 ± 0,620	4,210 ± 0,390	4,780 ± 0,260	30,400 ± 2,870
I	23,011 ± 2,941 <sup>2</sup>	13,838 ± 1,623 <sup>2</sup>	25,754 ± 2,708 <sup>2</sup>	40,990 ± 2,881 <sup>1</sup>

Примітки: група К — практично здорові особи (n < 20); I група — хворі на ГМЛ у дебюті захворювання до початку індукційної ХТ (n < 18); <sup>1,2</sup> — різниця показників порівняно з К групою (відповідно, p < 0,01; p < 0,001).

Проведений кореляційний аналіз виявив взаємозв'язок показників ПОЛ із певними прогностичними чинниками ГМЛ. Установлено, що кількість бластів у КМ позитивно корелює з рівнем в еритроцитах ІПЗ (r < 0,361; p < 0,05), ДК (r = 0,335; p < 0,05), з ДК/ІПЗ (r < 0,358; p < 0,05), зі ступенем окиснення вторинних (ДК/ОДК) (r = 0,363; p < 0,05) та кінцевих (ДК/ШО) продуктів пероксидації

нейтральних ліпідів (r < 0,427; p < 0,01). Вміст β2-мікроглобуліну має кореляційні зв'язки з ТК (r = - 0,332; p < 0,05), ОДК (r = - 0,343; p < 0,05), ДК/ІПЗ (r = - 0,336; p < 0,05), ОДК/ІПЗ (r = - 0,369; p < 0,05), ДК/ТК і ДК/ОДК, відповідно (r < 0,344; r < 0,341; p < 0,05), у разі перекисного окиснення нейтральних ліпідів та ДК/ІПЗ (r = - 0,343; p < 0,05), ОДК/ІПЗ (r = - 0,403; p < 0,05), ДК/ТК (r < 0,334;

Таблиця 3

Коефіцієнти кореляції показників ПОЛ в еритроцитах хворих на ГМЛ із CD117+, CD34+, PGP170+, CD117+/PGP170+ та CD34+/PGP170+

Показники	CD117+/PGP170+	CD34+/CD117+	CD34+/PGP170+	CD117+	CD34+	PGP170+
Тимідинкіназа		0,860 <sup>3</sup>		0,862 <sup>3</sup>		
β <sub>2</sub> -мікроглобулін		0,641 <sup>3</sup>		0,645 <sup>3</sup>		- 0,462 <sup>2</sup>
I	ДК					0,406 <sup>2</sup>
	ТК		0,422 <sup>2</sup>			0,884 <sup>3</sup>
	ОДК		0,458 <sup>2</sup>			0,894 <sup>3</sup>
	ДК/ІПЗ				- 0,381 <sup>1</sup>	0,601 <sup>3</sup>
	ОДК/ІПЗ		0,441 <sup>2</sup>			0,922 <sup>3</sup>
	ДК/ТК					- 0,430 <sup>2</sup>
	ДК/ОДК				0,413 <sup>2</sup>	- 0,489 <sup>2</sup>
	ТК/ОДК		- 0,434 <sup>2</sup>			
II	ДК		0,336 <sup>1</sup>			0,608 <sup>3</sup>
	ТК					0,431 <sup>2</sup>
	ОДК					0,447 <sup>2</sup>
	ДК/ІПЗ					0,706 <sup>3</sup>
	ОДК/ІПЗ				- 0,354 <sup>1</sup>	
	ШО/ІПЗ	- 0,410 <sup>2</sup>		- 0,333 <sup>1</sup>		
	ДК/ОДК					0,540 <sup>3</sup>
	ТК/ОДК					
	ДК/ШО			- 0,346 <sup>1</sup>		0,496 <sup>3</sup>
	К ДК					- 0,458 <sup>2</sup>
	К ТК					- 0,460 <sup>2</sup>
	К ОДК					- 0,522 <sup>3</sup>
К ШО					- 0,341 <sup>1</sup>	

Примітка: <sup>1,2,3</sup> — вірогідність кореляції, відповідно, p < 0,05; p < 0,01; p < 0,001; I — показники пероксидації нейтральних ліпідів; II — показники пероксидації фосфоліпідів.

