

УДК 616.62-006.6-077.17

Федевич В. С.

## ГЕНОТИПИ ГЕНІВ VEGF, TNF- $\alpha$ ТА TNF- $\beta$ У ХВОРИХ НА РАК СЕЧОВОГО МІХУРА У СТАДІЇ T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> ТА ЇХ ЗВ'ЯЗОК ІЗ СТУПЕНЕМ НЕОПЛАЗІЇ ПУХЛИНИ

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Метою роботи було визначити поліморфізм генотипів генів VEGF, TNF- $\alpha$  та TNF- $\beta$  у хворих на рак сечового міхура у стадії T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> та їх зв'язок із ступенем неоплазії G. У дослідження залучено 30 хворих на рак сечового міхура у стадії T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>. Із 30 хворих було 20 чоловіків та 10 жінок. Вік чоловіків складав 50,3 $\pm$ 6,1 жінок - 59,3 $\pm$ 5,0 років. 50 здорових осіб склали контрольну групу, гендерні особливості та вік відповідав показникам хворих на рак сечового міхура. Ступінь неоплазії G1 у хворих із раком сечового міхура у стадії T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> виявлено у 3 (10%) хворих, ступінь G2 - у 21 (70%) пацієнтів, ступінь G3 - у 6 (20%) пацієнтів. Співвідношення генотипів GG/GC/CC гену VEGF у хворих на рак сечового міхура у стадії T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> становить 53,3%/26,7%/20%, у здорових відповідно 43,3%/46,7%/10%. Співвідношення генотипів GG/GA/AA гену TNF- $\alpha$  у хворих на рак сечового міхура у стадії T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> склали 53,3%/46,7%/0%, у контрольній групі (здорові) - відповідно 48%/50%/2%. Співвідношення генотипів TT/TC/CC гену TNF- $\beta$  у хворих на рак сечового міхура у стадії T<sub>2</sub> склали 10%/53,3%/36,7%, у контрольній групі - відповідно 13,3%/50%/36,7%.

Ключові слова: карцинома, сечовий міхур, генотип, фактор росту, фактор некрозу, поліморфізм, диференціація.

Робота виконана відповідно до плану наукових робіт Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького і є фрагментом НДР «Розробка та удосконалення ефективності діагностичних і лікувальних методів онкоурологічних захворювань», № держ. реєстрації 0113U004542.

### Вступ

На даний момент, накопичено безліч даних, що підтверджують участь факторів росту, зокрема, VEGF (фактор росту ендотелію судин) і TNF (фактор некрозу пухлини), відповідальних за мітогенну активність клітин, у розвитку та прогресуванні злоякісних новоутворень і, отже, є перспективними мішенями при використанні таргетної терапії [1;3;4].

VEGF, який представляє собою глікопротеїн, є одним з найважливіших стимуляторів ангіогенезу в різноманітних за характеристиками здорових і уражених раком тканинах. Свої функції VEGF виконує через тирозин-кіназний рецептор, розташований в мембрані ендотеліальних клітинах [5].

Одним з основних факторів виживання і поширення пухлинних клітин є ангіогенез. Ключову роль у формуванні нової судинної мережі при розвитку пухлини грає сімейство ендотеліальних факторів росту судин - VEGF. Поява нових судин сприяє прогресуванню захворювання, збільшуючи темпи росту пухлини та її здатність до метастазування. Оцінка ангіогенезу пухлини є важливою для прогнозування перебігу хвороби і призначення хіміотерапії при багатьох злоякісних пухлинах [6].

Фактор некрозу пухлини - альфа (TNF $\alpha$ ) був ідентифікований у сироватці крові мишей. Як ендогенний тумороцидний агент, він продукується активованими під дією ендотоксину мононуклеарними макрофагами. Його характерна особливість – висока селективна токсичність по відношенню до пухлинних клітин [2]. Тумороцидний фактор не має видової специфічності і не має пошкоджуючої дії на здорові клітини.

TNF- $\alpha$  та TNF- $\beta$  - два близьких (подібних) білки (гомологічними є приблизно 30% амінокислотних залишків), що проявляють подібну актив-

ність до запальної реакції, імунних та пухлинних процесів. TNF- $\beta$  або лімфотоксин був виявлений у лімфатичних вузлах імунованих щурів. Джерелом TNF- $\alpha$  є активований макрофаг, TNF- $\beta$  - активована Т-клітина. Через однакові специфічні рецептори TNF клітинної поверхні обидва фактори викликають лізис клітин лімфоми, некроз саркоми індукованої метилхолантеномом, активують поліморфно-ядерні лімфоцити, проявляють протівірусну активність.

