



**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
КАФЕДРА БІОЛОГІЧНОЇ ХІМІЇ**

**MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE  
MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF UKRAINE  
NATIONAL UNIVERSITY OF PHARMACY  
BIOLOGICAL CHEMISTRY DEPARTMENT**

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ  
МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ УКРАИНЫ  
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
КАФЕДРА БИОЛОГИЧЕСКОЙ ХИМИИ**



**МАТЕРІАЛИ  
НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ  
ON-LINE КОНФЕРЕНЦІЇ З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ  
«АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ  
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ТА КЛІНІЧНОЇ БІОХІМІЇ»**

**MATERIALS  
SCIENTIFIC AND PRACTICAL ON-LINE CONFERENCE  
WITH INTERNATIONAL PARTICIPATION  
«TOPICAL ISSUES OF  
EXPERIMENTAL AND CLINICAL BIOCHEMISTRY»**

**МАТЕРИАЛЫ  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ ON-LINE КОНФЕРЕНЦИИ  
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ  
«АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ  
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ БИОХИМИИ»**

**01 жовтня 2021 р.  
м. Харків, Україна**

**October 01, 2021  
Kharkiv, Ukraine**

**01 октября 2021 г.  
г. Харьков, Украина**

**УДК 615.1**

**ББК 52.8**

**А 43**

**ЕЛЕКТРОННЕ ВИДАННЯ**

**Редакційна колегія:** проф. Алла КОТВИЦЬКА, проф. Інна ВЛАДИМИРОВА, проф. Віра КРАВЧЕНКО, доц. Ганна КРАВЧЕНКО, доц. Ігор СЕНЮК, доц. Олена ЩЕРБАК.

**Укладачі:** проф. Віра КРАВЧЕНКО, доц. Ганна КРАВЧЕНКО, доц. Ігор СЕНЮК, доц. Олена ЩЕРБАК.

**Актуальні питання експериментальної та клінічної біохімії:**

**А 43 матеріали науково-практичної *on-line* конференції з міжнародною участю (м. Харків, 01 жовтня 2021 р.). – Х. : НФаУ, 2021. – 314 с.**

Конференція внесена до реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, які заплановані у 2021 році, реєстраційне посвідчення УкрІНТЕІ №413, від 16.09.2020 р.

Дане видання представлене збірником матеріалів науково-практичної конференції, в якому наведені сучасні та актуальні питання розвитку експериментальної та клінічної біохімії. Метою заходу стало презентування результатів експериментальних досліджень науковців, які спрямовані до поглибленого вивчення клітинних та молекулярних механізмів розвитку поширених патологічних станів та їх фармакокорекцію. Автори у своїх роботах приділили увагу щодо вивчення біохімічних механізмів дії біологічно активних сполук та лікарських засобів, тим самим висвітлюючи актуальні питання медичної та фармацевтичної біохімії. Науковий захід популяризує сучасні експериментальні дослідження, які розкривають біохімічні процеси у функціонуванні організму людини та у розкритті патогенетичних аспектів діагностики, лікування і профілактики захворювань.

Видання розраховане для широкого кола науковців та практичних фахівців у галузі знань «Охорона здоров'я», а також для усіх охочих, які зацікавлені у розвитку експериментальних наукових проєктів.

**УДК 615**  
**ББК 52.8**

© Національний фармацевтичний університет, 2021

**UDC 615.1**

**BBK 52.8**

**A 43**

**ELECTRONIC PUBLISHING**

**Editorial board:** prof. Alla KOTVITSKA, prof. Inna VLADIMIROVA,  
prof. Vira KRAVCHENKO, ass. prof. Ganna KRAVCHENKO, ass. prof. Igor SENIUK,  
ass. prof. Olena SHCHERBAK.

**Redactors:** prof. Vira KRAVCHENKO, ass. prof. Ganna KRAVCHENKO,  
ass. prof. Igor SENIUK, ass. prof. Olena SHCHERBAK.

**Topical Issues of Experimental and Clinical Biochemistry:**

**A 43 Materials of scientific and practical *on-line* conference with international participation (Kharkiv, October 01 2021). – Kh. : NUPh, 2021. – 314 p.**

The conference is included in the register of congresses, symposia and scientific-practical conferences planned for 2021, registration certificate UkrINTEI No 413, dated 16.09.2020.

This publication represents the collection of scientific and practical conference materials relating the modern and topical issues of experimental and clinical biochemistry.

The purpose of the event is to present the results of scientists` experimental studies, which are aimed at in-depth study of cellular and molecular mechanisms of common pathological conditions development, and their pharmacocorrection. In the scientific works, the authors paid attention to investigation of biologically active compounds biochemical mechanisms and medications action, thereby covering current issues of medical and pharmaceutical biochemistry. The scientific event promotes modern experimental research that helps to understand the biochemical processes in the human body, as well as to assist in the diagnostics, treatment and prophylaxis of diseases.

The publication is designed for a wide range of scientists and practitioners in the field of knowledge “Public Health”, as well as for all those who are interested in the development of experimental research projects.

**UDC 615**  
**BBK 52.8**

**УДК 615.1**

**ББК 52.8**

**А 43**

**ЭЛЕКТРОННОЕ ИЗДАНИЕ**

**Редакционная коллегия:** проф. Алла КОТВИЦКАЯ, проф. Инна ВЛАДИМИРОВА, проф. Вера КРАВЧЕНКО, доц. Анна КРАВЧЕНКО, доц. Игорь СЕНЮК, доц. Елена ЩЕРБАК.

**Составители:** проф. Вера КРАВЧЕНКО, доц. Анна КРАВЧЕНКО, доц. Игорь СЕНЮК, доц. Елена ЩЕРБАК.

**Актуальные вопросы экспериментальной и клинической биохимии:  
А 43 материалы научно-практической *on-line* конференции с  
международным участием (г. Харьков, 01 октября 2021 р.). –  
Х. : НФаУ, 2021. – 314 с.**

Конференция внесена в реестр съездов, конгрессов, симпозиумов и научно-практических конференций, которые запланированы в 2021 году, регистрационное удостоверение УкрИНТЭИ №413, от 16.09.2020 г.

Данное издание представлено сборником материалов научно-практической конференции, в котором приведены современные и актуальные вопросы развития экспериментальной и клинической биохимии. Целью мероприятия стала презентация результатов экспериментальных исследований ученых, которые направлены к углубленному изучению клеточных и молекулярных механизмов развития распространенных патологических состояний и их фармакокоррекцию. Авторы в своих работах уделили внимание изучению биохимических механизмов действия биологически активных соединений и лекарственных средств, тем самым освещая актуальные вопросы медицинской и фармацевтической биохимии. Научное мероприятие популяризирует современные экспериментальные исследования, которые раскрывают биохимические процессы в функционировании организма человека и в раскрытии патогенетических аспектов диагностики, лечения и профилактики заболеваний.

Издание предназначено для широкого круга ученых и практикующих специалистов в области знаний «Здравоохранение», а также для всех желающих, которые заинтересованы в развитии экспериментальных научных проектов.

**УДК 615  
ББК 52.8**

© Национальный фармацевтический университет, 2021

## ПРИВІТАННЯ РЕКТОРА НАЦІОНАЛЬНОГО ФАРМАЦЕВТИЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ УЧАСНИКАМ КОНФЕРЕНЦІЇ



Дорогі друзі, шановні колеги, організатори і учасники науково-практичної конференції «Актуальні питання експериментальної та клінічної біохімії»!

У сучасних умовах зростає роль освіти й науки у довгостроковому соціально-економічному розвитку країни і регіону, зміцненні національної ідеї. В усі часи університет забезпечує високий рівень культури, науки і погоджених соціальних взаємодій, виконує просвітницьку функцію. За весь період існування НФаУ багаточисельний колектив зробив достатньо потужний внесок у розвиток вітчизняної науки задля створення інноваційних лікарських засобів.

2021 рік став роком видатних подій. Україна відзначила 30 років своєї Незалежності. Національний фармацевтичний університет святкував 150-річчя від дня народження засновника та першого ректора Миколи Валяшка, 75-річчя Фахового коледжу, а також власний 100-річний ювілей.

До знакової події університетська спільнота реалізувала цілу низку неординарних проєктів. Один із них – відкриття скульптурної композиції «Феномен наук про здоров'я», яка прикрасила територію Навчально-наукового інституту прикладної фармації НФаУ. Скульптурна композиція, яка символізує вдячність людства лабораторним тваринам за внесок у наукові відкриття, стала першою в Україні. Лабораторні тварини – ідеальні помічники вчених вже багато десятиліть поспіль. Сьогодні світові тенденції розвитку науки диктують інноваційні підходи до наукових досліджень, впроваджуючи новітні технології: біоінженерні, тривимірне моделювання, клітинні культури. Тому головним меседжем конференції має стати підтвердження прихильності вітчизняної наукової спільноти до сучасних, прогресивних концепцій розвитку експериментальної науки. Цей науковий майданчик – унікальна можливість для фахівців із різних міст України і зарубіжжя зібратися разом і обговорити актуальні питання розвитку експериментальної та клінічної біохімії, отримати досвід іноземних фахівців.



Упевнена у реалізації наших перспективних, інноваційних наукових проєктів, результати яких будуть використані у створенні нових лікарських засобів.

Усім міцного здоров'я, добробуту та нових наукових звершень!

*Із повагою, голова організаційного комітету конференції,  
ректор Національного фармацевтичного університету,  
доктор фармацевтичних наук, професор,  
заслужений діяч науки і техніки України,  
кавалер Ордена княгині Ольги III ступеня*

**АЛЛА  
КОТВИЦЬКА**

## **GREETINGS FROM RECTOR OF NATIONAL UNIVERSITY OF PHARMACY TO THE CONFERENCE PARTICIPANTS**

Dear friends, dear colleagues, organizers and participants of the scientific and practical conference "Topical issues of experimental and clinical biochemistry"!

Under modern conditions, the role of education and science in the long-term socio-economic country and region development, in the national idea strengthening is growing. At all times, the University provides high-level culture, science and coordinated social interactions, performs an educational function. Throughout the NUPh existence, our large team has made a strong enough contribution to the Ukrainian science development in order to create innovative medications.

2021 was a year of outstanding events. Ukraine celebrated 30 years of its independence. The National University of Pharmacy celebrated the 150th anniversary of the birth of its founder and first rector Mykola Valyashko, the 75th anniversary of the Professional College, as well as its own 100th anniversary.

Prior to the landmark event, the University community implemented a number of extraordinary projects. One of them is the opening of the sculptural composition "Phenomenon of Health Sciences", which decorated the territory of the Educational and Scientific Institute of Applied Pharmacy of NUPh. The sculptural composition, which symbolizes humanity's gratitude to laboratory animals for their contribution to scientific discoveries, became the first in Ukraine. Laboratory animals have been ideal helpers for scientists for many decades.

Today, the global trends in science dictate innovative approaches to research, introducing the latest technologies: bioengineering, three-dimensional modeling, cell cultures. Therefore, the main message of the conference should be to confirm the scientific community commitment to modern, progressive concepts of experimental science. This scientific platform is a unique opportunity for specialists from different cities of Ukraine and abroad to come together and discuss current issues of experimental and clinical biochemistry, to gain experience of foreign experts.

I am confident in the implementation of our promising, innovative research projects, the results of which will be useful for the new medications development.

Good health, prosperity and new scientific achievements!

*Sincerely, Chairman of the Organizing Committee,  
Rector of the National University of Pharmacy,  
doctor of pharmaceutical sciences, professor,  
Honored Worker of Science and Technology of Ukraine,  
Knight of the Order of Princess Olga III degree*

**ALLA  
KOTVITSKA**

## **ПОЗДРАВЛЕНИЕ РЕКТОРА НАЦИОНАЛЬНОГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО УНИВЕРСИТЕТА УЧАСТНИКАМ КОНФЕРЕНЦИИ**

Дорогие друзья, уважаемые коллеги, организаторы и участники научно-практической конференции «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической биохимии»!

В современных условиях возрастает роль образования и науки в долгосрочном социально-экономическом развитии страны и региона, укреплении национальной идеи. Во все времена университет обеспечивает высокий уровень культуры, науки и согласованных социальных взаимодействий, выполняет просветительскую функцию. За весь период существования НФаУ многочисленный коллектив сделал достаточно мощный вклад в развитие отечественной науки для создания инновационных лекарственных средств.

2021 стал годом выдающихся событий. Украина отметила 30 лет своей независимости. Национальный фармацевтический университет праздновал 150-летие со дня рождения основателя и первого ректора Николая Валяшко, 75-летие Профессионального колледжа, а также собственный 100-летний юбилей.

К знаковому событию университетское сообщество реализовала целый ряд неординарных проектов. Один из них – открытие скульптурной композиции «Феномен наук о здоровье», которая украсила территорию Учебно-научного института прикладной фармации НФаУ. Скульптурная композиция, символизирующая благодарность человечества лабораторным животным за вклад в научные открытия, стала первой в Украине. Лабораторные животные – идеальные помощники ученых уже много десятилетий подряд. Сегодня мировые тенденции развития науки диктуют инновационные подходы к научным исследованиям, внедряя новейшие технологии: биоинженерные, трехмерное моделирование, клеточные культуры. Поэтому главным меседжем конференции должно стать подтверждение приверженности отечественного научного сообщества к современной, прогрессивной концепции развития экспериментальной науки. Эта научная площадка – уникальная возможность для специалистов из разных городов Украины и зарубежья собраться вместе и обсудить актуальные вопросы развития экспериментальной и клинической биохимии, получить опыт иностранных специалистов.

Уверена в реализации наших перспективных, инновационных научных проектов, результаты которых будут использованы в создании новых лекарственных средств.

Всем крепкого здоровья, благополучия и новых научных свершений!

*С уважением, председатель организационного комитета конференции,  
ректор Национального фармацевтического университета,  
доктор фармацевтических наук, профессор,  
заслуженный деятель науки и техники Украины,  
кавалер Ордена княгини Ольги III степени*

**АЛЛА  
КОТВИЦКАЯ**



Міністерство освіти і науки України

Державна наукова установа  
«Український інститут науково-технічної  
експертизи та інформації»

### ПОСВІДЧЕННЯ № 413

від 16 вересня 2020 р.

про реєстрацію проведення заходу	Науково-практична конференція з міжнародною участю
за темою	«Актуальні питання експериментальної та клінічної біохімії»
що вищеназваний захід проводиться	м. Харків
Одержувач	Національний фармацевтичний університет, кафедра біологічної хімії

Термін проведення: 01 жовтня 2021 р.