Таблиця 4

Коефіцієнти кореляції показників ПОЛ у плазмі крові хворих на ГМЛ із CD117+, CD34+, PGP170+, CD117+/PGP170+ та CD34+/PGP170+

Показники	CD117+/PGP170+	CD34+/CD117+	CD34+/PGP170+	CD117+	CD34+	PGP170+	
I	ТК		0,409 <sup>2</sup>			0,808 <sup>3</sup>	
	ДК/ПЗ		0,371 <sup>1</sup>			0,547 <sup>3</sup>	
	ДК/ТК		0,370 <sup>1</sup>				
	ТК/ОДК			0,431 <sup>2</sup>		0,941 <sup>3</sup>	
	КТК		0,359 <sup>1</sup>				
	КОДК						
II	ПЗ	0,360 <sup>1</sup>	0,477 <sup>2</sup>		0,337 <sup>1</sup>		
	ДК	0,331 <sup>1</sup>	0,372 <sup>1</sup>				
	ТК	0,339 <sup>1</sup>			0,333 <sup>1</sup>	0,331 <sup>1</sup>	
	ОДК	0,388 <sup>1</sup>			0,384 <sup>1</sup>	0,346 <sup>1</sup>	
	ДК/ПЗ					0,717 <sup>3</sup>	
	ОДК/ПЗ		- 0,561 <sup>3</sup>			0,401 <sup>1</sup>	
	ДК/ТК		0,524 <sup>3</sup>				
	ДК/ОДК		0,542 <sup>3</sup>				
	ДК/ШО	- 0,401 <sup>1</sup>	0,527 <sup>3</sup>			- 0,422 <sup>2</sup>	
	К ДК	- 0,455 <sup>2</sup>	- 0,340 <sup>1</sup>			- 0,458 <sup>2</sup>	0,450 <sup>2</sup>
	К ТК	- 0,436 <sup>2</sup>				- 0,460 <sup>2</sup>	
	К ОДК	- 0,508 <sup>3</sup>	- 0,333 <sup>1</sup>			- 0,522 <sup>3</sup>	0,375 <sup>1</sup>
	К ШО					- 0,341 <sup>1</sup>	

**Примітка:** <sup>1, 2, 3</sup> — вірогідність кореляції, відповідно,  $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ ;  $p < 0,001$ ; I — показники пероксидації нейтральних ліпідів; II — показники пероксидації фосфоліпідів.

$p < 0,05$ ) і ДК/ОДК ( $r < 0,508$ ;  $p < 0,001$ ) — фосфоліпідів. У плазмі крові виявлено кореляцію між кількістю бластів у КМ і показниками пероксидації нейтральних ліпідів: ПЗ ( $r < 0,551$ ;  $p < 0,001$ ), ДК ( $r < 0,350$ ;  $p < 0,05$ ), ДК/ПЗ ( $r = - 0,484$ ;  $p < 0,01$ ), ШО/ПЗ ( $r = - 0,579$ ;  $p < 0,001$ ), ДК/ОДК ( $r = - 0,368$ ;  $p < 0,05$ ), ТК/ОДК ( $r < 0,430$ ;  $p < 0,05$ ), ДК/ШО ( $r < 0,392$ ;  $p < 0,05$ ). Кількість лейкоцитів негативно корелює з такими показниками пероксидації фосфоліпідів в еритроцитах: ОДК/ПЗ ( $r = - 0,337$ ;  $p < 0,05$ ) та КОДК ( $r = - 0,381$ ;  $p < 0,05$ ). Високий позитивний кореляційний зв'язок встановлено з ДК/ОДК ( $r < 0,542$ ;  $p < 0,001$ ) і ТК/ОДК ( $r < 0,541$ ;  $p < 0,001$ ). Підвищення концентрації продуктів ПОЛ позитивно корелює з активністю тимідинкінази: ПЗ ( $r < 0,548$ ;  $p < 0,001$ ), ДК ( $r < 0,609$ ;  $p < 0,001$ ), ТК ( $r < 0,791$ ;  $p < 0,001$ ), ОДК ( $r < 0,573$ ;  $p < 0,001$ ). Визначено кореляційні зв'язки показників ПОЛ із наявністю експресії клітинами ПК CD117+, CD34+, PGP170+, коекспресії CD117+/PGP170+ та CD34+/PGP170+ (табл. 3 і 4).

Виявлено кореляційні зв'язки показників ПОЛ з основними цитокинами (табл. 5 і 6).

