

УДК 616.248-053]: 577.214+612.112

**В.М. Дудник, О.В. Булашенко, О.В. Куцак**

## **Патогенетичні особливості контролю бронхіальної астми в дітей шкільного віку залежно від вмісту ядерно-транскрипційного фактора NF-κB та інтерлейкінів 4, 6 у сироватці крові (огляд літератури)**

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, Україна

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2018.3(75):104-107; doi 10.15574/PP.2018.75.104

В огляді літератури розглянуто роботи про патогенетичні механізми прозапального (ІЛ-6), протизапального (ІЛ-4) інтерлейкінів та ядерно-транскрипційного фактора (ЯТФ) NF-κB у дітей, що свідчить про провідну роль їх взаємодії в регуляції активності хронічного запального процесу низької інтенсивності, якою є бронхіальна астма. На нашу думку, вивчення та аналіз сучасних літературних джерел дасть змогу уточнити патогенетичні особливості розвитку та контролю бронхіальної астми, формування клінічного перебігу захворювання, розробити ряд заходів щодо попередження цієї патології та сприяти адекватній терапії, що, своєю чергою, приведе до зменшення медикаментозного навантаження на дитячий організм.

**Ключові слова:** бронхіальна астма, діти, ядерно-транскрипційний фактор (NF-κB), інтерлейкіни 4, 6.

### **Pathogenetic features of the bronchial asthma control in school-aged children, depending upon the nuclear transcription factor NF-κB and interleukins 4, 6 serum levels (a literature review)**

*V.M. Dudnyk, O.V. Bulavenko, O.V. Kutsak*

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

In a literature review describes the works that deal with the pathogenetic mechanisms of proinflammatory (IL-6), anti-inflammatory (IL-4) interleukins and nuclear transcription factor (NF-κB) in children, which give evidences of the leading role of their interaction in the activity regulation of low-intensity chronic inflammatory process that is bronchial asthma. In our opinion, the study and analysis of current literature sources will clarify the pathogenetic features of the bronchial asthma development and control, clinical course formation, development of a variety of measures to prevent this pathology and contribute toward the adequate therapy that, in turn, will lead to a drug load reduction on the children's body.

**Key words:** bronchial asthma, children, nuclear transcription factor (NF-κB), interleukins 4, 6.

### **Патогенетические особенности контроля бронхиальной астмы у детей школьного возраста в зависимости от содержания ядерно-транскрипционного фактора NF-κB и интерлейкинов 4, 6 в сыворотке крови (обзор литературы)**

*В.М. Дудник, О.В. Булашенко, О.В. Куцак*

Вінницький національний медичний університет імені Н.І. Пирогова, Україна

В обзоре литературы рассмотрены работы о патогенетических механизмах провоспалительного (ИЛ-6), противовоспалительного (ИЛ-4) интерлейкина и ядерно-транскрипционного фактора (ЯТФ) NF-κB у детей, что свидетельствует о ведущей роли их взаимодействия в регуляции активности хронического воспалительного процесса низкой интенсивности, которой является бронхиальная астма. По нашему мнению, изучение и анализ современных литературных источников позволяет уточнить патогенетические особенности развития и контроля бронхиальной астмы, формирования клинического течения заболевания, разработать ряд мероприятий по предупреждению этой патологии и способствовать адекватной терапии, что, в свою очередь, приведет к уменьшению медикаментозной нагрузки на детский организм.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, дети, ядерно-транскрипционный фактор (NF-κB), интерлейкины 4, 6.

### **Вступ**

**П**роблема алергічних захворювань у дітей є надзвичайно актуальною через медико-соціальну значущість. За оцінками Всесвітньої організації алергії (WAO), поширеність алергії становить 10–40% [25]. Згідно з прогнозом Європейської академії алергії та клінічної імунології (ЕААСІ, 2016), до 2025 р. хронічні алергічні захворювання спостерігатимуться у 50% населення Європейського Союзу [21, 30].