В літературі ми не знайшли інформацію про значення генотипів генів VEGF, TNF- $\alpha$  та TNF- $\beta$  у діагностиці та прогнозі перебігу неопластичного процесу у хворих на рак сечового міхура (PCM) у стадії T<sub>1</sub>, що і стало предметом даного дослідження.

### Мета дослідження

Визначити поліморфізм генотипів генів VEGF, TNF- $\alpha$  та TNF- $\beta$  у хворих на PCM у стадії T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> та їх зв'язок із ступенем неоплазії G.

### Завдання дослідження

1. Виявити різницю у співвідношенні генотипів генів VEGF, TNF- $\alpha$  та TNF- $\beta$  у хворих на PCM у стадії T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> та здорових осіб (контрольна група)

2. Дослідити зв'язок генотипів генів VEGF, TNF- $\alpha$  та TNF- $\beta$  із ступенем неоплазії G у хворих на PCM у стадії T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>.

### Матеріали та методи дослідження

У дослідження залучено 30 хворих на PCM у стадії T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>. Із 30 хворих було 20 чоловіків та 10 жінок. Вік чоловіків складав 50,3 $\pm$ 6,1 жінок - 59,3 $\pm$ 5,0 років. 50 здорових осіб склали контрольну групу, гендерні особливості та вік відповідав показникам хворих на PCM.

Праймери для ампліфікації VEGF взяті з роботи Lee et al., умови полімеразно-ланцюгової

реакції підбиралися експериментально. Для визначення G+405C поліморфізму ампліфіковані фрагменти довжиною 273 п.н. піддавали рестрикційному розщепленню ендонуклеазою BsmFI. Продукти рестрикції фракціонували в 2,2% агарозному гелі з бромистим етидієм і візуалізували в УФ-світлі. Генотипи VEGF ідентифікували за довжиною отриманих у ході рестрикції фрагментів: GG, GC, CC.

Патоморфологічне дослідження проводилось на світлооптичному мікроскопі «PrimaStar», пре-

парати фарбувались гематоксилін-еозином, переглядалися при збільшеннях 100 та 400 разів.

#### Результати та їх обговорення

Як представлено в табл. 1, найчастіше у хворих із раком сечового міхура у стадії T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> виявлено ступінь неоплазії G2 - в 21 із 30 пацієнтів, що склало 70%. На другому місці по частоті виявляли неоплазію G3 у 6 пацієнтів, що становить 20%, неоплазію G1 виявлена в 3 хворих, що склало 10%.

Таблиця 1  
Розподіл хворих на РСМ у стадії T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> за ступенем неоплазії G

	G1		G2		G3	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Основна група (n=30)	3	10	21	70	6	20

Таблиця 2  
Розподіл генотипів гену VEGF у хворих на РСМ у стадії T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>

Групи	Генотипи					
	GG		GC		CC	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
T2 G1 (n=3)	-	-	-	-	3	10
T2 G2 (n=21)	13	43,3	8	26,7		
T2 G3 (n=6)	3	10			3	10
Основна група (n=30)	16	53,3	8	26,7	6	20
Контрольна група (n=30)	13	43,3	14	46,7	3	10

Таблиця 2 демонструє, що з 30 хворих на РСМ у стадії T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> генотип GG гену VEGF виявлено у 16 (53,3%), генотип GC - у 8 (26,7%) пацієнтів та CC - у 6 (20%), відповідно у контрольній групі - 42%, 28% та 6%.

Як бачимо, у генотипах VEGF у хворих на РСМ у стадії T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> спостерігається достовірне збільшення показника генотипу GG – 53,3%, в той час як у контрольній групі – 43,3%, показник генотипу GC збільшується з 26,7% проти 46,7% у контрольній групі, зростає і показник генотипу CC до 20% проти 10% в контрольній групі.

Якщо проаналізувати дані про зв'язок неоплазії G із генотипами GG, GC, CC гену VEGF у хворих на РСМ у стадії T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>, то можна констатувати, що при неоплазії G1 у всіх 3 пацієнтів (10%) виявили генотип CC гену VEGF; при неоплазії G2 у 13 (43,3%) хворих виявляли генотип GG, у 8 (26,7%) - генотип GC; при неоплазії G3 у 3 (10%) пацієнтів виявили генотип GC та ще в 3 (10%) - генотип GG.