Проведення курсів індукційної хіміотерапії (ІХТ) за схемою «7 + 3» в еритроцитах у разі перекисного окиснення нейтральних ліпідів достовірно

зменшувало, порівняно з даними у хворих до ІХТ, вміст ТК, ОДК і ШО, відповідно, у 1,5, 1,2 та 1,3 рази і ще меншою мірою ОДК та ШО — у разі пероксидації фосфоліпідів. Застосування ІХТ за схемою FLAG ще суттєвіше знижувало концентрацію в еритроцитах цих молекулярних продуктів, а також ДК — у разі пероксидації нейтральних ліпідів, відповідно, у 1,8, 1,4, 1,5 і 1,5 рази. За перекисного окиснення фосфоліпідів були вірогідно знижені від 1,1 до 1,3 рази показники ДК, ТК, ОДК та ШО. Установлено міжгрупову (II–III) та міжпідгрупову (a–b) різницю показників. Таку тенденцію змін активності процесів ПОЛ під впливом лікування спостерігали й у плазмі крові. Вихід хворих на ГМЛ у клініко-гематологічну ремісію супроводжувався подальшим зниженням в еритроцитах і в плазмі крові концентрації продуктів пероксидації як нейтральних ліпідів, так і фосфоліпідів. Але більшість із показників навіть у стадії ремісії не досягали межі фізіологічної норми, за винятком показників ШО в еритроцитах і ТК у плазмі крові.

## ВИСНОВКИ

1. Установлено, що вже в дебюті захворювання у хворих на ГМЛ на тлі вірогідного зниження

Таблиця 5

Коефіцієнти кореляції показників ПОЛ в еритроцитах хворих на ГМЛ у дебюті захворювання з цитокінами

Показники	П-1	П-2	П-4	П-6	П-8	П-10	ФНП	γ-IFN	
I	ІПЗ	-0,334 <sup>1</sup>	-0,385 <sup>1</sup>						
	ДК			-0,645		-0,374 <sup>1</sup>			
	ТК		0,712		0,418 <sup>2</sup>				
	ОДК		0,392	-0,488	0,384 <sup>2</sup>				
	ШО		-0,552		0,629 <sup>3</sup>				
	ДК/ІПЗ	0,516 <sup>3</sup>	0,680 <sup>3</sup>			-0,460 <sup>2</sup>	0,381 <sup>1</sup>	0,369 <sup>1</sup>	
	ОДК/ІПЗ				0,358 <sup>1</sup>	0,465 <sup>2</sup>		0,351 <sup>1</sup>	
	ШО/ІПЗ				0,612 <sup>3</sup>	0,559 <sup>3</sup>			
	ДК/ТК				-0,339 <sup>1</sup>	-0,521 <sup>3</sup>			0,398 <sup>1</sup>
	ДК/ОДК					-0,450 <sup>2</sup>		0,592 <sup>3</sup>	0,403 <sup>1</sup>
	ТК/ОДК							0,611 <sup>3</sup>	
	ДК/ШО							0,399 <sup>1</sup>	
	КДК			0,451 <sup>2</sup>			0,393 <sup>2</sup>		
	КТК						0,636 <sup>3</sup>		
	КОДК						0,578 <sup>3</sup>	0,388 <sup>1</sup>	
КШО	-0,372 <sup>1</sup>	-0,345 <sup>1</sup>							
II	ІПЗ	-0,488	-0,835		0,508 <sup>3</sup>				
	ДК	-0,432		-0,306	0,402 <sup>1</sup>				
	ТК	-0,428	0,332						
	ОДК	-0,348	0,375						
	ШО		-0,418						
	ОДК/ІПЗ				-0,410 <sup>2</sup>			-0,512 <sup>3</sup>	
	ШО/ІПЗ				-0,346 <sup>1</sup>				
	ДК/ТК				0,456 <sup>2</sup>	-0,437 <sup>2</sup>			
	ДК/ОДК				0,351 <sup>1</sup>	-0,378 <sup>1</sup>		0,876 <sup>3</sup>	
	ТК/ОДК					0,350 <sup>1</sup>		0,677 <sup>3</sup>	
	К ДК				0,580 <sup>3</sup>				
	К ОДК	0,383 <sup>1</sup>							
К ШО		-0,345 <sup>1</sup>							

**Примітка:** <sup>1,2,3</sup> — вірогідність кореляції, відповідно,  $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ ;  $p < 0,001$ ; I — показники пероксидації нейтральних ліпідів; II — показники пероксидації фосфоліпідів.

активності каталази на 32,6 %, перекисної резистентності еритроцитів — у 3,6 разу відбувалося суттєве підвищення вмісту продуктів пероксидації нейтральних ліпідів в еритроцитах — від 1,6 до 18,3 разу, в плазмі крові — від 2,7 до 9,2 разу залежно від показника ПОЛ. У разі перекисного окиснення фосфоліпідів концентрація продуктів зростала в еритроцитах від 1,6 до 3,2 разу, у плазмі крові — від 1,2 до 1,6 разу.