Слід зазначити, що формування бронхіальної астми (БА) як хронічного запального процесу відбувається в дітей за наявності генетично детермінованої атопії та бронхіальної гіперчутливості [8, 17]. Алергічні захворювання роз-

виваються внаслідок дисрегуляції та дисбалансу вродженої та адаптивної імунної відповіді, що порушується у хворих дітей з БА [8, 17]. У патогенезі атопічних захворювань відмічається генетично-середовищна взаємодія, при цьому здійснюється взаємний вплив поліморфних варіантів генів та факторів зовнішнього середовища, а також суттєвий вплив імунної системи на розвиток БА [17].

Вивчення сучасних механізмів розвитку та патогенезу БА дасть змогу визначити предиктори формування БА в дітей, а це, своєю чергою, допоможе встановити вірогідність її виникнення та провести ранню діагностику захворювання [19]. Таким чином, аналіз числен-

них досліджень щодо факторів ризику БА в дітей свідчить про багатофакторність і відсутність надійних монопредикторів розвитку захворювання. Це ускладнює прогнозування виникнення БА, а суперечливість існуючих даних вказує на необхідність проведення подальших наукових досліджень щодо вивчення особливостей формування цієї патології в дітей [1, 3, 10].

Науковці зазначають, що БА являє собою типовий спосіб реалізації різнобічних патогенетичних процесів, активованих факторами зовнішнього середовища при взаємодії з генами-кандидатами atopії [15]. Слід зауважити, що генетична схильність до алергії може реалізовуватися не лише на етапі імунної регуляції (безпосередньо включає прозапальні цитокіни ІЛ-4 та ІЛ-6, ядерно-транскрипційний фактор – ЯТФ NF-κB), а також підвищує проникність слизових оболонок до алергенів, гіперпродукцію медіаторів алергії [17].

### Обговорення

Таким чином, розглядаючи етіологічні та патогенетичні особливості бронхіальної астми, можна згадати біологічні елементи імунітету. Цитокіни – клас біологічно активних невеликих пептидів та білків (8–30 кДа), що регулюють міжклітинні та міжсистемні взаємодії в організмі, включаючи стимуляцію або пригнічення росту клітин, диференціацію, функціональну активність й апоптоз, а також забезпечують узгодженість дії імунної, ендокринної та нервової систем у нормальних умовах та відповідь на патологічні дії [9, 28]. Цитокіни активні в дуже низьких концентраціях. Їх біологічний ефект на клітини реалізується через взаємодію зі специфічним рецептором, локалізованим на клітинній мембрані [21, 25]. Сукупність цитокінів, що вивільняються під час реалізації імунної відповіді, складає так званий «цитокіновий каскад» [20, 27].

Групування цитокінів за механізмом біологічної дії дає змогу розподілити їх на такі групи:

- прозапальні, що забезпечують мобілізацію запальної відповіді (інтерлейкіни (ІЛ-6, ІЛ-1β), фактор некрозу пухлини альфа (TNF-α));
- протизапальні, що обмежують розвиток запалення (ІЛ-4);
- регулятори клітинного та гуморального імунітету – природного або специфічного, що мають власні ефекторні функції (протівірусні, цитотоксичні) [5, 12].

Умовно виділяють цитокіни першого покоління (так звані доімунні цитокіни), що проду-

куються клітинами природженої резистентності, і цитокіни другого покоління – продукти секреторної активності імунокомпетентних клітин [29]. Антигенна стимуляція призводить до секреції цитокінів першого покоління (ІЛ-1β і ІЛ-6), які індукують біосинтез ІЛ-2, що виступає у ролі центрального регуляторного цитокіну, а також ІЛ-3, ІЛ-4, ІЛ-5 та інтерферону (цитокінів другого покоління) [24].