Кількість учасників: 100

Зав. відділом наукового супроводження та організації наукових заходів




В.В.Матусевич



**ІНОЗЕМНІ КРАЇНИ-УЧАСНИКИ КОНФЕРЕНЦІЇ**  
**FOREIGN COUNTRIES PARTICIPATING IN THE CONFERENCE**  
**ИНОСТРАННЫЕ СТРАНЫ-УЧАСТНИКИ КОНФЕРЕНЦИИ**



ГРУЗИЯ  
GEORGIA  
ГРУЗИЯ



РЕСПУБЛІКА ВІРМЕНІЯ  
REPUBLIC OF ARMENIA  
РЕСПУБЛИКА АРМЕНИЯ



РЕСПУБЛІКА ІРАК  
REPUBLIC OF IRAQ  
РЕСПУБЛИКА ИРАК



КОРОЛІВСТВО МАРОККО  
KINGDOM OF MOROCCO  
КОРОЛЕВСТВО МАРОККО



ЛІВАНСЬКА РЕСПУБЛІКА  
LEBANESE REPUBLIC  
ЛИВАНСКАЯ РЕСПУБЛИКА



РЕСПУБЛІКА БІЛОРУСЬ  
REPUBLIC OF BELARUS  
РЕСПУБЛИКА БЕЛАРУСЬ



РЕСПУБЛІКА ПОЛЬЩА  
REPUBLIC OF POLAND  
РЕСПУБЛИКА ПОЛЬША



РЕСПУБЛІКА ТУРКМЕНИСТАН  
REPUBLIC OF TURKMENISTA  
РЕСПУБЛИКА ТУРКМЕНИСТАН



РЕСПУБЛІКА УЗБЕКІСТАН  
REPUBLIC OF UZBEKISTAN  
РЕСПУБЛИКА УЗБЕКІСТАН

**ЗАКЛАДИ ТА УСТАНОВИ МЕДИЧНОГО, ФАРМАЦЕВТИЧНОГО І  
БІОЛОГІЧНОГО СПРЯМУВАННЯ, УЧАСНИКИ ЯКИХ ПРЕДСТАВЛЕНІ  
НА КОНФЕРЕНЦІЇ**

**PARTICIPANTS OF THE CONFERENCE REPRESENT THE FOLLOWING MEDICAL,  
PHARMACEUTICAL AND BIOLOGICAL INSTITUTIONS**

**ЗАВЕДЕНИЯ И УЧРЕЖДЕНИЯ МЕДИЦИНСКОГО, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО И  
БИОЛОГИЧЕСКОГО НАПРАВЛЕНИЯ, УЧАСТНИКИ КОТОРЫХ ПРЕДСТАВЛЕНЫ  
НА КОНФЕРЕНЦИИ**



Тбіліський відкритий університет, Грузія  
Tbilisi Open University, Georgia  
Тбилисский открытый университет, Грузия

Тбіліський державний медичний університет, Грузія  
Tbilisi State Medical University, Georgia  
Тбилисский государственный университет, Грузия



Єреванський державний медичний університет  
ім. М. Гераці, Армения  
Yerevan State Medical University  
After M. Heratsi, Armenia  
Ереванский государственный медицинский университет  
им. М. Гераци, Армения

Вроцлавський університет природничих наук, Польща  
Wrocław University of Environmental and Life Sciences,  
Poland

Вроцлавский университет естественных наук, Польша



Поморська академія у Слупську, Польща  
Pomeranian University in Slupsk, Poland  
Поморская академия в Слупске, Польша

Державний університет Акакія Церетелі, Грузія  
Akaki Tsereteli State University, Georgia  
Государственный университет Акакия Церетели, Грузия



Навчальний університет «Геомеді», Грузія  
Teaching University «Geomedi», Georgia  
Учебный университет «Геомеди», Грузия

Синдикат фармацевтів Іраку  
Syndicate of Iraqi Pharmacists  
Синдикат фармацевтов Ирака



Університетський коледж Аль-Ісраа, Ірак  
Al Esraa University College, Iraq  
Университетский колледж Аль-Исраа, Ирак

Університетський коледж Аль-Турат, Ірак  
Al Turath University College, Iraq  
Университетский колледж Аль-Турат, Ирак



Державний медичний університет  
Туркменістану ім. Мирата Гаррієва  
Myrat Garryyev Turkmen State Medical University  
Государственный медицинский университет  
Туркменистана им. Мырата Гаррыева

Буковинський державний медичний  
університет, Україна  
Bukovinian State Medical University, Ukraine  
Буковинский государственный медицинский университет,  
Украина



Запорізький державний медичний університет, Україна  
Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine  
Запорожский государственный медицинский университет,  
Украина

Львівський національний університет  
ім. Івана Франка, Україна  
Ivan Franko National University of Lviv, Ukraine  
Львовский национальный университет  
им. Ивана Франка, Украина



Тернопільський національний медичний університет  
ім. І.Я. Горбачевського, Україна  
I. Horbachevsky Ternopil National Medical University,  
Ukraine  
Тернопольский национальный медицинский университет  
им. И.Я. Горбачевского, Украина

Чернівецький національний університет  
ім. Юрія Федьковича, Україна  
Yuriy Fedkovych Chernivtsi National University, Ukraine  
Черновицкий национальный университет  
им. Юрия Федьковича, Украина



Сумський державний університет, Україна  
Sumy State University, Ukraine  
Сумской государственной университет, Украина

Вінницький національний медичний університет  
ім. М. І. Пирогова, Україна  
Vinnytsia National Pirogov Medical University, Ukraine  
Винницкий национальный медицинский университет  
им. М.И. Пирогова, Украина



ДУ «Інститут нефрології НАМН України»  
Institute of Nephrology NAMS of Ukraine  
ГУ «Институт нефрологии НАМН Украины»

Національний університет «Києво-Могилянська  
академія», Україна  
National University of Kyiv-Mohyla Academy, Ukraine  
Национальный университет «Киево-Могилянская  
академия», Украина



ДУ «Національний інститут терапії  
ім. Л.Т. Малої НАМН України»  
Government Institution «L.T. Malaya Therapy National  
Institute of NAMSU»  
ГУ «Национальный институт терапии  
им. Л.Т. Малой НАМН Украины»

ДУ «Інститут мікробіології та імунології  
ім. І.І. Мечникова НАМН України»  
National Academy of Medical sciences of Ukraine  
I.I. Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology  
ГУ «Институт микробиологии и иммунологии  
им. И.И. Мечникова НАМН Украины»



Поліський національний університет, Житомир,  
Україна  
Polissya National University, Zhytomyr, Ukraine  
Полесский государственный университет, Житомир,  
Украина

Харківський національний медичний  
університет, Україна  
Kharkiv National Medical University, Ukraine  
Харьковский национальный медицинский  
университет, Украина



Харківський національний університет  
ім. В.Н. Каразіна, Україна  
V.N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine  
Харьковский национальный университет  
им. В.Н. Каразина, Украина

Харківська медична академія післядипломної  
освіти, Україна  
Kharkiv Medical Academy of Postgraduate  
Education, Ukraine  
Харьковская медицинская академия последипломного  
образования, Украина



Інститут проблем кріобіології та кріомедицини  
НАН України  
Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of  
the National Academy of Sciences of Ukraine  
Институт проблем криобиологии и криомедицины  
НАН Украины

ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії  
ім. В.Т. Зайцева НАМН України», Харків  
SI «V.T. Zaycev Institute of General and Urgent Surgery of the  
NAMS of Ukraine», Kharkiv  
ГУ «Институт общей и неотложной хирургии  
им. В.Т. Зайцева НАМН Украины», Харьков





ДУ «Інститут проблем ендокринної патології  
ім. В.Я. Данилевського НАМН України», Харків  
State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine  
Pathology Problems of the NAMS of Ukraine", Kharkiv  
ГУ «Институт проблем эндокринной патологии  
им. В.Я. Данилевского НАМН Украины, Харьков

Житомирський базовий фармацевтичний фаховий  
коледж, Україна

Zhytomyr College of Pharmacy, Ukraine  
Житомирский базовый фармацевтический  
профессиональный колледж, Украина



ТОВ «Медичний центр здоров'я», Харків, Україна  
LLC «Medical Health Center», Kharkiv, Ukraine  
ООО Медицинский Центр Здоровья, Харьков, Украина

Харківське обласне управління військової служби  
правопорядку, Україна

Kharkiv Regional Department Military service of Law  
and Order, Ukraine

Харьковское областное управление воинской службы  
правопорядка, Украина



РУП «Белфармація», Мінськ, Білорусь  
RUP "Belfarmatsiya", Minsk, Belarus  
РУП «Белфармация», Минск, Беларусь

Аптека «Ульяд бен себах», Марракеш, Марокко  
Pharmacie «Ouled ben sebah», Marrakesh, Morocco  
Аптека «Ульяд бен себах», Марракеш, Марокко



ТОВ «Імпера Грандіс», Чернігів, Україна  
LLC «Impera Grandis», Chernihiv, Ukraine  
ООО «Импера Грандис», Чернигов, Украина

ФОП «Кар Олександра Олександрівна», Харків, Україна  
ІЕ «Kar Alexandra Alexandrivna», Kharkiv, Ukraine  
ФЛП «Кар Александра Александровна», Харьков, Украина



## SPECIFICITIES OF PHARMACOTHERAPEUTIC MEDICATION TENETS OF THE COVID-19 PANDEMIC UNTIL GLOBAL VACCINATION

<sup>1</sup>Nodar Sulashvili, <sup>2</sup>Natia Kvizhinadze,  
<sup>3</sup>Margarita Beglaryan, <sup>4</sup>Marika Sulashvili

<sup>1</sup>MD, PhD, Doctor by Theoretical Medicine in Pharmaceutical and Pharmacological Sciences, Associate Professor of Tbilisi Open University, International School of Medicine, Division of Pharmacology, Tbilisi, Georgia

<sup>2</sup>MD, PhD, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor of Tbilisi State Medical University, Department of Social and Clinical Pharmacy, Tbilisi, Georgia

<sup>3</sup>MD, PhD, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor of Yerevan State Medical University, Head of the Department of Pharmaceutical Management, Yerevan, Armenia

<sup>4</sup>MD, Doctor of Family Medicine, Tbilisi State Medical University, Lecturer of Department of Molecular and Medical Genetics, Tbilisi, Georgia

*n.sulashvili@ug.edu.ge*

**Introduction.** According to the WHO, effective pharmacotherapeutic options for COVID-19 have been generalized and the use of non-steroids has been considered controversial. anti-inflammatory drugs (NSAIDs), angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors, and angiotensin receptor blockers (ARBs). A combination of drugs for COVID 19 was used in the recommendation. According to preliminary research by the WHO, some of the most promising drugs are chloroquine phosphate and hydroxychloroquine, both antimalarials, remdesivir, lopinavir-ritonavir with or without a combination. Interferon, an anti-HIV drug, and plasma pharmacotherapy for convalescents. However, some antiviral drugs (Rideliver, Favipiravir) and antimalarials (chloroquine, hydroxychloroquine) have become potential drugs. The article developed evidence of pharmacotherapy effectiveness and ongoing research. In addition, data were collected on the inflammatory pathogenesis of this virus, which leads to a cytokine storm in susceptible individuals. For example, cytokine anti-inflammatory drugs like anakinra and tocilizumab have been the subject of numerous studies, and some of the results are encouraging. The use of anti-inflammatory cytokines such as IL-37 and IL-38 is also considered useful and is being investigated. Several clinical trials are ongoing to test the effectiveness of single and combination pharmacotherapy with the drugs advertised in this review, and new drugs are being monitored, developed, developed and improved.

The World Health Organization declared the outbreak a health emergency of international concern on January 30, 2020 and a pandemic on March. According to daily reports, new cases are still emerging in different countries and parts of the world. Efforts to defeat the virus are hampered and limited by a lack of knowledge about the underlying aspects of SARS-CoV-2 infection, from pathogen biology to immunological responses and treatment options. In December 2019, coronavirus-2 (SARS-COV-2) disease began in Wuhan, China, with severe acute respiratory syndrome due to zoonotic transmission

associated with a food market that trades live wildlife. The causative agent of the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) appears to cause human-to-human transmission and spread rapidly to different parts of China and later to many, almost all countries in the world. This has become a pressing global public health problem due to the increase in morbidity and mortality. Coronaviruses occur in bird and mammal species and are important pathogens for humans and vertebrates. They can infect the respiratory tract, gastrointestinal tract, and central nervous system of humans, birds, bats, farm animals, mice, and many other wildlife. They are found in various bat and bird species that are believed to act as natural hosts. Coronavirus molecular analysis shows that the youngest common ancestor of these viruses existed about 10,000 years ago. The time to ancestors, which is common to all coronaviruses, turns out to be much longer (millions of years) than previously assumed.

**Aim** of the Research was to study the specificities of pharmacotherapeutic medication tenets of the covid-19 pandemic until global vaccination.

**Materials and Methods.** The main question of this article was to research and analyses the specificities of pharmacotherapeutic medication tenets of the covid-19 pandemic until global vaccination. We have searched and analyzed PubMed, Web of Sciences, Clinical key, Tomson Reuters and Google Scholar mostly, using search terms bases, including the words to research and analyses covid-19 features, pathogenesis, prospects, innovations and drug therapy. in addition to the desired subject understanding. Then, each article was discussed and an abstract of the total information gathered during the process was provided, aiming at easy understanding of the public. To establish this outcomes, over three hundred articles were investigated. We brought together all published data to comprehensively examine the effects in a systematic review, to define the roll out of the study of the research and analyses of peculiarities of the specificities of pharmacotherapeutic medication tenets of the COVID-19 pandemic until global vaccination.

**Results and Discussion.** The clinical manifestations of COVID-19 range from mild upper respiratory tract infection, lower respiratory tract infection with non-life-threatening pneumonia, and life-threatening pneumonia with acute respiratory distress syndrome. Patients with COVID-19 have the following symptoms at the time of admission to the hospital: fever and dry cough; Less often, patients also experience shortness of breath, muscle pain, headache/dizziness, diarrhoea, nausea/vomiting. In addition to the SARS-CoV-2 SARS-CoV-2 virology research, the underlying pathogenetic mechanisms and immunological reactions that underlie the clinical manifestations of COVID-19 are essential for immune regulation and rational therapies against SARS-CoV-2 determine.



The main penetration of the virus occurs through the tissues of the mucous membranes: nose, mouth, upper respiratory tract, less often through the conjunctival mucous membrane. The pathogenesis of SARS-CoV-2 infection causes an aggressive inflammatory reaction that severely damages the airways. Consequently, the severity of the disease in patients is determined not only by the viral infection but also by the response of the host. The severity of the disease also correlates with age. To better understand the biology of the host and the COVID-19 pathogen, important explanations for the management of this disease are offered, including the identification of new treatments.

The angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) has been shown to be a functional receptor for SARS-CoV-2 to penetrate target cells. ACE2 belongs to the family of membrane-bound carboxypeptidases and is widespread in the human body, including the heart, kidneys, small intestine and, to a lesser extent, the lungs. The expression of ACE2 in the lungs is mainly concentrated in alveolar cells and type II macrophages and moderately concentrated in epithelial cells of the bronchi and trachea.

Several treatments for COVID-19 are currently being evaluated. Some of these treatments are clinically available for other indications, and their use in the treatment of COVID-19 remains exploratory.

*Hydroxychloroquine/chloroquine.* So far, there hasn't been enough data to understand the role hydroxychloroquine or chloroquine plays in treating COVID-19. In addition, if hydroxychloroquine or chloroquine has been used outside of clinical trials, the potential for side effects should be carefully assessed. In particular, these agents can prolong the QT interval and should be avoided in patients with prolonged baseline QTc intervals or other agents that affect cardiac conduction, otherwise they should be used under close supervision. The American College of Cardiology has suggested QTc monitoring parameters for this setting. Other risks (e.g., retinopathy or cardiomyopathy) are primarily associated with prolonged use and higher cumulative doses, but should be considered when deciding whether to use these drugs.

*Convalescent plasma.* In the United States, the Food and Drug Administration (FDA) is accepting applications for new investigational drugs to use convalescent plasma in patients with severe or life-threatening COVID-19. Uses for these applications include clinical trials and accessibility programs.

*IL-6 pathway inhibitors.* Tocilizumab is an interleukin (IL) -6 receptor inhibitor used in rheumatic diseases and cytokine release syndrome. Elevated IL-6 levels have been described in patients with severe COVID-19 and case reports describe good results with tocilizumab treatment, but a systematic assessment of the clinical effects of tocilizumab on COVID-19 has not yet been published. The China National Health Commission's treatment guidelines include the IL-6 inhibitor tocilizumab for patients

with severe COVID-19 and elevated IL-6 levels. Tocilizumab as well as sarilumab and siltuximab, which also target the IL-6 signalling pathway, are in clinical trials.

*Baricitinib* is an anti-inflammatory drug used to treat refractory rheumatoid arthritis. The most important anti-inflammatory mechanism of baricitinib in rheumatoid arthritis is the inhibition of Janus kinase (JAK) enzymes. With SARS-CoV2, however, baricitinib prevents the virus from entering cells through various mechanisms. It inhibits AP2-associated protein kinase 1 (AAK1): an enzyme that promotes viral endocytosis. Baricitinib also inhibits viral endocytosis by interacting with cyclin-associated kinase G (GAK). It is also suggested that baricitinib reduces inflammation by inhibiting JAK1/2 enzymes. Consequently, baricitinib may have beneficial clinical effects in COVID-19 patients and be an alternative treatment option for COVID-19, especially in patients with coexisting rheumatoid arthritis. However, inhibition of JAK-STAT kinase by baricitinib disrupts the antiviral activity of congenital interferons. Also, baricitinib may cause some symptoms of upper respiratory tract infections, nausea and thrombosis in rheumatoid arthritis patients receiving this medicine. Therefore, the efficacy and safety of baricitinib in COVID-19 infected patients are still unclear. At the time of writing, several clinical and observational studies have been recorded on the efficacy and safety of baricitinib for the treatment of COVID-19. One of these has been completed and the main outcome of this pilot study was the safety assessment of baricitinib. It did not increase the risk of infections, cardiovascular and hematological side effects after 2 weeks of treatment.