В табл. 3 представлено дані про розподіл генотипів GG, GA, AA гену TNF-α. у хворих на РСМ у стадії T2.

Як бачимо, із отриманих даних генотипи гену TNF-α представлені наступним числом: у 16 із 30 хворих виявлено генотип GG, що дорівнює 53,3%, генотип GA виявлений у 14 хворих, що становить 46,7%.

Поширеність генотипу GG гену TNF-α у хворих

на РСМ досягла 53,3% проти 48% - у пацієнтів контрольної групи, генотип GA був виявлений у 14 (46,7%) пацієнтів з РСМ, в той час як у здорових цей показник був збільшений до 25 (50%); генотип AA був виявлений у 2% контрольної групи.

Таким чином, співвідношення генотипів GG/GA/AA гену TNF-α у хворих на РСМ склало 53,3%/46,7%/0%, у контрольній групі (здорові) - відповідно 48%/50%/2%.

Якщо проаналізувати дані табл. 3 відносно зв'язку ступеню неоплазії G та генотипів GG/GA/AA гену TNF-α у хворих на РСМ у стадії T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>, то можна зазначити, що ступінь G1 в цій групі хворих був пов'язаний із генотипами GA у 3 (10%) пацієнтів, інших генотипів TNF-α не було виявлено; ступінь неоплазії G2 найчастіше пов'язана з генотипом GG гену TNF-α - у 13 хворих, що склало 43,3% та GA – у 8 пацієнтів, відповідно 26,7%; при ступені неоплазії G3 у 3 (10%) пацієнтів був виявлений GG і ще у 3 (10%) - генотип GA. Генотип AA гену TNF-α не виявили у жодного хворого на РСМ у стадії T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>.

У табл. 4 представлено дані по розповсюдженості генотипів TT, TC, CC гену TNF-β.

Таблиця 4 демонструє, що з 30 хворих на РСМ у стадії T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> генотип TT гену TNF-β виявлено у 3 (10%), генотип TC - у 16 (53,3%) пацієнтів та CC - у 6 (20%), у контрольній групі відповідно - 13,3%, 50% та 36,7%.

Таблиця 3  
Розподіл генотипів гену TNF- $\alpha$  у хворих на РСМ у стадії T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>

Групи	Генотипи					
	GG		GA		AA	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
T2 G1 (n=3)	-	-	3	10	-	-
T2 G2 (n=21)	13	43,3	8	26,7	-	-
T2 G3 (n=6)	3	10	3	10	-	-
Основна група (n=30)	16	53,3	14	46,7	-	-
Контрольна група (n=50)	24	48	25	50	1	2

Таблиця 4  
Розподіл генотипів гену TNF- $\beta$  у хворих на РСМ у стадії T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>

Групи	Генотипи					
	TT		TC		CC	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
T2 G1 (n=3)	-	-	3	10	-	-
T2 G2 (n=21)	3	10	10	33,3	8	27,2
T2 G3 (n=6)	-	-	3	10	3	10
Основна група (n=30)	3	10	16	53,3	11	36,7
Контрольна група (n=50)	4	13,3	15	50	11	36,7

У хворих на РСМ у стадії T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> при ступені неоплазії G1 генотип TC виявили у 3 пацієнтів, що склало 10%; при неоплазії G2 - у 3 пацієнтів виявили TT, що склало 10%; у 10 генотип TC, що дорівнює 33,3%; у 8 (27,2%) виявили генотип CC. При ступені неоплазії G3 у хворих на РСМ у стадії T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> генотип TC гену TNF- $\beta$  виявили у 3 пацієнтів, що склало 10% та генотип CC також у 3 хворих (10%).

#### Висновки

1. Співвідношення генотипів GG/GC/CC гену VEGF у хворих на РСМ у стадії T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> становить 53,3%/26,7%/20%, у здорових відповідно 43,3%/46,7%/10%.

2. Співвідношення генотипів GG/GA/AA гену TNF- $\alpha$  у хворих на РСМ у стадії T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> склало 53,3%/46,7%/0%, у контрольній групі (здорові) - відповідно 48%/50%/2%.

3. Співвідношення генотипів TT/TC/CC гену TNF- $\beta$  у хворих на РСМ у стадії T2 склало 10%/53,3%/36,7%, у контрольній групі - відповідно 13,3%/50%/36,7%.