2. Проведення індукційної ХТ за схемами «7 + 3» і FLAG достовірно знижувало концентрацію молекулярних продуктів ПОЛ, але більшість показників не досягали межі фізіологічної норми, навіть у хворих на ГМЛ у стадії ремісії, за винятком показника

ШО — в еритроцитах та ТК — у плазмі крові в разі пероксидації фосфоліпідів.

3. Проведений кореляційний аналіз довів, що в дебюті захворювання показники ПОЛ мають більш-менш тісні взаємозв'язки з низкою прогностичних чинників, основних цитокінів та показників експресії CD117+, CD34+, PGP170+, CD117+/PGP170+ та CD34+/PGP170+.

4. Отримані результати дослідження та дані кореляційного аналізу свідчать про інформативність показників ПОЛ і правомірність їх використання в перспективі для об'єктивної оцінки якості життя й ефективності лікування хворих на ГМЛ.

Таблиця 6

Коефіцієнти кореляції показників ПОЛ у плазмі крові хворих на ГМЛ в дебюті захворювання з цитокінами

Показники	П-1	П-2	П-4	П-6	П-8	П-10	ФНП	γ-IFN
I								
ПЗ	-0,335 <sup>1</sup>	-0,400 <sup>1</sup>						
ШО				0,508 <sup>3</sup>				
ДК/ПЗ		0,380 <sup>3</sup>		-0,425 <sup>2</sup>				
ОДК/ПЗ				0,497 <sup>3</sup>		-0,440 <sup>2</sup>		
ШО/ПЗ				0,545 <sup>3</sup>	0,411 <sup>2</sup>			
ДК/ТК			-0,347 <sup>1</sup>	-0,455 <sup>2</sup>	-0,362 <sup>1</sup>	0,522 <sup>3</sup>	0,357 <sup>1</sup>	
ДК/ОДК			-0,343 <sup>1</sup>	-0,400 <sup>1</sup>	-0,336 <sup>1</sup>		0,363 <sup>2</sup>	
ТК/ОДК							0,382 <sup>1</sup>	
КДК			0,451 <sup>2</sup>			0,393 <sup>2</sup>		
КТК						0,636 <sup>3</sup>		
КОДК						0,578 <sup>3</sup>	0,388 <sup>1</sup>	
II								
ПЗ						-0,344 <sup>1</sup>		
ТК						-0,379 <sup>1</sup>	-0,334 <sup>1</sup>	
ОДК	-0,408 <sup>2</sup>	-0,396 <sup>1</sup>				-0,504 <sup>3</sup>		
ШО/ПЗ				-0,445 <sup>2</sup>				
ДК/ТК				-0,490 <sup>2</sup>	-0,394 <sup>1</sup>			
ДК/ОДК				-0,433 <sup>2</sup>	-0,335 <sup>1</sup>			0,540 <sup>3</sup>
К ДК				0,580 <sup>3</sup>				
К ОДК	0,383 <sup>1</sup>							
К ШО		-0,345 <sup>1</sup>						

**Примітка:** <sup>1, 2, 3</sup> — вірогідність кореляції, відповідно,  $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ ;  $p < 0,001$ ; I — показники пероксидації нейтральних ліпідів; II — показники пероксидації фосфоліпідів.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Аношина М. Ю. Оценка свободнорадикального окисления липидов в эритроцитах и плазме крови / М. Ю. Аношина, И. И. Лановенко // Физиологический журнал. — 1994. — № 40 (5–6). — С. 51–56.
2. Антиокислительная активность плазмы крови — тест нарушения биологических функций эндоекологии, экзотрофии и реакции воспаления / В. Н. Титов, В. В. Крылин, В. А. Дмитриев, Я. И. Яшин // Клин. лаб. диагностика. — 2010. — № 7. — С. 3–14.
3. Горожанская Э. Г. Свободнорадикальное окисление и механизмы антиоксидантной защиты в нормальной клетке и при опухолевых заболеваниях (лекция) / Э. Г. Горожанская // Клин. лаб. диагностика. — 2010. — № 6. — С. 28–44.
4. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты / Е. Б. Меньшикова, В. З. Ланкин, Н. К. Зенков [и др.]. — М.: Слово, 2006. — 556 с.
5. Activation of  $\beta$ -catenin signalling by GSK-3 inhibition increases P-glycoprotein expression in brain endothelial cells / J. C. Lim, K. D. Kania, H. Wijesuriya [et al.] // J. Neurochemistry. — 2008. — Vol. 106, № 4. — P. 1855–1865.
6. Hoeller D. Targeting the ubiquitin system in cancer therapy / D. Hoeller, I. Dikic // Nature. — 2009. — Vol. 458, № 7237. — P. 438–444.
7. Katayama K. FBXO15 regulates P-glycoprotein / ABCB1 expression through the ubiquitin-proteasome pathway in cancer cells / K. Katayama, K. Noguchi, Y. Sugimoto // Cancer Science. — 2013. — Vol. 104, № 6. — P. 694–702.
8. Proliferation of human myeloid leukemia cell line associated with the tyrosine-phosphorylation and activation of the proto-oncogene c-kit product / A. Kuriu, H. Ikeda, Y. Kanakura [et al.] // Blood. — 2011. — Vol. 118, № 11. — P. 2834–2840.
9. Reddy S. P. The antioxidant response element and oxidative stress modifiers in airway diseases / S. P. Reddy // Curr. Mol. Med. — 2008. — Vol. 5. — P. 376–383.