*Favipiravir.* Favipiravir is an RNA polymerase inhibitor available in select Asian countries for the treatment of influenza and is in clinical trials in the United States for the treatment of COVID-19.

*Interferon-beta.* There are no direct data evaluating the effect of interferon-beta on SARS-CoV-2. However, interferon beta is effective in reducing MERS-CoV in vitro and has shown good results in an animal model of MERS-CoV infection.

*Azithromycin and Hydroxychloroquine.* Azithromycin combined with hydroxychloroquine has not been used to treat COVID-19. Although one study found that the use of azithromycin in combination with hydroxychloroquine was associated with faster resolution of virus detection than hydroxychloroquine alone, both azithromycin and hydroxychloroquine are associated with prolongation of the QTc interval, and the combined use may increase this side effect.

*Lopinavir-Ritonavir.* This combined protease inhibitor, which has been used primarily to treat HIV infection, has in vitro activity against SARS-CoV and appears to have some activity against MERS-CoV in animal studies. does not play a role in the treatment of SARS-CoV-2 infection outside of clinical trials. The WHO has started a multinational study to further investigate remdesivir, hydroxychloroquine /

chloroquine and lopinavira-ritonavir with and without interferon-beta. Results from a randomized study show no clear benefit from lopinavir-ritonavir. In a randomized study of 199 patients with severe COVID-19, adding lopinavir-ritonavir (400/100 mg) twice daily to standard treatment for 14 days did not reduce the time to clinical improvement compared to standard treatment alone. Mortality with lopinavir-ritonavir decreased (19 percent versus 25 percent) and the numerical difference in mortality was greater in the randomized patients within 12 days of onset of symptoms, but none of the differences were statistically significant.

*Remdesivir* is a new nucleotide analog that has activity against SARS-CoV-2 in vitro and related coronaviruses (including SARS and MERS-CoV) in both in vitro and animal studies. Several randomized trials are currently ongoing to evaluate the effectiveness of remdesivir in moderate to severe COVID-19. Remdesivir is a parenteral agent; Reported side effects include nausea, vomiting, and increased transaminase levels. Exclusion criteria vary from study to study, but usually include alanine aminotransferase levels > 5 times the upper limit of normal chronic kidney disease (creatinine clearance <30 or <50 ml / min, depending on the study), pregnancy or breastfeeding. Initial evidence suggests that 5 days of the antiviral drug Remdesivir gives the same results as 10 days. In a preliminary report from the manufacturer of a randomized, open-label study of nearly 400 non-ventilated patients with severe COVID-19, the clinical recovery and discharge rates were not statistically different up to day 14 when remdesivir was prescribed for 5 days (65 percent.) versus 60 percent) versus 10 days (54 and 52 percent) or 10 days of treatment, depending on the geographical location.

*A recombinant new potential drug of angiotensin converting enzyme (ACE2)* lowers infection and virus growth in cell cultures and organelles, in particular, it is a trap for SARS-CoV-2 as well as COVID-19 virus. Modern research has shown that a potential drug can inhibit the growth and development of the virus by inhibiting specific proteins that bind to the human angiotensin-converting enzyme (ACE2) and reach the cell.

As it turned out, 2-hour ACE2 has a dose-dependent effect on the growth and development of the virus, and in cell culture it is reduced by 1000-5000 fold, which is likely the cause of multiple organ damage and is seen in most Cases. severe cases of COVID-19 infection. The addition of hrsACE2 to cell cultures reduces the concentration of the virus in the organelles of the above mentioned structures. A copy of the angiotensin converting enzyme hrsACE2 is bait for the virus, in particular the virus binds to it in place of the endogenous angiotensin converting enzyme, which "fools" the virus and prevents it from infecting normal cells, especially in the lungs and cells Kidneys.

There was a risk-based approach to include those patients who were most likely to benefit. The approach depended on the availability of local clinical trials and was not universal. Clinicians were consulted using their own local management protocols.

Multicenter international randomized COVID-19 studies were conducted for the following drugs: lopinavir / ritonavir with or without interferon beta, remdesivir, favipavir, chloroquine, hydroxychloroquine, interferon, ribavirin, tocilizumab and sarilumab.

Remdesivir and convalescent plasma were used more frequently in critically ill patients with respiratory failure; IL-6 antagonists have been used in patients with cytokine over-release syndrome; Glucocorticosteroids should be avoided in the absence of refractory septic shock, facial respiratory distress syndrome; Doctors did not stop taking ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers in the case of corona virus; Camostat mesylate, a new potential drug, protease inhibitor, blocks SARS-2 spike protein (S protein) virus from entering the host cell; Human Recombinant Soluble Angiotensin Converting Enzyme - 2 (hrsACE2) - (APN001) prevents the virus from entering the cell; Ibuprofen should only be used if you have a fever; Antihelminthics - Nitazoxanide and ivermectin have been shown to be effective against SARS-COV2 *in vitro*.

*Targets of pharmacological therapy:* RNA-dependent RNA polymerase, proteinase, T. N. Spike - protein. During treatment with the above drugs (or a combination of drugs), care should be taken to monitor the following clinical parameters: complete blood count, creatinine kinase, C-reactive protein, ferritin, prothrombin time, partial thromboplastin time, D-dimer, monitoring of fibrinogen, Lactate dehydrogenase, troponin, electrocardiogram and QT interval when using drugs that prolong the QT interval, mainly in patients with cardiovascular disease.

*Empiric treatment for bacterial pneumonia in select patients.* For patients with documented COVID-19, Doctors did not routinely administer empiric therapy for bacterial pneumonia. Data was limited, but bacterial superinfection had not been appeared to a prominent feature of COVID-19.

However, since the clinical symptoms of COVID-19 are difficult to distinguish from bacterial pneumonia, empirical treatment of community-acquired pneumonia is advisable if the diagnosis is uncertain. Empirical treatment for bacterial pneumonia may also be indicated in patients with documented COVID-19 if there is clinical suspicion (e.g., new fever after boiling with new breast imaging). Empirical antibiotic therapy was initiated in the hospital and attempts were made to make a microbial diagnosis (e.g., sputum-gram stain and culture, urinalysis for antigen) and reassess the need for continued daily antibiotic therapy. Under such conditions, low levels of procalcitonin can be useful as a recommendation against bacterial pneumonia; however, elevated procalcitonin levels have been described in COVID-19, especially in the later stages of the disease, and do not necessarily indicate bacterial infection.

*Prevention of and evaluation for venous thromboembolism.* Pharmacological prophylaxis for venous thromboembolism is approved for all hospitalized patients with COVID-19, according to the recommendations of several professional groups. Several

studies suggest a high rate of thromboembolic complications in hospitalized patients with COVID-19, especially those in critical condition.

*Managing chronic medications: ACE inhibitors/ARBs.* Patients receiving angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors or angiotensin receptor blockers (ARBs) should continue treatment with these drugs unless there are other reasons for discontinuation (e.g. Hypotension, acute kidney damage). This approach is supported by several sets of guidelines. There has been evidence that COVID-19 patients receiving these agents may have an increased risk of side effects, but there is no clinical evidence to support such an association.

*Uncertainty about NSAID use.* There are minimal data informing the risks of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in the setting of COVID-19. There was used acetaminophen as the preferred antipyretic agent, when was possible, and needed NSAIDs were used in the lowest effective dose.

*Limited role of glucocorticoids.* According the WHO and CDC recommendations, the systemic glucocorticoids should not be used in patients with COVID-19 unless there are other indications (e.g. exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease). Inhaled glucocorticoids were also avoided in people without pre-existing lung disease. Glucocorticoids have been linked to an increased risk of mortality in patients with influenza and delayed virus clearance in patients with coronavirus infection of the Middle East Respiratory Syndrome (MERS-CoV). Although glucocorticoids have been widely used to treat SARS, there has been no conclusive evidence of their short- and long-term benefits.

*Statins.* It was decided to continue giving statins to hospitalized COVID-19 patients who are already taking them. The majority of patients with severe COVID-19 have cardiovascular disease, diabetes mellitus, and other indications for statins. In addition, acute heart damage has been reported to be a complication of COVID-19. Although clinicians may have concerns about the hepatotoxicity of statins, especially given the common occurrence of elevated transaminase levels in COVID-19, most of the evidence suggests that statins liver damage is rare. It is unclear whether statins can interfere with the natural course of SARS-CoV-2 infection. Statins are known inhibitors of the MYD88 pathway, which leads to severe inflammation, and which have been reported to stabilize MYD88 levels under environmental stress in vitro and in animal studies. Dysregulation of MYD88 in connection with poor results in SARS-CoV and MERS-CoV infections has been reported, but this has not been described for SARS-CoV-2.

*Immunomodulatory agents.* The use of immunosuppressant's was associated with an increased risk of serious illness from other respiratory viruses, and the decision to discontinue use of prednisone, biologics, or other immunosuppressant's in a COVID-19 setting should be made on a case-by-case basis.

**Conclusions.** In evaluating hospital patients with documented or suspected COVID-19, it is necessary to assess characteristics related to a serious illness and identify organ dysfunction or other comorbid conditions that could make treatment difficult. During treatment with the above drugs (or a combination of drugs), care was taken to monitor the following clinical parameters: complete blood count, creatinine kinase, C-reactive protein, ferritin, prothrombin time, partial thromboplastin time, D-dimer, Fibrinogen, lactate dehydrogenase, troponin, electrocardiogram, and QT interval monitoring when using QT prolonging agents, mainly in patients with cardiovascular disease. As a result, many patients with known or suspected COVID-19 have a mild illness that does not require hospital-level treatment. It is desirable that such patients be treated at home as this prevents additional potential health care exposure and reduces the burden on the health system.

## **THE FEATURES OF THE TRICARBOXYLIC ACID CYCLE METABOLITES METABOLISM DURING THE MITOCHONDRIAL CYCLE PHYSIOLOGY AND PATHOLOGY**

**<sup>1</sup>Nodar Sulashvili, <sup>2</sup>Natia Kvizhinadze,  
<sup>3</sup>Margarita Beglaryan, <sup>4</sup>Marika Sulashvili**

<sup>1</sup>MD, PhD, Doctor by Theoretical Medicine in Pharmaceutical and Pharmacological Sciences, Associate Professor of Tbilisi Open University,

International School of Medicine, Division of Pharmacology, Tbilisi, Georgia

<sup>2</sup>MD, PhD, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor of Tbilisi State Medical University, Department of Social and Clinical Pharmacy, Tbilisi, Georgia

<sup>3</sup>MD, PhD, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor of Yerevan State Medical University, Head of the Department of Pharmaceutical Management, Yerevan, Armenia

<sup>4</sup>MD, Doctor of Family Medicine, Tbilisi State Medical University, Lecturer of Department of Molecular and Medical Genetics, Tbilisi, Georgia

*n.sulashvili@ug.edu*

**Introduction.** Mitochondria are signaling organelles that regulate a wide variety of cellular functions and can determine the fate of cells. Several mechanisms contribute to the transfer of mitochondrial fitness to the rest of the cell. Recent evidence points to a new role in the TCA cycle of intermediates widely believed to be important for biosynthetic purposes, such as signaling molecules with functions that control chromatin modifications, DNA methylation, hypoxic response, and immunity. This review summarizes the mechanisms by which the frequency of various metabolites in the TCA cycle controls cell function and fate in different contexts. Let's focus on how these metabolites can affect physiology and pathology. The discovery of the systemic effects of metabolites and their role in interactions with various parts of the body will

be of great interest in this area in the coming years. An interesting development is the use of metabolites of the TCA cycle to alleviate inflammatory diseases in humans. We look forward to receiving more recent knowledge about the signaling effect of the TCA cycle used in the clinic. Looking ahead, we hope TCA cycle metabolites will continue to shed new light on biology, physiology, and pathology.

Mitochondria are cell organelles that produce ATP and metabolites for survival and growth, respectively. Mitochondria respond to the execution of commands from the nucleus. Changes in nuclear gene expression promote mitochondrial biogenesis or increase mitochondrial respiratory activity to meet cellular needs through a mechanism called "anterograde regulation". However, it is now clear that the mitochondria and the cell nucleus support bidirectional regulation. Cells check the adequacy of mitochondrial metabolism before engaging in complex and very important cellular functions, including differentiation or adaptation to stress. Through "retrograde signaling", mitochondria can regulate the expression of different genes to activate different cellular functions<sup>1</sup>. The requirements for mitochondria are different for different cell types and are highly dependent on the microenvironment. The effect of metabolic pathways in the cell is particularly impressive due to the ability to organize several hundred metabolic reactions that occur simultaneously inside the cell and take place at a relatively low temperature. This is largely achieved through certain enzymes and the separation of reactions and enzymes. Sometimes this separation is achieved by dividing the reactions into different organelles or by combining the reactions with each other to prevent uncontrolled combustion. Enzymes allow discrete reactions which, when combined, produce the same overall effect as combustion, but in a controlled manner.

**Aim** of the Research was to study the tricarboxylic acid cycle metabolites monitoring in the mitochondrial cycle physiology and pathology.

**Materials and Methods.** The main subject of this article was the study and analysis of the features of the monitoring of metabolites of the tricarboxylic acid cycle in the physiology and pathology of the mitochondrial cycle. We searched and analyzed PubMed, Web of Sciences, Clinical Key, Tomson Routers and Google Scholar using mostly search term databases, including words for research and analysis of the features of the monitoring of metabolites of the tricarboxylic acid cycle in the physiology and pathology of the mitochondrial cycle. in addition to the desired understanding of the topic. Each article was then discussed and a summary of all information gathered during the process was provided to make it easier for the public to understand. To determine this result, more than hundred articles were examined. We have compiled all published data to fully examine the effects in a systematic review to determine the use of the study and analysis of the features of monitoring of metabolites of the tricarboxylic acid cycle in the physiology and pathology of the mitochondrial cycle.

**Results and Discussion.** Metabolism is a series of reactions that take place in the cells of living organisms to sustain life. The metabolic process involves many interconnected cellular pathways that ultimately provide cells with the energy they need to perform their functions. The importance and evolutionary usefulness of these routes is clear as many of them remain intact by animals, plants, fungi and bacteria. In eukaryotes, metabolic pathways occur in the cytosol and mitochondria of cells using glucose or fatty acids, which in animals provide most of the cellular energy. Metabolism is organized into various metabolic pathways to maximize energy intake or minimize energy intake. Metabolism can be broken down into a series of chemical reactions that involve the synthesis and breakdown of complex macromolecules known as anabolism and catabolism, respectively. The basic principles of energy consumption and energy production are discussed, as well as biochemical metabolic pathways, which represent the basic metabolic processes of life.

Metabolic pathways are critical to energy use. This is in contrast to uncontrolled combustion, in which energy in the form of heat and light is rapidly released into an environment that would be unstable for life. Metabolism is organized into various metabolic pathways to maximize energy intake or minimize energy intake. In catabolism, metabolic pathways are organized so that energy is slowly released in discrete amounts of energy through the synthesis of adenosine triphosphate (ATP), guanosine triphosphate (GTP), NAD(P)H (nicotinamide adenine nucleotide (phosphate)), or the electron transfer chain (ETC). In anabolism, metabolic pathways use these discrete energy quanta in the form of ATP and NADPH to perform tasks such as synthesizing biomolecules.

Metabolic reprogramming has become a major goal of immunologists and oncologists with exciting advances that provide new information about the mechanisms underlying disease. Metabolites traditionally associated with bioenergy or biosynthesis have been implicated in the immunity and malignancy of transformed cells, with particular attention to intermediates in the mitochondrial pathway known as the Krebs cycle. Among them, the intermediate products succinate, fumarate, itaconate, isomers of 2-hydroxyglutarate (D-2-hydroxyglutarate and L-2-hydroxyglutarate) and acetyl-CoA demonstrate numerous signs of non-metabolic signaling functions against the background of the physiological system of the immune system and against the background of the disease, for example, at the beginning of carcinogenesis. This review describes how metabolic reprogramming with a focus on these metabolites leads to weakening of immune cells and impairment of their function. Recent results reveal new therapeutic approaches that can change a number of diseases.

The effect of metabolic pathways in the cell is particularly impressive due to the ability to organize several hundred metabolic reactions that take place simultaneously within the cell and take place at a relatively low temperature. Much of this is



accomplished by specific enzymes and the separation of reactions and enzymes. Sometimes this separation is achieved by dividing the reactions into different organelles or by combining the reactions with each other to avoid uncontrolled combustion. Enzymes allow discrete reactions which, when combined, produce the same general effect as combustion, but in a controlled manner. We scientifically discuss the energy of reactions, the role of metabolic enzymes, important metabolic pathways, and then vital organelles for energy production.