4. Найчастіше у хворих із раком сечового міхура у стадії T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> виявлено ступень неоплазії G2 в 21 із 30 пацієнтів, що склало 70%. На другому місці по частоті виявляли неоплазію G3 у 6

пацієнтів, що становить 20%, неоплазію G1 виявлена в 3 хворих, що склало 10%.

Перспективи подальших досліджень будуть спрямовані на визначення генотипів генів VEGF, TNF- $\alpha$  та TNF- $\beta$  у хворих на рак сечового міхура у стадії T<sub>3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> та їх зв'язок із ступенем неоплазії пухлини

#### Література

1. Сайдакова Н. О. Тенденції прогнозу захворюваності на рак сечового міхура серед населення України / Н. О. Сайдакова, І. О. Клименко, Ю. М. Заєць // Здоров'я людини - 2007. - № 1(20). - С. 168-171.
2. Вікарчук М. В. Рецидивування поверхневого раку сечового міхура [Електронний ресурс] / М. В. Вікарчук, Ю. В. Вітрук, В. П. Котов - Режим доступу : <http://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/>
3. Кевра М. К. Фактор некроза опухолей: изучение роли в организме / М. К. Кевра // Медицинские новости. - 1995. - № 8. - С. 3-22.
4. Watson C. J. Identification of polymorphism within the vascular endothelial growth factor (VEGF) gene: correlation with variation in VEGF protein production / C. J. Watson, N. J. Webb, M. J. Bottomley, P. E. Brenchley // Cytokine. - 2000. - Vol. 12. - P. 1232-1235.
5. Lee S. J. Vascular Endothelial Growth Factor Gene Polymorphisms and Risk of Primary Lung Cancer / S. J. Lee, S. Y. Lee, H. S. Jeon [et al.] // Canc. Epid. Biom. and Prev. - Vol. 14. - P. 571-575.
6. Jin Q. Vascular endothelial growth factor polymorphisms in relation to breast cancer development and prognosis / Q. Jin, K. Hemminki, K. Enquist [et al.] // Clin. Cancer Res. - 2005. - Vol. 11, № 10. - P. 3647-3653.

#### Реферат

ГЕНОТИПЫ ГЕНОВ VEGF, TNF- $\alpha$  ТА TNF- $\beta$  У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ В СТАДИИ T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> И ИХ СВЯЗЬ СО СТЕПЕНЬЮ НЕОПЛАЗИИ ОПУХОЛИ

Федевич В. С.

Ключевые слова: карцинома, мочевого пузыря, генотип, фактор роста, фактор некроза, полиморфизм, дифференциация.

Целью работы было определить полиморфизм генотипов генотипов генотипов VEGF, TNF- $\alpha$  та TNF- $\beta$  у больных с раком мочевого пузыря в стадии T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> и их связь со степенью неоплазии G. В исследование включено 30 больных с раком мочевого пузыря в стадии T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>. Из 30 больных было 20 мужчин и 10 женщин. Возраст мужчин составлял 50,3±6,1 женщин - 59,3±5,0 лет. 50 здоровых лиц вошли в контрольную группу, гендерные особенности и возраст отвечали показателям больных с раком мочевого пузыря. Степень неоплазии G1 у больных с раком мочевого пузыря в стадии T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> выявлена у 3 (10%) больных, степень G2 - у 21 (70%) пациента, степень G3 - у 6 (20%) пациентов. Соотношение генотипов GG/GC/CC гену VEGF у больных с раком мочевого пузыря в стадии T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> представляет

53,3%/26,7%/20%, у здорових соответственно - 43,3%/46,7%/10%. Соотношение генотипов GG/GA/AA гена TNF- $\alpha$  у больных с раком мочевого пузыря в стадии T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> составило 53,3%/46,7%/0%, в контрольной группе (здоровые) – соответственно, 48%/50%/2%. Соотношение генотипов TT/TC/CC гена TNF- $\beta$  у больных с раком мочевого пузыря в стадии T<sub>2</sub> составило 10%/53,3%/36,7%, в контрольной группе - соответственно 13,3%/50%/36,7%.

### Summary

GENOTYPES OF VEGF, TNF-A AND TNF-B GENES IN PATIENTS WITH BLADDER CANCER IN T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> STAGE AND THEIR ASSOCIATION WITH TUMOUR NEOPLASTIC GRADE

Fedevych V.

Key words: bladder cancer, genotype, growth factor, necrosis factor, polymorphism, differentiation.