Своєю чергою, вивільнені цитокіни другого покоління чинять коригувальний вплив на біосинтез ранніх цитокінів. Такий принцип дії дає змогу залучити до імунної відповіді постійно зростаючу кількість клітин [21]. Цитокіни виявляють свою дію шляхом впливу на рецептори мембран клітин-мішеней. У процесі росту і диференціювання клітин крові, а також під час імунної відповіді відбувається модуляція (індукція, посилення, послаблення) експресії цитокінових рецепторів, у зв'язку з чим на різних стадіях змінюється чутливість клітин-мішеней до дії певних цитокінів [21, 27]. Модуляторами експресії таких рецепторів часто слугують самі цитокіни, причому в деяких випадках цитокіни здатні змінювати експресію власного рецептора.

З літературних джерел відомо, що на початку запальних процесів зростає рівень як прозапальних, так і протизапальних цитокінів, а пізніше найчастіше вміст у крові прозапальних цитокінів може знижуватися, що свідчить про порушення рівноваги між про- та протизапальними цитокінами. Патогенетичний баланс між про- та протизапальними цитокінами має вирішальне значення у визначенні перебігу хвороби [5, 14, 23]. Саме баланс прозапальних та протизапальних цитокінів впливає на клінічну картину, перебіг захворювання, імунорегуляторні й ефекторні імунні механізми [2, 29].

Збільшення продукції прозапальних цитокінів чи дисбаланс співвідношення опозиційних пулів відіграє важливу роль у патогенезі БА за рахунок посилення агрегації лейкоцитів до судинного епітелію, стимуляції його прокоагулянтної активності, залучення до зони запалення ефекторних клітин, що посилює патоімунний процес і призводить до цитокіноопосередкованого ураження легень [22, 27].

Цитокіни мають вагоме значення в патогенезі розвитку atopічної БА в дітей. Відповідно до існуючого підходу до патогенезу БА останню розглядають як генетично детерміноване захворювання з імунним та неімунним механізмами розвитку гіперчутливості бронхів. Під час

активації імункомпетентних клітин продукується значна кількість про- та протизапальних цитокінів, що є медіаторами запальної реакції та/або підсилюють чи лімітують її [20, 22]. Цитокіни спричиняють розвиток пізньої фази алергічної відповіді, що виявляється хронічним запаленням. Їх функції багато в чому взаємозалежні, але про перебіг запального процесу можна робити висновок з огляду на рівень як прозапальних, так і протизапальних цитокінів, що відіграють провідну роль у його розвитку. До найбільш виражених цитокінів належать ІЛ-1, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-13 та інші, які посилюють запальну реакцію [14].

Одними з найважливіших медіаторів гострої фази запалення є ІЛ-6. За різноманітним клітинним джерелом продукції та мішеней біологічної дії ІЛ-6 є одним із найбільш активних цитокінів, що беруть участь у реалізації імунної відповіді та запальної реакції [2, 10]. ІЛ-6 продукується активованими моноцитами або макрофагами, ендотеліальними клітинами, фібробластами, активованими Т-клітинами, а також клітинами, які не є імунітами [3, 11].

З наведеного вище, цитокіни відіграють важливу роль у патогенезі БА, а також є лігандами ЯТФ NF-κB [13].

На сьогодні встановлено ключову роль ЯТФ NF-κB у патогенезі багатьох захворювань [13, 20, 22]. Слід зазначити, що очевидним є генетично зумовлена активність клітин імунної відповіді та медіаторів запалення в сироватці крові, а також встановлено ключову роль цього фактора в патогенезі atopічної БА [6]. Пригнічення активації NF-κB розглядають як важливу стратегію для терапевтичних впливів. Слід зазначити, що пригнічення NF-κB може як послаблювати запалення та імунні реакції, так і посилювати клітинну загибель, оскільки цей фактор призводить до експресії ряду молекул, що сприяють виживанню клітин [13, 23]. Подібні дослідження при БА в дітей, зокрема, визначення цитокінів та інших прозапальних молекул, експресія яких регулюється NF-κB, у літературних джерелах висвітлені поодинокі [7, 26, 32].