Four important mechanisms by which mitochondria interact with the rest of the cell include the release of cytochrome c to induce cell death, activation of AMP-activated protein kinase (AMPK) to control mitochondrial division and fusion, and the production of reactive oxygen species to activate transcription. The factors. and the release of mitochondrial DNA (mtDNA) to activate immune responses. Recent research suggests a fifth mechanism by which mitochondria release metabolites from the TCA (tricarboxylic acid) cycle to control cell fate and function. The metabolites of the TCA cycle were primarily considered to be byproducts of cellular metabolism important for the biosynthesis of macromolecules such as nucleotides, lipids and proteins. While this plays an important role in maintaining cell homeostasis, it quickly becomes clear that metabolites of the TCA cycle are also involved in the control of chromatin changes, DNA methylation, and post changes. -translational proteins to alter its function. The aim of this review is to highlight the signaling effects of metabolites in the TCA cycle and how changes in their physiology and disease control their numbers.

Mitochondria have developed various strategies to integrate environmental signals and transmit their ability to maintain cell homeostasis to the rest of the cell. The release of cytochrome c, which causes caspase-dependent cell death, the release of reactive oxygen species for the oxidation of thiols in redox proteins, and the induction of gene expression and activation of AMPK under energy stress to control mitochondrial dynamics are three important mitochondrial dependent signaling events. In addition, the release of mitochondrial DNA into the cytosol via the cGAS-STING sensory signaling pathway of cytosolic DNA triggers activation of the inflammasome and pro-inflammatory responses. The signaling functions of metabolites of the TCA cycle are in part mediated by the control of changes in chromatin and DNA methylation, as well as post-translational changes in proteins.

The TCA cycle, also known as the citric acid cycle or Krebs cycle, is a series of closed reactions that form the metabolic engine in cells. The TCA cycle is the epicenter of cellular metabolism because it can feed on multiple substrates. The TCA cycle begins with a reaction that combines two-carbon acetyl-CoA, formed by oxidation of fatty acids, amino acids, or pyruvate, with four-carbon oxaloacetate (OAA) to form six carbon molecules. In the second step, the citrate is converted to its isomeric isocitrate.

The cycle continues with two oxidative decarboxylations, where the isocitrate is converted to 5-carbon  $\alpha$ -ketoglutarate ( $\alpha$ -KG), then 4-carbon succinyl-CoA with the release of two CO<sub>2</sub> molecules and the formation of two NADH molecules. Succinyl-CoA is then converted to succinate and binds to it to form GTP, which can be converted to ATP. Succinate is oxidized to form a fumarate with a four-carbon molecule. In this reaction, two hydrogen atoms are converted to FAD to form 2FADH.

In a series of enzymatic reactions, the TCA cycle creates reducing equivalents of NADH and FADH<sub>2</sub>, which are necessary to transport electrons to the mitochondrial respiratory chain, also known as the electron transport chain (ETC). As the electronic complexes traverse the inner mitochondrial membrane, the functional ETC creates the potential of the mitochondrial membrane, which is used to produce ATP. This process requires the presence of oxygen and is known as oxidative phosphorylation (OXPHOS). Mitochondrial complexes I and II in ETC complement NAD<sup>+</sup> and FAD, thereby mediating the function of the TCA oxidation cycle. Succinate dehydrogenase is the only enzyme involved in the TCA and ETC cycles.

The TCA cycle is involved in both anabolism and catabolism: during the cycle, metabolites are transported from the cycle to the cytosol, where they form the building blocks for the synthesis of macromolecules. For example, citrate is exported to the cytosol, where it is converted to OAA and Acetyl-CoA to promote nucleotide and lipid synthesis, respectively. When the intermediates of the TCA cycle are transported out of the mitochondria for biosynthesis, the cycle must rebuild to continue. This process is known as anaplerosis. There are several elements in the TCA cycle, but two important anaplerotic mechanisms are the conversion of pyruvate to mitochondrial OAA with pyruvate decarboxylase and the activation of glutaminolysis, which converts glutamine to glutamate and then  $\alpha$ -KG.

The enzymes of the TCA cycle evolved before the presence of oxygen in the soil, which signifies the primary biosynthetic role of the TCA cycle. However, over time, the TCA cycle has become an important pathway for energy production in eukaryotes. The main function of a TCA cycle from a power generation perspective is to oxidize Acetyl-CoA to two molecules of CO<sub>2</sub>. Completion of the TCA cycle generates ATP and the by-products 3 NADH and 1 FADH<sub>2</sub>, which are then introduced into ETC complex I (NADH dehydrogenase) and complex II (SDH), respectively. Complexes I and II then pass their electrons through ETC to eventually produce ATP through oxidative phosphorylation (OXPHOS). The TCA ring and OXPHOS are coupled because the oxidation of NADH and FADH<sub>2</sub> in complexes I and II is necessary for the additional function of the TCA ring.

The TCA cycle is a tightly regulated pathway, the regulation of the TCA cycle and its constant feedback with OXPHOS is important to keep the cells in a stable state.

There are several positive and negative allosteric regulators that control the metabolic flow of the TCA cycle. NADH inhibits all regulatory enzymes in the TCA cycle. If the ETC malfunctions, NADH will accumulate and the TCA cycle will be terminated. Since NADH produces ATP via ETC and OXPHOS, ATP is also an allosteric inhibitor of pyruvate dehydrogenase (PDH) and HDL. So when the cells have enough NADH and ATP, the cycle slows down. In contrast, a high need for ATP increases the ADP/ATP ratio and AMP levels, which leads to a stimulation of the regulatory enzymes of the TCA cycle. The abundant Acetyl-CoA inhibits PDH but activates pyruvate carboxylase to increase OAA production from pyruvate, thereby coupling the levels of the two metabolites that initiate the cycle. Another intrinsic regulator is succinyl-CoA, which inhibits both citrate synthase and  $\alpha$ -KG dehydrogenase to slow the cycle. In addition, an increase in OAA inhibits SDH and slows the cycle.

Acetyl-CoA is a thioester between a two-carbon acetyl group (CH<sub>3</sub>CO) and a thiol, coenzyme A (CoA). As mentioned in the previous section, maintaining a pool of Acetyl-CoA is essential to maintain the TCA cycle. For this purpose, Acetyl-CoA can be produced from different sources and in different compartments. Acetyl-CoA can be produced in mitochondria through the oxidation of pyruvate, oxidation of fatty acids, degradation of the amino acids leucine, isoleucine and tryptophan or through the mediation of mitochondrial enzymes of the family of short-chain Acyl-CoA synthetases, member. (acetate - mediated conversion of ACS1). Acetyl-CoA can also be formed in the cytosol. Citrate can migrate out of the mitochondria through the family of dissolved carriers of the dicarboxylate carrier (SLC25A1) and can be converted back into Acetyl-CoA and OAA both in the cytosol and in the cell nucleus by the ATP citrate lyase. Finally, a cytosolic enzyme of the short-chain Acyl-CoA synthetase family, member, can metabolize acetate to Acetyl-CoA. Although not a common physiological pathway with the exception of hepatocytes, cancer cells rely on this pathway to respond to metabolic stress caused by the limited availability of nutrients. Acetyl-CoA's diverse involvement in various cellular processes makes it an important metabolite for maintaining cellular homeostasis. Acetyl-CoA acts as a metabolic intermediate and as a precursor to anabolic reactions in the synthesis of fatty acids, steroids, and various amino acids, including glutamate, proline, and arginine.

Acetyl-CoA regulates the chromatin dynamics. Perhaps the most important signaling function of Acetyl-CoA is related to its ability to provide acetyl groups for acetylation, one of the most important post-translational protein modifications in the cell. Particular attention has been paid to the contribution of Acetyl-CoA as an essential cofactor in histone acetylation, a mechanism known to alter chromatin dynamics for direct epigenetic control of gene expression through activation of transcription programs. Histone acetyltransferases are enzymes responsible for catalyzing the

addition of acetyl groups to the N-terminal tails of the histone. The activity of the histone acetyltransferases is sensitive to changes in the Acetyl-CoA level, which in turn depends heavily on the availability of glucose, the oxidation of fatty acids and the respiratory function of the mitochondria.

Acetyl-CoA levels affect immune system function, cancer and stem cells. The increased acetylation of histones due to high levels of Acetyl-CoA puts cells in a pro-anabolic state and increases the expression of genes involved in cell growth and proliferation, including glycolytic enzymes. Therefore, cancer cells regulate Acetyl-CoA-producing enzymes like ACLY to increase their proliferative capacity. Remarkably, the ACLY inhibition suppresses tumor development. The signaling pathways that lead to increased acetylation of histones at high Acetyl-CoA levels seem to differ in different settings. More recent findings in pancreatic cancer have shown, for example, that high concentrations of Acetyl-CoA and its use in the mevalonate signaling pathway promote the malignant progression of KRAS-mutated acinar cells via the AKT signal axis.

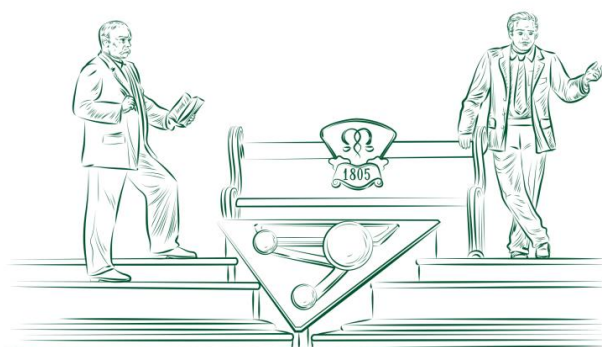
A-Ketoglutarate- $\alpha$ -KG, also known as 2-oxoglutarate, is a required additional substrate for 2-oxoglutarate-dependent dioxygenases (2-OGDD), a large group of phylogenetically conserved enzymes that catalyze hydroxylation reactions in various types of substrates. which include proteins, nucleic acids, lipids and metabolic intermediates that produce CO<sub>2</sub> and succinate. The activity of 2-OGDD depends on the intracellular ratio of  $\alpha$ -KG to succinate or other inhibitors such as fumarate or 2-hydroxyglutarate (2-HG). In addition to  $\alpha$ -KG, these hydroxylation reactions require Fe<sup>2+</sup> as a cofactor and O<sub>2</sub> as a substrate. Ascorbic acid (vitamin C) is also involved in these reactions, which causes the reduction of oxidized Fe<sup>3+</sup> to Fe<sup>2+</sup> and the restoration of the activity of 2-OGDD enzymes. In humans, 2-OGDD plays a key role in physiologically important processes such as hypoxic reactions and chromatin changes. Importantly, intracellular substrate concentrations, including  $\alpha$ -KG levels, exceed the affinity of the enzyme binding site. HG is above the  $\alpha$ -KG level, which modulates 2-OGDD enzymes for biological effects.

In macrophages,  $\alpha$ -KG plays an important functional role that contributes to the anti-inflammatory profile in suppressing pro-inflammatory responses. One of the main reasons for the increased glutaminolysis in macrophages activated by IL-4 is the increased production of  $\alpha$ -KG, which promotes the acquisition of an anti-inflammatory phenotype by altering the activity of histone demethylase. However, in classical macrophage activation following LPS stimulation, low levels of  $\beta$ -KG have been shown to attenuate the pro-inflammatory response. Mechanically,  $\alpha$ -KG inhibits IKK $\beta$  activation, which is required for pro-inflammatory effects induced by major factor B (NF- $\kappa$ B), depending on the activity of PHD. In addition, the same study showed that  $\beta$ -KG produced by

glutaminolysis promotes tolerance to LPS36-induced endotoxins. These results indicate that targeting pathways involved in  $\beta$ -KG production offers interesting therapeutic opportunities for diseases associated with macrophage dysfunction.

L-2-hydroxyglutarate (L-2-HG) regulates cell function: mitochondrial malate dehydrogenase (MDH2), its cytosolic analogue (MDH1) and lactate dehydrogenase (LDH) A or C in the cytosol can exhibit and catalyze enzymatic promiscuity - KG decrease to L-2-HG. The reaction is associated with the oxidation of NADH to NAD<sup>+</sup>. L-2-hydroxyglutarate dehydrogenase (L-2-HGDH) converts L-2-HG in the mitochondria back to  $\alpha$ -KG. Accumulated levels of L-2 HG inhibit the activity of TET, an enzyme involved in the regulation of DNA demethylation. TETs consume oxygen and -KG as cosubstrates that produce CO<sub>2</sub> and succinate. The reaction requires Fe<sup>2+</sup> as a cofactor. This mechanism has been shown to specifically suppress immunosuppressive genes in the destruction of mitochondrial complex III.

**Conclusions.** Thus, TCA cycle metabolites have been shown to control transcription factors and changes in chromatin to alter cell function and fate. In many situations, however, it is necessary to clarify the molecular details of how changes in the frequency of metabolites in the TCA cycle affect the expression of certain genes. Future research may also reveal additional mechanisms by which metabolites of the TCA cycle perform signaling functions in addition to post-translational modifications. New data show that metabolites of the TCA cycle, in addition to the function of vegetative cells, control the physiology of non-autonomous cells. The discovery of the systemic effects of metabolites and their role in interactions with different parts of the body will be of great interest in this area in the years to come. An interesting development is the use of derivatives of metabolites of the TCA cycle to alleviate inflammatory diseases in humans. We look forward to the latest findings on the clinically applicable signaling effects of the TCA cycle. Looking ahead, we expect that the metabolites of the TCA cycle will continue to shed new light on biology, physiology, and pathology.



## THE SCIENTIFIC DISCUSSION OF THE CORRELATION AMONG PENTOSE PHOSPHATE PATHWAY AND CANCER CELL FEATURES

<sup>1</sup>Nodar Sulashvili, <sup>2</sup>Natia Kvizhinadze,  
<sup>3</sup>Margarita Beglaryan, <sup>4</sup>Marika Sulashvili

<sup>1</sup>MD, PhD, Doctor by Theoretical Medicine in Pharmaceutical and Pharmacological Sciences, Associate Professor of Tbilisi Open University, International School of Medicine, Division of Pharmacology, Tbilisi, Georgia

<sup>2</sup>MD, PhD, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor of Tbilisi State Medical University, Department of Social and Clinical Pharmacy, Tbilisi, Georgia

<sup>3</sup>MD, PhD, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor of Yerevan State Medical University, Head of the Department of Pharmaceutical Management, Yerevan, Armenia

<sup>4</sup>MD, Doctor of Family Medicine, Tbilisi State Medical University, Lecturer of Department of Molecular and Medical Genetics, Tbilisi, Georgia

*n.sulashvili@ug.edu.ge*

**Introduction.** The pentose phosphate (PPP) pathway, which results from glycolysis in the first step of glucose metabolism, is required for the synthesis of ribonucleotides and is a major source of NADPH. NADPH is needed and consumed for the synthesis of fatty acids and the removal of reactive oxygen species. Therefore, PPP plays an important role in helping glycolytic cancer cells meet their anabolic needs and combat oxidative stress. Recently, several neoplastic lesions have developed, favoring the entry of glucose into the pentose phosphate pathway. This review summarizes the main functions of PPP, its regulation in cancer cells and its role in cancer cell metabolism and survival. The pentose phosphate (PPP) pathway separates from glucose-6-phosphate (G6P), produces NADPH and ribose-5-phosphate (R5P) and directs carbon to the glycolytic or gluconeogenic pathway. PPP has been shown to be an important regulator of cell homeostasis and redox (redox) biosynthesis. PPP enzymes have been reported to play an important role in many human diseases. In this review, we examine the role of PPPs in cancer.

Metabolism is a series of reactions that take place in the cells of living organisms to sustain life. The metabolic process consists of many interconnected cellular pathways that ultimately provide cells with the energy they need to perform their functions. The importance and evolutionary advantage of these metabolic pathways can be seen from the fact that many animals, plants, fungi, and bacteria remain unchanged. In eukaryotes, metabolic pathways occur in the cytosol and mitochondria of cells using glucose or fatty acids, which provide most of the animal's cellular energy. Metabolism is split into different metabolic pathways in order to maximize energy intake or minimize energy intake. Metabolism can be divided into a series of chemical reactions that involve both synthesis and breakdown of complex macromolecules, which are called anabolism and catabolism, respectively. The basic principles of

energy consumption and production are discussed, as well as biochemical pathways that form the most important metabolic processes in life.