The aim of this study was to determine the polymorphism of genotypes of VEGF, TNF- $\alpha$  and TNF- $\beta$  genes in patients with bladder cancer in T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> stage and their relation to the grade of neoplasia G. The test group involved 30 patients (20 men and 10 women) with bladder cancer in T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> stage. The age of men was 50.3  $\pm$  6.1, of women - 59.3  $\pm$  5.0 years. 50 healthy individuals made up a control group; gender characteristics and age were identical to those of the test group. The grade of neoplasia G1 in the patients with bladder cancer in the T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> stage was detected in 3 (10%) patients, G2 grade - in 21 (70%) patients, G3 grade - in 6 (20%) patients. The ratio of GG / GC / CC gene of the VEGF gene in the patients with bladder cancer in the T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> stage is 53.3% / 26.7% / 20% respectively, in healthy subjects was 43,3%/46,7%/10%, respectively. The ratio of GG / GA / AA genotypes of TNF- $\alpha$  gene in the patients with bladder cancer in the T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> stage was 53.3% / 46.7% / 0%, in the control group (healthy), respectively, 48%/50%/2%. The ratio of TT / TC / SS genotypes of TNF- $\beta$  gene in patients with PCM in the T<sub>2</sub> stage was 10% / 53.3% / 36.7%, in the control group, respectively, 13.3% / 50% / 36.7%.

УДК 616.36-003.826-02:616.61-036.12]-099:577.245

**Хухліна О.С., Антонів А.А., Кузьмінська О.Б., Антофійчук М.П., Данилишин Т.М.**

## **ІНТЕНСИВНІСТЬ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ, ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ ТА ФАКТОРІВ СИСТЕМИ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ ЗАЛЕЖНО ВІД ФОРМИ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК**

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»

*Мета дослідження: з'ясування патогенетичної ролі ендотоксикозу, процесів ВРОЛ, ОМБ та систем АОЗ у розвитку та механізмах взаємообтяження НАСГ, ожиріння залежно від форми та стадії ХХН, їх прогресування. Для реалізації цієї мети обстежено 177 хворих, у тому числі: 35 хворих на НАСГ із супровідним ожирінням I-II ступеня (1-ша група), 36 хворих на НАСГ із супровідним ожирінням I-II ступеня та ХХН I-II стадії: Хронічним двобічним пієлонефритом у фазі загострення (2А група), 35 хворих на НАСГ на тлі ожиріння I-II ст. із ХХН III ст.: Хронічним двобічним пієлонефритом, загострення (2В група), 37 хворих на НАСГ із ожирінням I-II ст. та подагричною нефропатією (3 група), 34 хворих на НАСГ, що розвинувся на тлі ожиріння I-II ст. із БГУ (4 група). Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб (ПЗО) відповідного віку. В результаті дослідження було встановлено, що за коморбідності НАСГ із ХХН I-III ст. у формі хронічного пієлонефриту зростає інтенсивність оксидативного стресу. Неконтрольована інтенсифікація процесів вільнорадикального окиснення ліпідів та білків у хворих на неалкогольний стеатогепатит, що розвинувся на тлі ожиріння, зумовлює ступінь активності патологічного процесу у печінці та ступінь ендотоксикозу. За коморбідності неалкогольного стеатогепатиту із подагричною нефропатією та за умов безсимптомної гіперурикемії ступінь оксидативного стресу істотно нижчий внаслідок потужних антиоксидантних властивостей сечової кислоти, однак ступінь ендотоксикозу переважає такий при стеатогепатиті без ураження нирок.*

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит, ожиріння, хронічна хвороба нирок, ендотоксикоз, оксидативний стрес.

*Дана робота є фрагментом НДР «Патогенетичні механізми взаємообтяження та клінічні особливості перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки та хронічної хвороби нирок, обґрунтування диференційованого лікування», державний реєстраційний номер 0111U006303.*

Незважаючи на значну кількість досліджень, присвячених вивченню проблеми ендотоксикозу, активації процесів вільнорадикального окиснення ліпідів (ВРОЛ), окислювальної модифікації білків (ОМБ) та стану систем антиоксидантного захисту (АОЗ) при неалкогольному стеатогепатиті (НАСГ) на тлі ожиріння [1;3;6;7;8;9;10;11;12],

залишаються не до кінця з'ясованими механізми їх взаємозв'язку за коморбідності з хронічною хворобою нирок (ХХН). Оксидативний стрес (ОС), який є універсальним механізмом пошкодження клітинних мембран, мембран органел і активується за умов патології, водночас, виконує функцію регулювання гомеостазу за фізіологіч-