Ядерно-транскрипційні фактори регулюють експресію білків, характерних для розвитку та перебігу БА, у тому числі інтерлейкінів, IgE, а також проліферацію ключових клітин БА — еозинофілів, В-лімфоцитів, Т-хелперів. До теперішнього часу роль багатьох факторів ідентифікована, однак внесок деяких елементів цих транскрипційних факторів у розвитку

і перебігу БА вивчені недостатньою, особливо в дітей [12].

Вважається, що NF-κB може активуватися великою кількістю внутрішньоклітинних шляхів, індукованих запальними цитокінами, окисленими ліпідами, факторами, присутніми в атероматозних бляшках, що призводить до запуску наступної швидкої активації безлічі генів, що робить NF-κB основним елементом фізіологічних та патологічних процесів [27]. Родина ЯТФ NF-κB регулює різноманітні біологічні процеси, зокрема, численні аспекти функціонування імунної системи [21, 28].

Визначено, що NF-κB стимулює експресію генів-мішеней, які опосередковують клітинну проліферацію, забезпечують звільнення антимікробних молекул та цитокінів для активації імунної відповіді [26, 27]. Така властивість дає змогу NF-κB прямо чи опосередковано контролювати біологічно важливі функції клітині, у тому числі класичну імунну відповідь [19, 22].

Дослідженнями доведено, що NF-κB існує як мультигенне сімейство протеїнів, яке може формувати стабільні гомо- та гетеродімерні комплекси, що різняться ДНК-зв'язуючою специфічністю та активаційним транскрипційним потенціалом [19, 25, 31].

У клітинах наразі ідентифіковано 5 протеїнів: Rel A (p65), c-Rel, Rel B, NF-κB1 (p50 та його прекурсор p105), NF-κB2 (p52 та його прекурсор p100), які за трансактиваційним потенціалом можна розділити на два класи [18, 19]. До першого класу належать NF-κB1 (p50/p105) та NF-κB2 (p52/p100), до другого — Rel A (p65), Rel B та C-Rel.

Відомо, що ЯТФ NF-κB відіграє важливу роль у клітинній проліферації, апоптозі, запальних та аутоімунних реакціях, оскільки він регулює експресію генів, залучених до цих процесів [4, 7].

Сигнальні каскади активації NF-κB розділяють на канонічний (класичний) та неканонічний (альтернативний) шляхи. За класичним сигнальним шляхом NF-κB активується прозапальними цитокінами, патоген-асоційованими молекулами, антигенними рецепторами, генотоксичними агентами, радіацією [4, 7, 32], що призводить до збільшення транскрипції генів, які кодують хемокіни, цитокіни, молекули адгезії, інгібітори та медіатори апоптозу.

Альтернативний сигнальний каскад ініціюється набором цитокінів суперсімейства ФНП — лімфотоксином b (LTβ), фактором активації В-клітин (BAFF), CD40 лігандами, під дією

вірусів (вірус Т-клітинної лейкемії людини) [20, 22, 29].

Активация неканонічного сигнального шляху NF-κB залучає різні сигнальні молекули та призводить до переважної активації димеру p52/RelB [2, 9, 27]. Активний димер NF-κB транслокується до ядра та активує експресію генів, які беруть участь у підтримці та розвитку патологічного процесу, а також дозрівання та виживання В-клітин [12, 17, 27].

Результати досліджень останніх десятиліть дозволяють розглядати ЯТФ NF-κB як самостійний інтерфейс між факторами зовнішнього та внутрішнього середовища, а також регулювальним внутрішньоклітинним метаболізмом [14]. Слід зазначити, що БА — це захворювання, в основі якого лежить хронічне, алергічне запалення бронхів за участю ряду

клітин та медіаторів запалення. Розвиток БА відбувається внаслідок дисрегуляції та дисбалансу вродженої та адаптивної імунної відповіді, яка порушується у хворих дітей [16, 25, 32].