The pentose phosphate pathway (PPP), also known as the hexose-monophosphate derivative or phosphogluconate pathway, is a bifurcate from glycolysis in the first initiated step, which is catalyzed by hexokinase and uses glucose-6-phosphate as the main substrate. PPP gained a lot of attention about many years ago with the discovery that hemolytic anemia caused by oxidants, beans, and certain medications such as antimalarial antibiotics and sulfonamides correlate with a predisposed decreased glutathione deficiency (GSH), a genetically inherited decrease in glucose-6 activity.  $\beta$ -phosphate dehydrogenase (G6PDH), which catalyzes the first stage of PPP2. In erythrocytes, PPP is the only source of NADPH required for the formation of reduced GSH, the main scavenger of reactive oxygen species (ROS). Consequently, the weakened PPP activity makes red blood cells more sensitive to oxidants and reagents that interfere with PPP2. The pentose phosphate pathway (PPP), also known as the pentose phosphate shunt, is an important part of glucose metabolism. PPP branches after the first stage of glycolysis and consumes the intermediate glucose-6-phosphate (G6P) to convert fructose-6-phosphate (F6P) and glyceraldehyde-3-phosphate (G3P) via oxidative branches and the non-oxidizing form of PPP. Unlike glycolysis and aerobic oxidation of glucose, PPP does not provide adenosine-5'-triphosphate (ATP) to meet the energy requirements of cells. Instead, it supplies NADPH and ribose 5-phosphate (R5P). These two metabolites are vital for cell survival and multiplication. R5P is the cornerstone of nucleic acid synthesis. NADPH is the restorative force required for the synthesis of fatty acids, sterols, nucleotides and nonessential amino acids. In addition, the conversion of oxidized glutathione (GSSG) to reduced glutathione (GSH) by glutathione reductase is essential for the antioxidant defense of cells. Interestingly, NADPH also serves as a substrate for NADPH oxidases (NOX), which produce reactive oxygen species.

**Aim** of the Research was to study and analyzed the correlation among pentose phosphate pathway and cancer cell features.

**Materials and Methods.** The main question of this article was to study and analyze the correlation between the pentose phosphate pathway and the characteristics of cancer cell features. We mainly researched and analyzed PubMed, Web of Sciences, Clinical Key, Tomson Router, and Google Scholar. Each article was then discussed and a summary of all the information gathered during the process was provided to facilitate public understanding. Over a hundred articles were scrutinized to get these results. We collected all published data to fully examine the effects in a systematic review to define the study conduct of the correlation between the pentose phosphate pathway and cancer cell characteristics.

**Results and Discussion.** The oxidative link of the pentose phosphate pathway is initiated by the conversion of glucose to glucose-6-phosphate (G6P) by hexokinases. (1) Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PDH) oxidizes glucose-6-phosphate to 6-phosphogluconolactone, reducing  $\text{NADP}^+$  to NADPH. (2) Hydrolysis of 6-phosphogluconolactone with 6-phosphogluconase (6PGL) produces 6-phosphogluconate (6PG). (3) The formation of ribulose 5-phosphate occurs by oxidative decarboxylation of 6-phosphogluconate with 6PGDH. At this stage, a second NADPH molecule is generated. NADPH, derived from oxidizing PPP, can be used for lipid biosynthesis or detoxification of ROS (GSH) (see text for details). Ribose 5-phosphate (Ru5P) undergoes (5) isomerization with ribose 5-phosphate isomerase (RPI) or (6) epimerization with ribose 5-phosphate epimerase (RPE) to form ribose 5-phosphate (R5P) or xylulose. 5-phosphate (Xu5P), respectively. Ribose 5-phosphate is converted to phosphoribosyl pyrophosphate, which acts as the basis for ribonucleotide synthesis. In non-oxidizing PPP (7), transketolase transfers two carbon units from xylulose-5-phosphate to ribose-5-phosphate to form sedoheptulose-7-phosphate (S7P) and glyceraldehyde-3-phosphate (G3P). (8) Transaldolase transfers three carbon units from sedoheptulose-7-phosphate to glyceraldehyde-3-phosphate to form erythrose-4-phosphate and the first molecule of fructose-6-phosphate. (9) In the second reaction of transketolase, two carbon units of xylulose-5-phosphate are transferred to erythrose-4-phosphate to form a second molecule of fructose-6-phosphate and glyceraldehyde-3-phosphate. Fructose-6-phosphate (F6P) can be used for glycolysis or converted back to G6P to reduce oxidative PPP, while G3P can be used for glycolysis, depending on the needs of the cells (see text for details). The oxidizing and non-oxidizing branches of PPP are highlighted in blue and yellow, respectively.

PPP consists of two phases or branches: oxidizing and non-oxidizing. The oxidative branch that produces NADPH and ribonucleotides has three irreversible reactions. In the first reaction, glucose-6-phosphate (G6P) is dehydrated with G6PDH to form NADPH and 6-phosphogluconolactone, which is then hydrolyzed to 6-phosphogluconate with phosphogluconolactonase (6PGL). The third reaction is the oxidative decarboxylation of 6-phosphogluconate, catalyzed by 6-phosphogluconate dehydrogenase (6PGDH), to form another NADPH and ribose-5-phosphate (Ru5P) which is then converted into ribose-5-phosphate (R5P) is converted. The non-oxidative branch consists of a series of reversible reactions with additional glycolytic intermediates such as fructose-6-phosphate (F6P) and glyceraldehyde-3-phosphate (G3P), which can be converted into pentose phosphates.

PPP enzymes are allosterically regulated by their catalytic products and other metabolites (see below). The reversible nature of the non-oxidative branch of PPP and the allosteric regulation of enzymes in this way allow PPP to adapt to the metabolic



needs of cells that function in different ways. For example, in cells where maintaining redox homeostasis is more important than nucleic acid synthesis, PPP is designed to accelerate the oxidative branch and direct the non-oxidative branch to F6P synthesis from pentose phosphate, which is then converted back in G6P to fill the oxidizing branch. In rapidly dividing cells, most of the pentose phosphates added to DNA come from PPP. Therefore, PPP is diverted to form pentose phosphates in both the oxidizing arm of G6P and the non-oxidizing arm of F6P and G3P. Therefore, different PPP schemes can affect the flow of glucose during glycolysis and vice versa.

PPP is particularly important for cancer cells because it not only produces pentophosphates for high nucleic acid synthesis, but also provides NADPH, which is important for fatty acid synthesis and cell survival under stressful conditions. In recent years, the accumulation of data has shown that neoplastic lesions of cancer cells directly or indirectly modulate PPP flux. In the following sections we will discuss the enzymatic mechanisms that drive PPP and how the two modes of PPP are coordinated in response to the tumor's dynamic microenvironment and intracellular needs that promote cancer cell proliferation, growth, and survival. Finally, we discuss the challenges of PPP inhibition as a possible cancer treatment strategy. PPP-producing enzymes can determine the PPP content and the relative activity of the oxidizing and non-oxidizing branches. Because these enzymes are regulated and modified by many mechanisms that can alter their activity in cancer cells, it is important to understand how individual enzymes work and how their activity is regulated.

Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PDH) catalyzes the limiting step in the oxidative branch of PPP and creates the first NADPH molecule so that its expression and activity are tightly regulated. G6PDH exists as an inactive monomer or an active dimer. A higher order complex such as a tetramer (consisting of two dimers) has also been reported. Relatively high levels of this enzyme are found in many normal metabolic tissues, including the liver, adipose tissue, breast, and adrenal glands. Tumor cells also express relatively high levels of this enzyme. From the point of view of activity regulation, the  $\text{NADP}^+/\text{NADPH}$  ratio is one of the main modulators of this enzyme. NADPH negatively regulates the activity of G6PDH, while  $\text{NADP}^+$  is necessary for enzymatic activity and good conformation. Therefore, the activity of this enzyme is high even in cells with a high NADPH content, such as cancer cells. Normal resting cells with low NADPH uptake have a relatively low  $\text{NADP}^+/\text{NADPH}$  ratio, which could explain why G6PDH activity is relatively low despite high expression in some tissues.

G6PDH is regulated by several extracellular stimuli and signaling pathways that regulate expression and modulate activity through post-translational mechanisms. It is believed that growth factors such as platelet growth factor (PDGF) and epidermal growth factor (EGF) cause the release of bound (structural elements) G6PDH from the

soluble fraction, which is accompanied by an increase in activity. This effect appears to be mediated by phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K) and Ras. In addition, tyrosine kinase can directly phosphorylate G6PDH and induce movement 20. Pro-oncogenic signaling pathways, which are often overactive in cancer cells, accelerate PPP by activating G6PDH. In particular, the gene coding for G6PDH is located on the X chromosome and is therefore sensitive to the activation of the X chromosome in women. However, these two alleles are sometimes expressed in women as a result of DNA demethylation. Therefore, methylation and demethylation can regulate the expression of G6PDH, which could potentially affect expression in cancer cells. In some cell types, cyclic AMP (c-AMP) directly or indirectly regulates the activity of G6PDH. C-AMP activates protein kinase A (PKA), which phosphorylates G6PDH directly on serine and threonine residues and inhibits G6PDH activity. C-AMP also inhibits transcription of the gene encoding G6PDH by the c-AMP response element in the promoter region of the gene.

The conversion of 6-phosphogluconolactone to 6-phosphogluconate was originally considered a non-enzymatic reaction. 6-phosphogluconolactone is very unstable and lactone hydrolysis takes place at neutral pH. Since this non-enzymatic hydrolysis is slower, an enzymatic reaction was suspected and it was found that 6-phosphogluconolactonase (6PGL) is an enzyme that hydrolyzes 6-phosphogluconolactone to 6-phosphogluconate. Although this enzyme has not been well studied, a mutation of this enzyme in red blood cells has been reported to cause hemolytic anemia in certain populations.

The next step in oxidative PPP produces the second molecule NADPH and ribulose-5-phosphate (Ru5P) and is catalyzed by 6-phosphogluconate dehydrogenase (6PGDH). In lung cancer cells, 6PGDH is crucial for proliferation and tumorigenic potential. Interestingly, the attenuation of the 6PGDH gene led to the accumulation and aging of p53 in lung cancer cells. This is accompanied by increased oxygen consumption, which leads to the formation of ROS, which can also contribute to aging. Surprisingly, the NADPH levels did not change, although the metabolites accumulated upstream in the oxidative branch of PPP, 6-phosphogluconate and 6-phosphogluconolactone. It is possible that the lack of 6PGDH led to an increase in the  $\text{NADP}^+/\text{NADPH}$  ratio over time, which induced the activity of G6PDH, creating more NADPH in the first PPP response and decreasing NADPH with loss was compensated by 6PGDH.

Ribose-5-phosphate is converted to ribose-5-phosphate (R5P) and xylulose-5-phosphate (Xu5P) by ribose-5-phosphate (RPI) isomerase or ribose-5-phosphate (RPE) epimerase. R5P is a precursor of a metabolite that is essential for the de novo synthesis of ribonucleotides in proliferating tumor cells. Xu5P has been reported to affect glycolysis in addition to its role in PPP. Xu5P increases the level of fructose-2,6-bisphosphate (F-

2,6BP), which activates phosphofructose kinase 1 (PFK1). Xu5P influences the intracellular levels of F-2,6BP by activating protein phosphatase 2A (PP2A), which dephosphorylates fructose-6-phosphate-2-kinase/fructose-2,6-bisphosphatase.

Transketolase (TKT) and transaldolase (TALDO) are the two main enzymes involved in non-oxidizing PPPs. Because of the reversible nature of these enzymes, they can direct the flow of metabolites to PPP over time. TALDO is an enzyme that contains the cofactor thiamine pyrophosphate, which acts as a homodimer<sup>30</sup>. In the case of oxidative stress, NADPH is required for the formation of reduced glutathione. Under these conditions, transketolase converts R5P and Xu5P to glyceraldehyde-3-phosphate (G3P) and sedoheptulose-7-phosphate (S7P), while transaldolase transfers the C3 unit from S7P to G3P to produce L-erythrosium -4 - Build up phosphate (E4P). and fructose-6-phosphate (F6P). A second transketolase reaction takes place between Xu5P and E4P to form F6P and G3P. F6P can then be converted back to G6P to reduce oxidative PPP to produce more NADPH, while G3P can be used in subsequent glycolysis steps. When the need for metabolic nucleotides in rapidly dividing cancer cells outweighs the need for NADPH, TKT and TALDO catalyze the reverse reactions by diverting G3P and F6P from glycolysis to non-oxidizing PPP to produce additional ribonucleotides. Cancer cells primarily use non-oxidizing PPP to make de novo ribonucleotides for the synthesis of RNA and DNA. Monitoring experiments have shown that in rapidly proliferating cancer cells about 80% of the ribonucleotides come from non-oxidizing PPP.

As previously described, PPP interacts with glycolysis through a non-oxidizing arm. In addition, various glycolytic enzymes regulate the flow of glucose and the oxidative branch of PPP in a contextual manner. For example, isoform-2-pyruvate kinase (PKM2) causes post-translational alteration of cysteine residues under oxidative stress. This change inactivates PKM2 and reduces glucose flux, thereby transferring more G6P into the oxidative arm of PPP to form NADPH to neutralize ROS. In addition, the glycolytically limiting enzyme phosphofructokinase-1 (PFK1) is converted into serine residues by O-GlcNAcylation under hypoxic conditions, which inhibits the activity of this enzyme. This post-translational modification is a safety mechanism introduced by safety mechanisms to direct glucose metabolism during hypoxia through the oxidative arm of PPP to produce NDPH. Balancing the flow of glycol and PPP is also important in prostate cancer. RNAi screening for metabolic enzymes and prostate cancer cells showed that 6-phosphofructokinase / fructose-2,6-bisphosphatase 4 (PFKFB4), an isoform of phosphofructokinase-2 (PFK2), plays an important role in cell and cell survival.

Inactivation of PFKFB4 increases the allosteric activator of F2,6-BP, PFK1, which leads to glycolysis of the glucose flow. Therefore, by modulating the activity of PFK1, a homeostatic balance of PFKFB4 between glycolysis and PPP can be

maintained. Finally, cancer cells overexpressed phosphoglycerate mutase-1 (PGAM1), a glycolytic enzyme that converts 3-phosphoglycerate (3PG) to 2-phosphoglycerate (2PG). Since 3-PG is an inhibitor of the R5P-producing oxidative enzyme PPP, 6PGDH, overexpression of PGAM1 indirectly increases oxidative PPP. The knockdown of PGAM1 also reduces oxidative PPP and the subsequent addition of glucose for RNA synthesis. Therefore, glycolytic enzymes regulate both oxidative and non-oxidative PPPs in cancer cells as needed.

Cancer cell metastases are associated with a variety of changes, including growth factor signaling, matrix remodeling, and adhesive properties. Therefore, metastatic cancer cells are expected to be more diverse and adaptable than other cells during and after migration to the secondary site. Some adaptive changes are metabolic changes, including oxidative and non-oxidative PPPs. For example, in metastatic renal cell carcinoma, both oxidative and non-oxidative PPP are overactive. This study shows a greater increase in non-oxidizing PPP compared to oxidizing PPP due to the increased TKT activity and the overexpression of TKTL1 in metastatic tumor cells, which could meet the need for glycolytic intermediates and ribonucleotides in aggressive tumor cells. Other studies have shown that PPP does not change significantly between early-stage cancer and invasive cancer during breast tumor development. However, increases in PPP have been reported in brain metastases from breast cancer. Thus, the association of PPP with metastases seems to depend on the context and location of the metastases.

Cancer cells can accelerate non-oxidative PPP by increasing the expression of enzymes in this branch of PPP. For example, cancer cells can increase TKT expression and induce expression of a gene such as transketolase-1 (TKTL1). TKTL1 is highly expressed in a variety of cancers and its expression correlates with poor prognosis in colon and urothelial cancers. Although TKTL1 is generally believed to have transketolase activity, this hypothesis has been challenged in some studies. TALDO expression is increased in liver tumors. Interestingly, the suppression of TALDO causes hepatocellular carcinoma (HCC) in mice. This observation can be explained by a redox imbalance due to the inability to recycle PPP metabolites to produce enough NADPH, which then exposes the liver to oxidative damage and oncogenic inflammation.