10. The prognostic value of P-glycoprotein (ABCB) and breast cancer resistance protein (ABCG2) in adults with de novo acute myeloid leukemia with normal karyotype / D. Damiani, M. Tiribelli, E. Calistri [et al.] // *Haematologica*. — 2006. — № 91. — P. 825–828.
11. *Therond P.* Oxidative stress and damages to biomolecules (lipids, proteins, DNA) / P. Therond // *Ann. Pharm. Fr.* — 2006. — Vol. 64, № 6. — P. 383–389.
12. The temporal relationship between ABCB1 promoter hypomethylation, ABCB1 expression and acquisition of drug resistance / K. Reed, S. L. Hembruff, J. A. Sprowl [et al.] // *Pharmacogenomics J.* — 2010. — Vol. 10, № 6. — P. 489–504.

## КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН ХМАПО ПЛАТНИХ ЦИКЛІВ СПЕЦІАЛІЗАЦІЇ Й УДОСКОНАЛЕННЯ ЛІКАРІВ НА 2016 РІК

### КАФЕДРА СІМЕЙНОЇ МЕДИЦИНИ, НАРОДНОЇ ТА НЕТРАДИЦІЙНОЇ МЕДИЦИНИ, САНОЛОГІЇ

*Зав. кафедри проф. Шкляр С. П. тел. 725-26-99; 093-553-26-72*

Народна та нетрадиційна медицина (для лікарів, які атестуються на II, I, вищу категорію)	15.02–16.03
Народна та нетрадиційна медицина (для лікарів, які підтверджують звання лікар-спеціаліст)	21.03–19.04
Санологія (для лікарів, які атестуються на II, I, вищу категорію)	29.08–27.09
Санологія (для лікарів лікувального, педіатричного, медико-профілактичного профілю)	19.09–19.12
Народна та нетрадиційна медицина (для лікарів, які атестуються на II, I, вищу категорію)	29.09–28.10
Загальна практика – сімейна медицина (для лікарів, які підтверджують звання лікар-спеціаліст)	31.10–29.11

### КАФЕДРА ТЕРАПІЇ

*Зав. кафедри проф. Березняков І. Г. тел. 725-09-47; 725-09-40*

Терапія (для лікарів, які атестуються на II, I, вищу категорію)	21.04–24.05
Терапія (для лікарів, які атестуються на II, I, вищу категорію)	05.09–04.10
Терапія (для лікарів, які атестуються на II, I, вищу категорію)	07.11–06.12

### КАФЕДРА ТЕРАПІЇ, РЕВМАТОЛОГІЇ ТА КЛІНІЧНОЇ ФАРМАКОЛОГІЇ

*Зав. кафедри проф. Опарін О. А. тел. 706-46-17; 725-06-20*

Внутрішні хвороби	01.09–31.12
-------------------	-------------

### КАФЕДРА ГЕНЕТИКИ, АКУШЕРСТВА, ГІНЕКОЛОГІЇ ТА МЕДИЦИНИ ПЛОДА

*Зав. кафедри проф. Назаренко Л. Г. тел. 93-41-87; 93-00-72*

Ультразвукова діагностика (для лікарів, які підтверджують звання лікар-спеціаліст)	10.02–11.03
Акушерство та гінекологія	01.03–30.06
Ультразвукова діагностика в перинатології, генетиці та гінекології (для лікарів УЗД, лікарів лікувального профілю та інших спеціальностей)	17.03–15.04
Акушерство та гінекологія	01.09–30.12
Скринінгові програми в перинатальній медицині (для акушерів-гінекологів, неонатологів, генетиків, лікарів сімейної медицини, лікарів УЗД)	03.10–02.11
Ультразвукова діагностика (для лікарів, які атестуються на II, I, вищу категорію)	04.11–02.12