Наукові дослідники та вчені наголошують на необхідності визначення патогенетичних механізмів розвитку БА в дітей шкільного віку, форми захворювання, тяжкості перебігу, особливостей контролю та клініко-патогенетичних варіантів захворювання [26].

## Висновки

Перспективно для вирішення можливості досягнення контролю захворювання є визначення комплексу факторів, що впливають на нього, серед яких вагоме значення має аналіз вмісту NF-κB та IL-4, IL-6.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Балаболкин ИИ, Тюменцева ЕС. (2010). Генетика atopических болезней у детей. Вестник Российской академии медицинских наук. 4: 15—22.
2. Блюм НЕ, Антонов АР, Асадуллина РР и др. (2016). Рос. мед. журн. 14 (22): 34—39.
3. Геппе НА. (2013). Бронхиальная астма у детей: вопросы дефиниций и тактики ведения. Фарматека. 1: 61—66.
4. Головач ИЮ. (2017). Ядерный фактор κB (NF-κB) как важный патогенетический фактор и новая мишень в лечении ревматических заболеваний. Рациональная фармакотерапия. 3: 46—51.
5. Горбась ВА, Сміян ОІ. (2015). Роль прозапального (IL-8) та протизапального (IL-4) інтерлейкіну в активності запального процесу при бронхолегеневій патології в дітей шкільного віку. Здоров'я ребенка. Клінічна Педіатрія. 5 (20): 74—77.
6. Дудник ВМ, Куцак ОВ. (2018). Вміст інтерлейкінів 4 та 6 в сироватці крові дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від тяжкості та рівня контролю захворювання. Перинатологія та Педіатрія. 2 (74): 79—83.
7. Дудник ВМ, Куцак ОВ. (2018). Вміст ядерно-транскрипційного фактору NF-κB в сироватці крові дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від тяжкості та рівня контролю захворювання. Современная Педіатрія. 3 (91): 8—11.
8. Кривопустов СП. (2017). Патогенетичне значення блокторів H1-рецепторів при поширених захворюваннях у дітей. Здоров'я України. 5: 11—18.
9. Крючко ТО, Вовк ЮА, Ткаченко ОЯ. (2012). Особенности манифестации и клинического течения atopической бронхиальной астмы у детей с генетическим полиморфизмом Toll-подобного рецептора 4. Перинатология и педиатрия. 4: 76—79.
10. Крючко ТО. (2013). Підхід до лікування бронхіальної астми у дітей з обтяженим генетичним анамнезом. Здоров'я України. Педіатрія. 4: 41—49.
11. Лисенко СА, Кіркільєвський СІ. (2012). Зміни вмісту прозапальних цитокінів у крові хворих на рак легені під впливом спеціального лікування. Опухоли органів грудної порожнини. 8 (4): 22—26.
12. Майданник ВГ, Сміян ОІ. (2017). Бронхіальна астма у дітей. Навчальний посібник. Київ: 11—14.
13. Расин МС, Кайдашев ИП. (2014). Роль ядерных транскрипционных факторов в синтропии современной внутренней патологии (обзор литературы). Український медичний часопис. 1 (99): 17—21.
14. Серебрянникова СН, Семинский ИЖ. (2013). Роль цитокинов в воспалительном процессе. Сиб. мед. журн. 6: 8—12.
15. Уманець ТР, Лапшин ВФ. (2013). Фактори ризику формування бронхіальної астми у дітей. Здоров'я України. 5: 12—13.
16. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної діагностики. Бронхіальна астма у дітей. Наказ МОЗ України № 868 (2013).
17. Accordini S, Corsico AG, Braggioni M et al. (2013). The cost of persistent asthma in Europe: an international population-based study in adults. Int Arch Allergy Immunol. 160: 93—101.
18. Burney PG, Hooper R. (2013). Forced vital capacity, airway obstruction and survival in a general population sample from the USA. Thorax. 66: 49—54.
19. Chung KF, Adcock IM. (2013). How variability in clinical phenotypes should guide research into disease mechanisms in asthma. Ann Am Thorac Soc. 10: S109—S117.
20. Chung KF, Barnes PJ. (2010). Cytokines in asthma. Thorax. 54: 825—857.
21. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL et al. (2014). International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. Eur Respir J. 43: 343—373.
22. Erle DJ, Sheppard D. (2014, June). The cell biology of asthma. J Cell Biol. 205 (5): 621—631.
23. Ghazizadeh M. (2017). Essential role of IL-6 signaling pathway in keloid pathogenesis. J. Nippon. Med. Sch., 74 (1): 11—22.
24. Gibeon D, Menzies-Gow AN. (2012). Targeting Interleukins to Treat Severe Asthma. Expert Rev Resp Med. 6 (4): 423—429.
25. Global Asthma Network Global asthma report. (2014). Global burden of disease due to asthma. Retrieved from <http://www.globalasthmareport.org/burden/burden.php>. Accessed July 29, 2015.
26. Haldar P, Pavord I.D, Shaw DE et al. (2013). Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. Am J Respir Crit Care Med. 178: 218—224.
27. Holgate ST. (2012). Innate and adaptive immune responses in asthma. Nat Med. 18: 673—683.
28. Idzerda RL, March CJ, Mosley B, Lyman SD, Bos TV, Gimpel SD, Din WS, Grabstein KH, Widmer MB, Park LS, Cosman D, Beckmann MP. (2012). Human interleukin 4 receptor confers biological responsiveness and defines a novel receptor superfamily. J. Exp. Med. 171: 861—873.
29. Lambrecht BN, Hammad HO. (2014). Allergens and the airway epithelium response: gateway to allergic sensitization. J Allergy Clin Immunol. 134: 499—507.
30. Leung JM, Sin DD. (2013). Biomarkers in airway diseases. Canadian Respiratory Journal. 20 (3): 180—182.
31. Mitsuyasu H, Izuhara K, Mao X-Q, Gao P-S, Arinobu Y, Enomoto T, Kawai M, Sasaki S, Dake Y, Hamasaki N, Shirakawa T, Hopkin JM. (2010). Ile50Val variant of IL4R? upregulates IgE synthesis and associates with atopical asthma. Nature Genetics. 19: 119—120.
32. Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen KH et al. (2012). International consensus on (ICON) pediatric asthma. Allergy. 67 (8): 976—997.