Non-oxidative PPP is not involved in chemotherapy-induced ROS detoxification. However, resistance to certain DNA damaging agents such as 5-fluorouracil (5-FU) is linked to an increase in non-oxidative PPP, and 5-FU-resistant colon cancer cells show an increase in transketolase expression. Hence, it can be difficult to target PPPs for cancer treatment (BOX2). However, contrary to the expected resistance that the rise in PPP exerts in response to some drugs, PPP cells can become sensitized to other therapeutic drugs. In fact, high levels of NADPH produced by hyperactive PPP appear to sensitize cells to anthracyclines. Anthracyclines are a

class of antibiotics used to treat cancer, and the most common member of this class is adriamycin, also known as doxorubicin. Anthracyclines are metabolized by cytochrome p-450 reductase to form free radicals that cause cytotoxicity. Since NADPH is a necessary cofactor for cytochrome p450 activity, high concentrations of PPP-induced NADPH can sensitize cancer cells to doxorubicin. Therefore, adriamycin/doxorubicin resistant MCF-7 cells reduced G6PDH and PPP activity compared to susceptible cells.

**Conclusions.** In cancer cells, the expression and activity of PPP enzymes are regulated according to the adaptive microenvironment. In addition, increased glycolytic flow in cancer can indirectly affect PPP. These rules are crucial for the survival and multiplication of tumor cells. The increased glycolytic flow in cancer cells can also indirectly affect non-oxidative PPP. For example, hexokinase-2 (HK2), which is highly expressed in cancer cells, is needed to increase ribonucleotide synthesis by non-oxidative PPP. Finally, the increased glycolytic flux of hypoxic cancer cells increases the frequency of F6P and G3P, which can be used in non-oxidizing PPP.

## **THE SCIENTIFIC STUDY OF NEW CHARACTERISTICS FOR PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF OSTEOPOROSIS DISEASE**

<sup>1</sup>Nodar Sulashvili, <sup>2</sup>Natia Kvizhinadze,

<sup>3</sup>Margarita Beglaryan, <sup>4</sup>Marika Sulashvili

<sup>1</sup>MD, PhD, Doctor by Theoretical Medicine in Pharmaceutical and Pharmacological Sciences, Associate Professor of Tbilisi Open University, International School of Medicine, Division of Pharmacology, Tbilisi, Georgia

<sup>2</sup>MD, PhD, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor of Tbilisi State Medical University, Department of Social and Clinical Pharmacy, Tbilisi, Georgia

<sup>3</sup>MD, PhD, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor of Yerevan State Medical University, Head of the Department of Pharmaceutical Management, Yerevan, Armenia

<sup>4</sup>MD, Doctor of Family Medicine, Tbilisi State Medical University, Lecturer of Department of Molecular and Medical Genetics, Tbilisi, Georgia

*n.sulashvili@ug.edu.ge*

**Introduction.** Osteoporosis is a huge and growing public health problem. Once considered an inevitable consequence of aging, it is now highly preventable and curable. We marked a turning point in osteoporosis drug discovery in recent years, as the focus for developing new therapies has shifted from an approach based on findings in animal studies and clinical observations (e.g., estrogen, calcitonin, and teriparatide) or opportunistic reuse of existing compounds (e.g., bisphosphonates) in a formula driven by advances in basic bone biology (e.g., denosumab) combined with indications for patients with rare bone diseases (e.g., romosumab, odanakatib). Despite these

remarkable advances, concerns about the rare side effects of antiresorptive drugs, especially bisphosphonates, and the lack of clear evidence of their long-term efficacy have led many patients who might benefit from drug therapy to avoid taking these drugs. Therefore, there remains a significant clinical need to develop ways to improve patient acceptance and adherence to these powerful drugs and to continue to develop new drugs that do not cause these side effects and have long-lasting anabolic effects on bone. Such changes could lead to a complete reversal of this potentially devastating disease of aging. The risk of an osteoporotic fracture increases with vitamin D deficiency. In fact, biologically active vitamin D improves intestinal calcium uptake by regulating calcium transport proteins in the small intestine, stimulating osteoclast maturation, and promoting bone growth. Feeding strategies adapted to dairy cows can increase the natural vitamin D content of dairy products, especially fresh milk.

The risk of osteoporotic fractures increases with age in people over 50 years of age. Although many factors contribute to this debilitating event, the most important causes are reduced bone mass, structural deterioration, and increased frequency of falls. Supplementation with calcium and vitamin D has been widely recommended for the prevention of osteoporosis and subsequent fractures; however, recent data is inconsistent. While some studies show that supplementation with calcium and vitamin D reduces the risk of fractures, others show no effect, and one study shows that supplementation may increase the risk. Recently, there has been concern that calcium supplementation may be harmful, which is why some individuals and healthcare providers are reluctant to use calcium supplements. On the other hand, there is growing interest in the role of vitamin D in supporting bone health, and laboratory tests are increasingly used by healthcare providers to assess the vitamin D status of the population. Osteoporosis is a common disease characterized by systemic alteration of bone mass and microarchitecture that results in fragility fractures. With the aging of the population, the medical and socioeconomic effect of osteoporosis, especially postmenopausal osteoporosis, will continue to increase. Detailed knowledge of bone biology with molecular information on the communication between bone-forming osteoblasts and bone resorbing osteoclasts and the orchestral signaling network has led to the identification of new therapeutic targets. New treatment strategies have been developed that aim to inhibit excessive bone resorption and increase bone formation. The most promising new treatments include: denosumab, a monoclonal antibody to the NF- $\kappa$ B ligand receptor activator, a key osteoclastic cytokine; odanacatib, a specific inhibitor of cathepsin K osteoclast protease; and antibodies against the proteins sclerostin and dickkopf-1, two endogenous inhibitors of bone formation. This overview looks at these new therapies and explains their underlying physiology.

**Aim** of the Research was to study and analyzed the new characteristics for pharmacological treatment of osteoporosis disease.

**Materials and Methods.** The main question of this article was to study and analyze the new characteristics for pharmacological treatment of osteoporosis disease. We mainly researched and analyzed PubMed, Web of Sciences, Clinical Key, Tomson Router, and Google Scholar. Each article was then discussed and a summary of all the information gathered during the process was provided to facilitate public understanding. Over a hundred articles were scrutinized to get these results. We collected all published data to fully examine the effects in a systematic review to define the study conduct of the new characteristics for pharmacological treatment of osteoporosis disease.

**Results and Discussion.** Calcitonin was developed for the prevention and treatment of osteoporosis based on the findings of studies in animals and humans. Currently, the human and salmon forms of calcitonin, which have relatively similar efficacy, are approved worldwide for use in patients with osteoporosis. However, given the limited efficacy of calcitonin in preventing fractures compared to other available agents and concerns about an increased risk of cancer with long-term use of calcitonin, it is now rarely used for the prevention or treatment of osteoporosis.

Bisphosphonates are the most widely used drugs for the prevention and treatment of osteoporosis, with four options currently available. The history of their development is interesting, since their discovery as effective drugs for osteoporosis was largely opportunistic. Bisphosphonates are chemically stable analogs of pyrophosphate compounds, which are widely present in nature. Natural pyrophosphate circulates in the human body as an endogenous water softener. Initially, bisphosphonates were used primarily as corrosion inhibitors and complexing agents in the textile, fertilizer, and petroleum industries; they have subsequently been shown to inhibit calcification and inhibit bone resorption. The mechanism underlying its anti-osteoclast effects has been defined decades after the start of its clinical use; It involves the inhibition of the enzyme farnesyl pyrophosphate synthase, which generates isoprenoid lipids that are used for post-translational modifications of small guanosine triphosphate (GTP) -binding proteins necessary for osteoclast viability and function. Bisphosphonate therapy is associated with 40-70% reductions in vertebral fractures and 40-50% reductions in hip fractures. Therefore, they are extremely effective drugs for the treatment of osteoporosis, but the main concerns limiting their use are rare side effects such as atypical fractures of the femur and osteonecrosis of the jaw and unproven efficacy after 5 years of treatment.

The development of teriparatide, a shortened form of the parathyroid hormone, also back to Fuller Albright, who made the clinical observation that a chronic excess

of parathyroid hormone causes significant bone loss due to increased bone resorption, but is also associated with an enlargement of the parathyroid glands hormone in bone formation. Results from animal and human studies later showed that, in contrast to continuous exposure, intermittent exposure to parathyroid hormone increased bone formation with a smaller increase in bone resorption, resulting in a marked anabolic effect. These studies eventually led to the pivotal clinical study in which it was found that treatment with teriparatide at an FDA-approved dose of 20 g/day reduced the risk of vertebral fractures by 65% (hazard ratio [RR] 0,35, 95% CI 0.22-0.55) and reduced the risk of non-vertebral fractures by 53% (0.47, 0.25-0.88). However, due to the increased risk of osteosarcoma in growing rodents treated with high doses of teriparatide, the FDA limited the duration of treatment with teriparatide to 24 months. Encouragingly, post-marketing surveillance of teriparatide-treated patients did not reveal an increased risk of osteosarcoma in the population that was higher than expected. Despite intensive research, the mechanisms underlying the anabolic effects on the skeleton of intermittent parathyroid hormone therapy compared to the catabolic effects of prolonged exposure to parathyroid hormones remain unclear. Abaloparatide, a peptide analog associated with parathyroid hormone, may have some advantages over teriparatide and was recently approved by the FDA.

The discovery of drugs for osteoporosis has changed, with denosumab being the first example. Up to this point, the development of drugs for osteoporosis occurred as a result of clinical observations regarding estrogen and parathyroid hormone (teriparatide, abaloparatide), changes in the medicinal chemistry of estrogen (SERM raloxifene and bazedoxifene), therapeutic extensions of physiological research (calcitonin) or simply conjuncture discovery. (Bisphosphonates). However, the development of denosumab as a new therapeutic was driven by advances in basic bone biology. Subsequent discoveries of active ingredients (romosumab, odanacatib) took place within the framework of similar research and development work, which was also based on findings from research into bone biology in patients with rare bone diseases. Thus, the basic process of drug discovery for osteoporosis changed in the last era.

The origins of denosumab can be traced back to the rat fetal intestine cDNA sequencing project at Amgen, which was unrelated to bone physiology. New cDNA with homology to the TNF receptor superfamily was isolated, and transgenic mice overexpressing this cDNA clone had a marked increase in bone mass, hence the name osteoprotegerin ("for protection. bone "in Latin). Subsequently, severe osteoporosis and arterial calcifications were found in mice with targeted osteoprotegerin ablation. Further intensive research in bone biology, including expression cloning using osteoprotegerin as a probe, led to the identification of its ligand, an activator of the NF-



$\kappa$ B ligand receptor (RANKL) and the discovery that the colony stimulating factor is the macrophage (M-CSF). Strontium ranelate.

Strontium is included in this discussion for completeness, but is not approved in the United States. Although it has been used in Europe and other countries for some time, safety concerns prompted the European Medicines Agency to limit its use to the treatment of severe osteoporosis. In particular, the use of strontium has been associated with an increased risk of myocardial infarction, thromboembolic events and rare but serious skin reactions. In a phase 3 clinical trial in postmenopausal women, strontium was associated with a 41% reduction in vertebral fractures (RR 0.59, 95% CI 0.48-0.73), but not a decrease in the number of non-vertebral fractures. Strontium is associated with increased levels of serum markers of bone formation and decreased levels of markers of bone resorption, although these effects have not been confirmed by bone histomorphometry.

Moderate-quality evidence showed no difference in fracture reduction with estrogen therapy in postmenopausal women with established osteoporosis. This contrasts with the recommendations, which provided high-quality evidence that estrogen therapy was associated with a reduced risk of vertebral fractures, non-vertebral fractures, and hip fractures in postmenopausal women. The studies included in the guide focused on postmenopausal women or women with low bone density, as opposed to more recent data which focused on postmenopausal women with established osteoporosis.

Medium-quality evidence has shown that the overall effect of calcium or vitamin D alone on fracture risk is uncertain. Studies have shown no difference between calcium alone and placebo in reducing the risk of vertebral and non-vertebral fractures, although adherence is poor. The evidence for the effectiveness of vitamin D alone in reducing the risk of fractures is mixed and the overall effect remains uncertain.

The parathyroid hormone analog teriparatide, a potent stimulant of bone metabolism, increases bone mineral density in the hip and spine and reduces the risk of fractures of the spine and other vertebrae in postmenopausal women with osteoporosis. A parathyroid hormone-bound protein analog, abaloparatide, also reduces the incidence of fractures, but has different pharmacological effects than teriparatide, particularly on cortical bone. These analogs provide the maximum benefit when followed by a potent antiresorptive drug. In addition, studies have shown that the combination of teriparatide and the RANK ligand inhibitor denosumab increases bone density and strength more than monotherapy and more than any other currently available treatment regimen. Parathyroid hormone and parathyroid hormone-associated protein analogs will play an increasingly important role in the treatment of osteoporosis as monotherapy, in combination with antiresorptive agents or sequentially with antiresorptive agents.

Currently, the development of pharmacological agents for the treatment of osteoporosis has led to the discovery of new agents that are effective in reducing the risk of fractures. Due to the lack of relevant clinical studies with new anabolic or antiresorptive agents, until such agents are approved, it is recommended that the agents currently available are best suited for each patient. Therefore, doctors need to be informed about current drugs as well as how new drugs work, their positive effects on bone health, the best time to prevent fractures, and the optimal duration and dosage of treatment.

Despite significant advances in the discovery of osteoporosis drugs, there are some limitations. First, its effectiveness in reducing hip fractures is less than that of lumbosacral fractures. Second, there may be potential side effects associated with the use of anti-osteoporotic pharmacological agents in postmenopausal women with osteoporosis who are in need of long-term treatment. In third place; The benefits associated with so-called treatment strategies are limited to individual patients who usually have an increased risk of fractures. However, long-term monitoring for complications can raise some concerns. Fourth, because of the high cost of the newer drugs, their use should be limited in some patients at high risk of fractures or in patients who are unresponsive to first-line treatment. In addition, the personality of a drug's metabolism affects the drug's safety and effectiveness. On the other hand, advances in personalized therapy for osteoporosis are increasing the need to identify the most important genes and signaling pathways involved in bone loss in each patient. Now the effects of these genes and signaling pathways modulate the application of therapy in each individual. Therefore, individualized medicine should be considered for both genetic risk assessment and environmental impact assessment.

In addition to continuing attention to the early detection of osteoporosis, more thoughtful clinical trials are needed for the safety and efficacy of currently available osteoporosis agents. Continuous preclinical evaluation of new drugs, clinical trials and the search for new approaches to drug discovery based on an understanding of the pathophysiology of osteoporosis are also strongly encouraged. The authors also propose future research on herbal ingredients as a source for the discovery of new active ingredients, as well as additional clinical studies using combinations of two or more synthetic drugs, plants or medicinal plants as solutions for the treatment of osteoporosis.

Vitamin D and calcium are important dietary components affecting bone mass, although other minerals (potassium, zinc, etc.) and vitamins (A, C, and K) are also involved. Vitamin D and certain minerals actually play an important role in calcium homeostasis and absorption. The incidence of hip fractures is highest in Europe and the United States, where calcium is often included in the human diet; while the incidence of these fractures is lower in developing countries, where the diet is usually low in calcium. This condition is known as the "calcium paradox" and can partly be explained

by phosphate toxicity, which can negatively affect mineral metabolism. Maintaining the correct balance of calcium and phosphate in the diet is important for maintaining a healthy lifestyle and reducing the risk of osteoporotic fractures in older adults. Vitamin D can also act as a hormone; Vitamin D<sub>2</sub> (ergocalciferol) is obtained from the UV-B radiation of ergosterol, a natural precursor of vitamin D found in plants, fungi and invertebrates. Vitamin D<sub>3</sub> (cholecalciferol) is synthesized by exposure to sunlight from 7-dehydrocholesterol, a cholesterol precursor that can also act as provitamin D<sub>3</sub>. Dietary intake of vitamin D<sub>3</sub> is necessary when the skin is briefly exposed to ultraviolet B (UV-B) light, a category of invisible light rays such as UV-A and UV-C. This can be seen as a common situation in northern latitudes during winter, or as a typical lifestyle for the elderly and / or people with very light and delicate skin. The actual recommended daily intake of vitamin D from food is strongly age correlated and ranges from 5 mcg for infants, children, adolescents, and adults, including pregnant and lactating women, to 15 mcg for people over 65.