## Сведения об авторах:

**Дудник Вероника Михайловна** — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії №2 Вінницького НМУ імені Н.І. Пирогова. Адрес: г. Вінниця, ул. Пирогова, 56.

**Булашенко Ольга Васильевна** — д.мед.н., проф., зав. каф. акушерства и гинекологии №2 Вінницького НМУ імені Н.І. Пирогова. Адрес: г. Вінниця, ул. Пирогова, 56.

**Куцак Олеся Владимировна** — аспирант каф. педіатрії №2 ВНМУ імені Н.І. Пирогова. Адрес: г. Вінниця, ул. Пирогова, 56.

Статья поступила в редакцию 13.06.2018 г.; принята в печать 10.09.2018 г.



## Правила подачи и оформления статей

Авторская статья направляется в редакцию по электронной почте в формате MS Word. Статья сопровождается официальным направлением от учреждения, в котором была выполнена работа, с визой руководства (научного руководителя), заверенной круглой печатью учреждения, экспертным заключением о возможности публикации в открытой печати, заключением этического комитета учреждения или национальной комиссией по биоэтике. На последней странице статьи должны быть собственноручные подписи всех авторов и информация о процентном вкладе в работу каждого из авторов. Принимаются оригиналы сопроводительных документов с приложением печатного экземпляра рукописи, подписанного автором(ами), официального направления, присланные по почте, или сканированные копии вышеприведенных документов и первой (титульной) страницы статьи с подписью всех авторов статьи в формате Adobe Acrobat (\*.pdf), присланные на электронный адрес редакции.

Статьи принимаются на украинском, русском или английском языках.

**Структура материала:** введение (состояние проблемы по данным литературы не более 5–7-летней давности); цель, задачи, материалы и методы; результаты исследований и их обсуждение (освещение статистически обработанных результатов исследования); выводы; перспективы дальнейших исследований в данном направлении; список литературы (два варианта), рефераты на русском, украинском и английском языках.

**Реферат** является независимым от статьи источником информации, кратким и последовательным изложением материала публикации по основным разделам и должен быть понятен без самой публикации. Его объем не должен превышать 200–250 слов. Обязательно указываются ключевые слова (от 3 до 8 слов) в порядке значимости, способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах.

Реферат к **оригинальной статье** должен быть структурированным и повторять структуру статьи: цель исследования; материалы и методы; результаты; выводы; ключевые слова. Все разделы в реферате должны быть выделены в тексте жирным шрифтом.

Для остальных статей (обзор, лекции, клинический случай и др.) реферат должен включать краткое изложение основной концепции статьи и ключевые слова.

На первой странице указываются: индекс УДК слева, инициалы и фамилии авторов, название статьи, название учреждения, где работают авторы, город, страна.

При проведении исследований с привлечением любых материалов человеческого происхождения в разделе «Материалы и методы» авторы должны указывать, что исследования проводились в соответствии со стандартами биоэтики, были одобрены этическим комитетом учреждения или национальной комиссией по биоэтике. То же самое относится и к исследованиям с участием лабораторных животных.

**Например:** «Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом (ЛЭК) для всех участвующих».

«При проведении экспериментов с лабораторными животными все биоэтические нормы и рекомендации были соблюдены».

Количество иллюстраций (рисунки, схемы, диаграммы) должно быть минимальным. Иллюстрации (диаграммы, графики, схемы) строятся в программах Word или Excel; фотографии должны быть сохранены в одном из следующих форматов: PDF, TIFF, PSD, EPS, AI, CDR, QXD, INDD, JPG (300 dpi).

Таблицы и рисунки помещают в текст статьи сразу после первого упоминания. В подписи к рисунку приводят его название, расшифровывают все условные обозначения (цифры, буквы, кривые и т.д.). Таблицы должны быть оформлены в соответствии с требованиями ГАК, компактными, пронумерованными, иметь название. Номера таблиц, их заголовки и цифровые данные, обработанные статистически, должны точно соответствовать приведенным в тексте.

Ссылки на литературные источники в тексте обозначаются цифрами в квадратных скобках, должны отвечать нумерации в списке литературы. **Статьи со списком литературных источников в виде постраничных или концевых ссылок не принимаются.**

Необходимо предоставлять два варианта списка литературы.

**Первый вариант** приводится сразу после текста статьи, источники располагаются по алфавиту (сначала работы, опубликованные на русском или украинском языках, далее — на других языках).

**Второй вариант** полностью повторяет первый, но источники на украинском и русском языках **ПЕРЕВОДЯТСЯ!** на английский язык. Он необходим для сайта, повешения индекса цитирования авторов и анализа статьи в международных наукометрических базах данных.

Оба варианта оформляются в соответствии со стилем APA (American Psychological Association style), используемым в диссертационных работах. **Пример оформления для обоих вариантов:**

Автор АА, Автор ВВ, Автор СС. (2005). Название статьи. Название журнала. 10(2); 3: 49–53.

Автор АА, Автор ВВ, Автор СС. (2006). Название книги. Город: Издательство: 256.

В тексте статьи допускаются общепринятые сокращения, а также авторские сокращения, которые обязательно расшифровываются в тексте при первом упоминании и остаются неизменными по всему тексту.

В конце статьи авторы должны заявить о наличии каких-либо конкурирующих финансовых интересов в отношении написания статьи. Указание конфликта интересов в статье **является обязательным.**

**Пример:** «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов» или «Материал подготовлен при поддержке компании...»