It is generally accepted that there are genetic, environmental, lifestyle, and dietary determinants of osteoporotic fracture risk and their interactions. There is strong evidence that skeletal nutrition has powerful and widespread effects. With one in four adults going to be older by 2030, it is important to pay special attention to nutritional strategies to optimize bone health throughout the life cycle, including the role of diet in reducing falls. Ca and vitamin D are undoubtedly essential nutrients for optimal bone health. Sub-optimal intake or status should be avoided at all costs, and vitamin D supplementation should be considered in the diet of vulnerable groups such as the elderly, postmenopausal women, adolescent girls, and women with amenorrhea. Ca and vitamin D have been shown to be effective strategies for preventing fractures in the elderly, especially in populations where vitamin D deficiency is common. Calcium supplementation alone does not appear to be effective in reducing fractures. In recent years, evidence has emerged about the role of vitamin D in bone health. More data is urgently needed to better understand the complex interactions between nutritional factors and bone health.

**Conclusions.** The evolution of osteoporosis drug development from clinical observation or opportunistic discoveries to new foundations in bone biology leading to new therapies is truly remarkable. This is perhaps one of the best examples of private and public investment in scientific discovery that drives the development of drugs that can help patients. With anti-resorptive drugs available and a growing list of anabolic treatment options for osteoporosis, the likelihood of fractures in the population could potentially be significantly reduced. The risk of an osteoporotic fracture increases with vitamin D deficiency. In fact, biologically active vitamin D improves intestinal calcium uptake by regulating calcium transport proteins in the small intestine, stimulating osteoclast maturation, and promoting bone growth. Feeding strategies adapted to dairy

cows can increase the natural vitamin D content of dairy products, especially fresh milk. Ca and vitamin D are undoubtedly essential nutrients for optimal bone health. Sub-optimal intake or status should be avoided at all costs, and vitamin D supplementation should be considered in the diet of vulnerable groups such as the elderly, postmenopausal women, adolescent girls, and women with amenorrhea. Ca and vitamin D have been shown to be effective strategies for preventing fractures in the elderly, especially in populations where vitamin D deficiency is common.

## THE PECULIARITIES OF PHARMACOTHERAPEUTICAL TREATMENT OF PARKINSON'S DISEASE

<sup>1</sup>Nodar Sulashvili, <sup>2</sup>Natia Kvizhinadze,  
<sup>3</sup>Margarita Beglaryan, <sup>4</sup>Marika Sulashvili

<sup>1</sup>MD, PhD, Doctor by Theoretical Medicine in Pharmaceutical and Pharmacological Sciences, Associate Professor of Tbilisi Open University, International School of Medicine, Division of Pharmacology, Tbilisi, Georgia

<sup>2</sup>MD, PhD, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor of Tbilisi State Medical University, Department of Social and Clinical Pharmacy, Tbilisi, Georgia

<sup>3</sup>MD, PhD, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor of Yerevan State Medical University, Head of the Department of Pharmaceutical Management, Yerevan, Armenia

<sup>4</sup>MD, Doctor of Family Medicine, Tbilisi State Medical University, Lecturer of Department of Molecular and Medical Genetics, Tbilisi, Georgia

*n.sulashvili@ug.edu.ge*

**Introduction.** Parkinson's disease is a common neurodegenerative disease that can lead to severe disabilities and reduced quality of life. The main physical signs of the disease are distal resting tremor, stiffness, bradykinesia and asymmetric onset. Levodopa is the main treatment for Parkinson's disease; however, its long-term use is limited by motor complications and drug-induced dyskinesia. Dopamine agonists are initial treatment options and have been shown to delay the onset of motor complications. However, dopamine agonists are inferior to levodopa in controlling motor symptoms. After the development of motor complications related to levodopa in advanced Parkinson's disease, it is advantageous to initiate adjuvant therapy with dopamine agonists, catechol methyltransferase inhibitors or monoamine oxidase B inhibitors. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus has been shown to improve symptoms in patients with advanced disease. Depression, dementia, and psychosis are common psychiatric problems associated with Parkinson's disease. Psychoses are usually drug-induced and can be treated initially by reducing anti-parkinsonian drugs. Since oxidative stress is one of the pathogens of Parkinson's disease, glutathione, is the most important antioxidant in the brain, can reduce

excessive ROS production and represents a promising therapy for Parkinson's disease. Since glutathione cannot directly cross the blood-brain barrier, an intranasal delivery system is being developed to bypass the barrier. Data on the safety, tolerability and absorption of intranasal glutathione are being evaluated. N-acetylcysteine is considered a potential glutathione precursor. This can lead to a dose-dependent increase in the concentration of glutathione in the brain.

Depression is a common non-motor symptom of Parkinson's disease (PD) and may even precede motor symptoms of parkinsonism. In addition to its negative effects on mood, Parkinson's depression is often associated with other neuropsychiatric symptoms and serious complications such as dementia. Despite its profound impact on quality of life and cognitive function in PD, depression in PD is often underestimated and poorly treated. Pathophysiological studies have shown that depression in Parkinson's disease is associated with general dysfunction of interactions between individual brain regions, rather than focal structural or functional abnormalities, and is facilitated by pathological changes in a variety of neurotransmitter complexes/receptors. Overall, all conventional antidepressants and some dopamine agonists have been found to be safe and well tolerated in the treatment of depressive symptoms of Parkinson's disease, despite initial warnings of worsening parkinsonism. Available evidence suggests that response times to antidepressants vary. The results of clinical trials on the efficacy of antidepressants in Parkinson's disease are rather uncertain, although pooled analyzes suggest a moderate benefit. Several aspects can decisively influence the results of clinical trials of antidepressants in Parkinson's disease, including the correct psychiatric diagnosis, the coincidence of symptoms of depression and Parkinson's disease, and the choice of endpoints and scales. Parkinson's disease is a progressive neurodegenerative disease with an estimated prevalence of 0.05 percent in the world population. In people over 85, the prevalence increases from 4 percent to 5 percent. The characteristic neuropathological signs of the disease are the degeneration of dopaminergic neurons in the substantia nigra and the presence of eosinophilic intracytoplasmic inclusions (Lewy bodies) in the remaining dopaminergic neurons. Family physicians should be well versed in Parkinson's disease as its prevalence increases with age. Treatment should be tailored to reduce symptoms and minimize motor and non-motor complications. As the disease progresses, treatment may become more difficult and specialist treatment may be required. The most important goal is to help the patient maintain the highest level of independence and quality of life.

**Aim** of the Research was to study and analyzed the peculiarities of pharmacotherapeutical treatment of Parkinson's disease.

**Materials and Methods.** The main question of this article was to study and analyze the the peculiarities of pharmacotherapeutical treatment of Parkinson's disease. We mainly

researched and analyzed PubMed, Web of Sciences, Clinical Key, Tomson Router, and Google Scholar. Each article was then discussed and a summary of all the information gathered during the process was provided to facilitate public understanding. Over a hundred articles were scrutinized to get these results. We collected all published data to fully examine the effects in a systematic review to define the study conduct of the peculiarities of pharmacotherapeutical treatment of Parkinson's disease.

**Results and Discussion.** Despite advances in radiological research, the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease remains clinical. The diagnosis requires the following main characteristics: distal tremor at rest 3 to 6 Hz, rigidity, bradykinesia and asymmetric onset. Other known signs of Parkinson's disease are late postural instability, decreased smell, and micrographs. Patients must also respond to an appropriate therapeutic challenge with levodopa or a dopamine agonist. Symptoms and signs related to Parkinson's disease.

Advances in radiologic technology have helped define the etiology of Parkinson's disease and more accurately diagnose idiopathic Parkinson's disease. Although computed tomography of the head (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) do not show specific patterns of Parkinson's disease, they can help rule out or confirm other conditions. Rapidly evolving technologies (eg, positron emission tomography, single-photon emission computed tomography) have the potential to impact the diagnosis of Parkinson's disease; However, the data currently does not show that specific tests improve diagnostic accuracy. New evidence suggests that a significant loss of smell may differentiate Parkinson's disease from other parkinsonisms.

Neuroprotection includes secondary prevention strategies that aim to slow, stop or reverse the progression of the disease. Preliminary research suggests that coenzyme Q and certain dopamine agonists may slow disease progression. Despite these studies, the efficacy of neuroprotective agents has not been demonstrated.

Symptomatic treatment of Parkinson's disease should be initiated as soon as the functional impairment appears. Several factors determine whether a patient has a dysfunction. For example, the involvement of the dominant hand and bradykinesia tend to affect the patient's work and performance the most. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) is a standardized assessment tool that accurately documents disease progression and response to treatment. The four-part scale measures psychological effects, restrictions in daily activities, movement disorders, and treatment or complications of illnesses.

Early Parkinson's disease includes patients who have been ill for less than five years or who have no motor complications after taking levodopa. Treatment with monoamine oxidase B (MAO-B) inhibitors, amantadine (Symmetrel), or anticholinergics can improve mild symptoms slightly; however, most patients will need

levodopa or a dopamine agonist. The American Academy of Neurology (AAN) recommends levodopa or a dopamine agonist when dopaminergic therapy is required based on the need to improve movement disorders (preferably levodopa) or reduce movement complications (dopaminergic agonists cause fewer movement complications). summarizes approved drugs for the treatment of Parkinson's disease. Typically, a dopamine agonist is given in patients with mild onset at a younger age, while levodopa is given in elderly patients with severe motor symptoms.

Levodopa is the most effective pharmacological agent in Parkinson's disease and remains the main treatment for symptomatic patients. Levodopa has not been tested against placebo in randomized controlled trials for treatment because of its persistent and impressive benefits. Levodopa is particularly effective against bradykinesia and stiffness; Speech, postural reflex, and gait disorders are less likely to respond.

Levodopa is always combined with carbidopa because carbidopa prevents the peripheral conversion of levodopa to dopamine by blocking dopa decarboxylase. In combination with levodopa, carbidopa increases the bioavailability of levodopa in the brain and reduces the peripheral side effects of dopamine (e.g. nausea, hypotension). Since dopa decarboxylase is saturated with carbidopa in an amount of about 70 to 100 mg per day, patients who receive less than this amount of carbidopa are more likely to feel nauseous and vomit. Dosing should start with one 25/100 mg carbidopa / levodopa (Sinemet) tablet three times a day. Sustained release formulations offer no benefit in locomotor complications over immediate release formulations.

Dopamine agonists directly stimulate dopamine receptors and include bromocriptine (Parlodel), pergolide (Permax), pramipexole (Mirapex), and ropinirole (Requip). Research has shown that dopamine agonists alone or in combination with levodopa are effective against early-stage Parkinson's disease. Double-blind clinical trials comparing ropinirole or pramipexole to levodopa have shown that levodopa is more effective than dopamine agonists in reducing; however, these studies also found a lower incidence of motor complications with dopamine agonists.

An evidence-based review found that the MAO-B inhibitor selegiline (eldepril) has moderate symptomatic effects in patients with early-stage Parkinson's disease. A meta-analysis of studies comparing MAO-B inhibitors with placebo or levodopa in patients with early-stage Parkinson's disease showed that MAO-B inhibitors reduce disability, frequency of motor fluctuations and the need for levodopa without significant side effects or increased mortality.

Anticholinergic drugs are widely used to treat Parkinson's disease. However, its low efficacy and high frequency of gastrointestinal and neuropsychiatric side effects limit its use in elderly patients. Anticholinergics are generally prescribed for patients under the age of 70 with impaired resting tremor and preserved cognitive function.

Amantadine, an inhibitor of the N-methyl-d-aspartate receptor, was originally used as an antiviral and has been shown to improve akinesia, stiffness and tremors in patients with the disease. of Parkinson's. The drug may be clinically useful, although there is a lack of rigorous research.

Advanced Parkinson's disease refers to patients who are already on carbidopa / levodopa and have motor complications. After five years of treatment with levodopa, approximately 40 percent of patients develop motor vibration and dyskinesias. Patients may experience a weight loss effect, characterized by a shorter duration of action for each dose of levodopa, causing symptoms of Parkinson's disease to return. Patients may also experience an 'on-off' effect, which is caused by sudden and unpredictable fluctuations in motor status from the time the drug is started and symptoms are controlled ('on') until. that the symptoms of Parkinson's disease get worse. ("Stop"). Mark. These movement complications can be treated with the addition of a dopamine agonist, MAO-B inhibitor, or catechol methyl transferase (COMT) inhibitor.

Systematic reviews have shown that dopamine agonists can significantly reduce downtime, thereby improving exercise and disability and reducing the need for levodopa. However, the reviews also tend to have increased side effects with dopamine agonists.

COMT inhibitors (e.g. entacapone [Comtan], tolcapone [Tasmar]) shorten the breakdown of levodopa and increase its half-life, reducing the end-of-dose wear and tear and the time to cessation of treatment. A Cochrane review found that adjuvant COMT inhibitors reduced levodopa downtime and dose, and slightly improved motor symptoms and disability in patients with advanced Parkinson's disease and complications, compared to placebo. The use of tolcapone requires close monitoring with liver function tests as the drug is rarely associated with life-threatening hepatotoxicity. General practitioners should determine whether a patient is eligible for tolcapone treatment. Carbidopa/Levodopa/Entacapone (Stalevo) tablets are available for patients currently receiving levodopa, which has an emollient effect.

A randomized, double-blind study of amantadine in patients with Parkinson's disease and dyskinesia showed a 45% reduction in dyskinesia with amantadine compared with placebo. However, the beneficial effects lasted less than eight months, and discontinuing amantadine resulted in an increase in dyskinesia of 10-20%.

Depression, dementia, and psychosis are common psychiatric problems associated with Parkinson's disease. Treatment of these symptoms in depressed patients currently on levodopa with a frictional effect is usually treated with a selective serotonin reuptake inhibitor. Tricyclic antidepressants should be used with caution in patients with Parkinson's disease as they can increase postural hypotension and anticholinergic side effects.



Psychoses in patients with Parkinson's disease are usually drug-related. It can be treated by reducing the dose of the anticholinergic or dopaminergic agonists and using the lowest dose of levodopa possible. For more severe hallucinations, antipsychotics are indicated. Clozaril has been shown to be effective in treating drug-induced psychosis without worsening Parkinson's disease symptoms. However, clozapine can cause life-threatening agranulocytosis and requires frequent blood tests. Quetiapine (quetiapine) has not been studied in controlled studies. However, it is generally prescribed because it does not cause any haematological side effects and has fewer extrapyramidal side effects than other atypical antipsychotics.

The drug treatment of the motor symptoms in Parkinson's mainly consists of a DAergen and a non-DAergen therapy. Dergic drugs include levodopa or levodopa plus dopa decarboxylase (DDC-I) inhibitors, catechol-O-methyltransferase (COMT) inhibitors, monoamine oxidase type B (MAO-B) inhibitors, and DA agonists. These drugs have been used for decades and are good for Parkinson's motor symptoms. Because of the limited effectiveness and side effects of these traditional drugs, new formulations are constantly being developed. In this review, we will mainly focus on new forms of these traditional medicines and their recent advances.

There is no doubt that levodopa is the most effective medicine for Parkinson's disease. Levodopa initially relieves the symptoms of Parkinson's disease and is well tolerated during the so-called "honeymoon". However, the likelihood of developing motor complications after 4-6 years is about 40%. Although the mechanisms that lead to motor complications are not fully understood, the pharmacokinetics of levodopa, particularly its short half-life (36 to 96 minutes), areas of fatigue and absorption, and pulse stimulation, and the progression of this disease itself are commonplace of complications.

Once the diagnosis is made, the appropriate time to start treatment should be considered. The PD-MED study shows that the benefits of PD patients who start levodopa treatment sooner or later are very limited. In addition, Cilia et al. present a data set from a 4-year longitudinal study suggesting that motor complications are more likely to correlate with higher daily levodopa dose and longer disease duration. Hence, it does not make sense to give up levodopa because of motor complications.

The pulsating stimulation results in intermittent delivery to the receptors due to the short elimination half-life and rapid catabolism of DA. It is believed that continuous stimulation of DAerge delays or even reverses movement complications. The formulation of levodopa and DDC-I (benserazide and carbidopa, currently used) aims to reduce the peripheral breakdown of levodopa and the subsequent DAergenic side effects. Mevodopa, levodopamethyl ester, may improve daily physical activity, especially in patients.

Several new formulations of levodopa have been developed to provide more stable plasma levels of levodopa, most of which can reduce downtime and frequency of levodopa use, or increase the duration of use without harming dyskinesia.