Статья заканчивается сведениями обо **всех авторах**. Указываются фамилия, имя, отчество (полностью), ученая степень, ученое звание, должность в учреждении/учреждениях, рабочий адрес с почтовым индексом, рабочий телефон и адрес электронной почты; идентификатор ORCID (<https://orcid.org/register>). Сокращения не допускаются. Автор, ответственный за связь с редакцией, указывает свой мобильный/контактный номер телефона.

Ответственность за достоверность и оригинальность поданных материалов (фактов, цитат, фамилий, имен, результатов исследований и т.д.) несут авторы.

Редакция обеспечивает рецензирование статей, выполняет специальное и литературное редактирование, оставляет за собой право сокращать объем статей. Отказ авторам в публикации статьи может осуществляться без объяснения его причин и не считается негативным заключением относительно научной и практической значимости работы.

**Статьи, оформленные без соблюдения правил, не рассматриваются и не возвращаются авторам.**

Редколлегия

**15 -16 ЛИСТОПАДА 2019**

Україна, Київ

**NOVEMBER 15 - 16, 2019**

Ukraine, Kyiv

II International congress

**RATIONAL USE OF ANTIBIOTICS**

**ANTIBIOTIC**



**RESISTANCE**

Другий міжнародний конгрес

**РАЦІОНАЛЬНЕ ВИКОРИСТАННЯ  
АНТИБІОТИКІВ У СУЧАСНОМУ СВІТІ**



Беременные женщины в древности носили украшения с гранатом,  
дабы роды прошли легко и без осложнений,  
а малыш увидел свет здоровым и выносливым...

Fe насыщает...  
оберегает...  
сохраняет...

Fe СУФЕР®  
Sufer®

для быстрого устранения  
дефицита железа  
при анемии беременных



 ЮРИЯ·ФАРМ



Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. РСМОЗ України № UA/13269/01/01 від 04.10.2013 №860. Перед використанням слід обов'язково ознайомитися з повною інструкцією з медичного застосування і загальними застереженнями.  
СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ З МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ. Склад. Дієча речовина: 1 мл розчину містить 20 мг заліза у вигляді заліза (III) гідроксид сахарозного комплексу. Лікарська форма. Розчин для внутрішньовенних ін'єкцій. Фармакотерапевтична група. Актианемічні засоби для парентерального введення. Препарати заліза. Код АТС. В03А С02. Показання. Залізодefіцитні стани – при необхідності швидкого поповнення заліза (тожко постеморатчна анемія, терапія еритропоетином); – при неефективності терапії пероральними препаратами заліза (синдром порушеного кишкового всмоктування, хронічний ентероколіт, після резекції шлунка, тонкого кишечника). Протипоказання. Гіперчувствлівість до компонентів препарату. Анемія, не пов'язана з дефіцитом заліза. Наявність ознак перенапруження організму залізом (гемосидероз, гемохроматоз) або порушення процесу його виведення. Побічна дія. Во симптоми спостерігалися дуже рідко (частота виникнення < 0,01 % і > 0,001 %) і були тимчасовими. З боку нервової системи: запаморочення, головний біль, втрата свідомості, парестезії; з боку серцево-судинної системи: серцебиття, тахікардія, артеріальна гіпотензія, колаптоїдний стан, відчуття жару, прилив крові, периферичні набряки; з боку дихальної системи: бронхоспазм, задишка; з боку травної системи: біль в животі, біль в епігастрії, діарея, втрата смаку, нудота, блювання; з боку шкірних покривів: еритема, свербілля, висип, порушення пігментації, підвищення пітливості; з боку опорно-рухового апарату: артралгія, біль в суглобах, набряк суглобів, м'язовий біль, біль в кісточках; з боку імунної системи: анафілактоїдні (псевдоалергічні) реакції, набряк гортані, обличчя; порушення загального характеру: астенія, біль в грудях, відчуття тягаря в грудях, слабкість, нездужання, втрата апетиту, підвищення температури тіла, озноб; реакції в місці ін'єкції: біль і набряк. Категорія відпуску: За рецептом.