The antagonism of the muscarinic acetylcholine receptors corrects the imbalance between EA and acetylcholine. The FDA has registered anticholinergics such as benztropine and trihexyphenidyl. It is one of the M4 receptor antagonists among the 5 subtypes of muscarinic acetylcholine receptors (M1-M5) and is widely used in the treatment of tremors. The clinical use of anticholinergics is limited due to the obvious side effects, some of which even outweigh the therapeutic benefits.

According to a study of logistic regression in the elderly, significant risks of anticholinergic drug use include immobilization, urinary tract dysfunction, indigestion, and neurological and psychiatric comorbidities such as depression, PD, and epilepsy. Anticholinergics also cause blurred vision and tachycardia. The multivariate analysis shows that the administration of anticholinergics correlates with decreased daily activity of all types, a higher rate of falls and delirium, and a cessation of gait. Therefore, patients with PD with comorbid dementia should avoid taking anticholinergics.

Cannabis is medical marijuana. In a small controlled study, there was significant relief from tremors, bradykinesia, and stiffness 30 minutes after smoking cannabis. This could be an alternative therapy for PD but has yet to be confirmed by further studies with a large sample.

MAO-B inhibitors rasagiline and selegiline can stabilize the permeabilization of the mitochondrial membrane by inhibiting the flow of  $\text{Ca}^{2+}$  in order to suppress the activation of the apoptotic cascade of the Sotro sequence and to induce neurotrophic factors from brain and glial cells (BDNF and GDNF). In animal studies, rasagiline is more effective than selegiline at neuroprotection and neurorehabilitation. The ADAGIO study was registered to test the disease-modifying effects of rasagiline, suggesting that 1 mg rasagiline instead of 2 mg/day has beneficial effects on the progression of Parkinson's disease. Selegiline may play a role similar to rasagiline in delaying disease progression after long-term use.

**Conclusions.** Since oxidative stress is one of the pathogens of Parkinson's disease, glutathione, is the most important antioxidant in the brain, can reduce excessive ROS production and represents a promising therapy for Parkinson's disease. Since glutathione cannot directly cross the blood-brain barrier, an intranasal delivery system is being developed to bypass the barrier. Data on the safety, tolerability and absorption of intranasal glutathione are being evaluated. N-acetylcysteine is considered a potential glutathione precursor. This can lead to a dose-dependent increase in the concentration of glutathione in the brain.

## THE PARTICULARITIES FOR THE OXIDATIVE PHOSPHORYLATION REARWARDS GLYCOLYSIS IN THE VIEW POINT OF SPERMATOZOA FUEL CONSUMPTION

<sup>1</sup>Nodar Sulashvili, <sup>2</sup>Luiza Gabunia, <sup>3</sup>Gohar Gevork Parsadanyan,  
<sup>4</sup>Margarita Beglaryan, <sup>5</sup>Marika Sulashvili

<sup>1</sup>MD, PhD, Doctor by Theoretical Medicine in Pharmaceutical and Pharmacological Sciences, Associate Professor of Tbilisi Open University, International School of Medicine, Division of Biochemistry and Pharmacology, Tbilisi, Georgia

<sup>2</sup>MD, PhD, Doctor of Medical Sciences, Professor-Director of the Scientific Research-Skills Center at Tbilisi State Medical University, Professor of the Department of Medical Pharmacology at Tbilisi State Medical University, Tbilisi, Georgia

<sup>3</sup>MD, PhD, Doctor of Biological Sciences, Professor of Yerevan State Medical University, Head of The Scientific Personnel Training Department, Division of Science, Yerevan, Armenia

<sup>4</sup>MD, PhD, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor of Yerevan State Medical University, Head of the Department of Pharmaceutical Management, Yerevan, Armenia

<sup>5</sup>MD, Doctor of Family Medicine, Tbilisi State Medical University, Lecturer of Department of Molecular and Medical Genetics, Tbilisi, Georgia

*n.sulashvili@ug.edu.ge*

**Introduction.** Sperm are highly specialized cells. Adenosine triphosphate (ATP), which provides energy to support the vital functions of sperm, is produced by metabolic pathways including glycolysis and oxidative phosphorylation (OXPHOS). It is produced in the mitochondria of OXPHOS, as well as in the head and body of the flagellum through glycolysis. However, there is a huge difference in the way ATP is produced, especially in the seeds, which are used for successful fertilization. Mitochondrial respiration is considered a more efficient metabolic process for ATP synthesis compared to glycolysis. However, studies have shown that the potential for diffusion of ATP from mitochondria to the distal end of the flagellum is insufficient to maintain sperm motility, suggesting that glycolysis in the tail region is the preferred mode of energy production. Many researchers suggest that while glycolysis is the main source of ATP throughout the flagellum, the energy for sperm motility is primarily generated during mitochondrial respiration. However, some studies have shown that when glycolysis is suppressed, adequate sperm function and motility remain unchanged, although it is unclear whether this motility can be maintained over long periods of time or is strong enough to achieve optimal fertilization. The purpose of this article is to provide an overview of the energy metabolism of mammalian sperm and to determine the preferred metabolic pathway for the formation of ATP, which is the basis for energy production in human sperm during fertilization. Depending on the availability of extracellular substrates, sperm metabolizes these substrates through glycolysis, providing energy for flagella movement.

Alternatively, in the absence of substrates for glycolysis, semen metabolizes the substrates of the respiratory tract. In this context, respiratory substrates act as substrates for gluconeogenesis in the midbrain, producing glucose that can be diffused to other regions of the seminal vesicle. Although bovine semen depends on OXPHOS to maintain its ability, human sperm appears to depend on ATP from glucose. Although ATP derived from glucose acts as an immediate energy source, mitochondrial function increases during sperm capacity.

Over the years there has been confusion about which metabolic pathway plays the most important role in sperm production. According to Rees et al. Mammalian sperm share a common problem: ATP needs to be distributed along the length of the flagellum, which means they need to use a number of metabolic strategies to produce it. The aim of this article is to provide an overview of the energy metabolism of mammalian sperm and to determine the preferred metabolic pathway for the formation of ATP in human sperm. All living cells need energy to develop and function, and male gametes are no exception. Mammalian sperm use adenosine triphosphate (ATP) to maintain the intracellular environment and for cellular processes such as motility, capacity, hyperactivation, and acrosome response, which are essential for successful fertilization. ATP is made from adenosine diphosphate (ADP), and therefore the acceptance and loss of phosphate groups on ADP molecules is the basis of all life processes. Mitochondria play a key role in capacity-dependent tyrosine phosphorylation in Permian mammals. In human sperm, the secretory pathway,  $\text{Ca}^{2+}$  - ATPase, is immune-localized in the middle and back of the head and may play a role in removing  $\text{Ca}^{2+}$  released from RNE stores. In addition, the selenium-dependent phospholipid hydroperoxide-glutathione peroxidase is abundantly expressed in spermatids and is very active in the testes after puberty. In mature sperm, it is limited to the central part, which includes the mitochondrial helix, and plays a key role in sperm maturation and mitochondrial function. Glycolysis plays a key role in the production of energy by mammalian spermatozoa, so understanding where ATP is glycolytically produced is essential. Since there are no respiratory enzymes in the head and in the main part of the flagellum, ATP production can only occur in these areas during glycolysis. Several glycolytic enzymes specific to spermatogenic cells have been identified in the fibrous membrane of spermatozoa. These include hexokinase, phosphoglucokinase isomerase, phosphofructokinase, LDH, and glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPD).

**Aim** of the Research was to study the particularities for the oxidative phosphorylation rearwards glycolysis in the view point of spermatozoa fuel consumption in clinical biochemistry.

**Materials and Methods.** The main subject of this article was the study and analysis of the particularities for the oxidative phosphorylation rearwards glycolysis in the view point of spermatozoa fuel consumption in clinical biochemistry. We searched and analyzed PubMed, Web of Sciences, Clinical Key, Tomson Routers and Google Scholar using mostly search term databases, including words for research and analysis of the features of the particularities for the oxidative phosphorylation rearwards glycolysis in the view point of spermatozoa fuel consumption in clinical biochemistry. in addition to the desired understanding of the topic. Each article was then discussed and a summary of all information gathered during the process was provided to make it easier for the public to understand. To determine this result, more than hundred articles were examined. We have compiled all published data to fully examine the effects in a systematic review to determine the use of the study and analysis of the particularities for the oxidative phosphorylation rearwards glycolysis in the view point of spermatozoa fuel consumption in clinical biochemistry.

**Results and Discussion.** Oxidative phosphorylation is a more complex process that is coordinated and involves two components of the inner mitochondrial membrane - the respiratory chain and ATP synthase. OXPHOS produces thirty ATP molecules per oxidized glucose molecule. Thus, the production of ATP by OXPHOS is 15 times more efficient than glycolysis. The most important factor in determining the incidence of OXPHOS is the availability of ADP. In summary, fuel oxidation and ADP phosphorylation in combination with a proton gradient across the inner mitochondrial membrane are important factors in ATP production.

Adenosine triphosphate is produced in sperm by two metabolic pathways - glycolysis and oxidative phosphorylation (OXPHOS), the former occurring in the head and main part of the flagellum and the latter in the mitochondria. Glycolysis involves the breakdown of six carbon monosaccharides through a series of reactions catalyzed by enzymes that produce two molecules of pyruvate from three carbon compounds. In the above metabolic process, the net yield of ATP is two molecules per molecule of oxidized glucose. In the next step, pyruvate is further oxidized and the carboxyl group is lost as CO<sub>2</sub> to give an acetyl group to acetyl coenzyme A. The acetyl group is then completely oxidized to CO<sub>2</sub> in the citric acid cycle. Electron donors, namely NADH and FADH<sub>2</sub>, are formed by metabolic processes such as glycolysis, fatty acid oxidation and the citric acid cycle and are high-energy molecules with a high electron transfer potential. The electron flow from NADH or FADH<sub>2</sub> to O<sub>2</sub> thus happens sequentially through protein complexes that are located in the inner mitochondrial membrane. An uneven distribution of protons, which leads to a proton motor force, occurs when electron transport causes protons to be pushed out of the mitochondrial matrix. ATP is synthesized when protons are returned to the mitochondrial matrix by an enzyme complex called ATP synthase.

Although the sperm can only survive with glycolytic energy, they need OXPHOS for differentiation and maturation. The preferred metabolic pathway that sperm take to produce energy is highly species-dependent. For example, several studies have shown that glycolysis is required to fertilize mice, rats, hamsters, and sperm in humans, but not in cattle. Sperm are highly differentiated cells made up of three different regions: head, midsection, and tail. Sperm contains a nucleus that contains a highly compressed paternal genome. The middle part extends behind the head, followed by a flagellum. The flagellum is made up of the main part of the sperm, and inside it is the fibrous coat - a characteristic of mammalian permatozoa. In the same way, the energy production in the sperm, as in all eukaryotic cells, is divided: The ATP production by OXPHOS takes place in the mitochondria, and the glycolysis takes place in the flagellum and in the fiber sheath.

Located in the mantle of mitochondria and bounded by the center of the seed part, mitochondria occupy a significant part of the total mobile volume. A mature sperm contains about 72-80 mitochondria, which are involved in basic processes such as acrosomic response and oocyte circulation. Although it consists of four distinct subdivisions - the outer mitochondrial membrane, the middle membrane space, the inner mitochondrial membrane, and the matrix - sperm mitochondria are morphologically and functionally distinct from their somatic cell counterparts. These differences can be explained by the dense mitochondrial membrane around the sperm axoneme. This tight packing results in a mitochondrial capsule composed of selenoprotein and disulfide bridges, which ensures the stability of the mitochondrial membrane. The inner mitochondrial membrane folds into structures called a ridge, which are key sites for the production of OXPHOS and ATP. Spermitochondria contain certain isoforms of proteins and isoenzymes, such as the cytochrome C subunit of hexokinase, cytochrome C oxidase, and lactic acid dehydrogenase (LDH), which are absent in the mitochondria of somatic cells.

Glycolysis plays a key role in the production of energy by mammalian permatozoa, so understanding where ATP is glycolytically produced is essential. Since there are no respiratory enzymes in the head and in the main part of the flagellum, ATP production can only occur in these areas during glycolysis. Several glycolytic enzymes specific to spermatogenic cells have been identified in the fibrous membrane of spermatozoa. These include hexokinase, phosphoglucokinase isomerase, phosphofructokinase, LDH, and glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPD).

Fertilization in mammals is a multi-layered and complex process because sperm is deposited far from the fertilization point in the female genitals. Therefore, mobile processes such as mobility, capacity, hyperactivation, and acrosome response must be performed synchronously. Since all of these measures are energy dependent, the

importance and role of energy in normal male sexual function cannot be overemphasized. Energy consumption for each of these processes is discussed below.

Sperm cells compete with each other as they travel through the female reproductive organ to be the first to reach the female reproductive cell. Consequently, sufficient mobility is required for successful fertilization. The movement is created by the flagellum, which makes up more than 90% of the length of mammalian sperm. Paoliet al. Define sperm motility as "the result of shear wave propagation along the flagellum in the proximal-distal direction, creating a hydrodynamic impulse that pushes the sperm through the female genital organs to the egg." Sperm have two types of motility - activated and hyperactivated. The activated motility observed in recently ejaculated spermatozoa refers to small amplitude symmetrical waves that propagate along the length of the flagellum and lead to linear movement of the spermatozoa. Hyperactive motility, another property of sperm, occurs when the movement of the flagella becomes asymmetric with greater amplitude, resulting in highly curved pathways. Sperm are dependent on ATP-induced motility, but how they metabolically adapt to ATP use is less known. ATP is required to support coordinated movement of the central axoneme and surrounding flagellar structures.

Since mitochondria are bulky structures, they lie in the center of the sperm and do not spread along the flagella, as they can cause mechanical problems during flagella effusion. However, it is known that efficient synthesis of ATP occurs due to mitochondrial respiration. The question then arises as to whether mitochondrial ATP can diffuse quickly and sufficiently over the entire length of the flagellum to meet the energy requirements necessary for rapid activity. Unfortunately, the answer is not clear.

Several biophysicists have calculated the rate of ATP spread necessary to maintain sperm motility in sea urchins and bulls, and concluded that the rate of ATP spread is sufficient to keep up with flagella attacks. The potential of the mitochondrial membrane is considered an indicator of sperm motility, and a decrease in potential has led to a decrease in sperm motility and fertility. In studies by Paoli et al. a positive correlation between mitochondrial membrane potential and non-linear mobility was found in patients with asthenozoospermia. Changes in the activity of enzymes in the mitochondrial respiratory chain can also affect sperm motility. The electron transfer chain consists of two mobile carriers (coenzyme Q and cytochrome C) and four multimeric complexes (I, II, III and IV). Ruiz-Pesini et al. suggested that mitochondrial dysfunction can lead to idiopathic asthenozoospermia.

This is in contrast to Thombs and Shapiro, whose results suggest that when ATP is produced by a distant cell body or mitochondria, both glycolysis and OXPHOS fail to meet the energy needs for proper flagella development due to insufficient diffusion. ATP flow in areas with high energy needs. It is unclear whether this applies to human

sperm. In addition, ATP hydrolysis products such as ADP, inorganic phosphate Pi and H<sup>+</sup> must be effectively removed in order to avoid kinetic and thermodynamic loads. Therefore, several researchers have suggested an alternative way to produce sperm from energy. They suggested that local ATP production is needed closer to the site of ATP utilization, and that this is achieved through the glycolytic pathway of ATP production due to the presence of glycolytic enzymes in the membrane fiber membrane. In addition, despite species-specific differences, mammalian permatzoa can use different carbohydrates as substrates for ATP production. This enables ATP to be formed in the cytoplasm regardless of mitochondrial activity.

Also examined the level of ATP in the presence of the DOG. Interestingly, the ATP concentrations were the same in the presence and absence of pyruvate along with DOG. Since DOG cannot suppress mitochondrial ATP synthesis, this indicates that normal mitochondrial respiration is insufficient to maintain the concentration of ATP necessary for sperm flagella motility. Thus, the above facts support the argument that glycolysis is the preferred source of energy specifically for motor function.

As mentioned above, there are certain isoforms of spermatogenic proteins that are required for glycolysis across the fibrous membrane of the sperm flagella. One of the most famous enzymes is the GAPD enzyme. GAPD-S is a specific gene for mouse spermatogenic cells; its human ortholog is GAPD-2. In fact, GAPD is the first catalytically active enzyme associated with the fibrous membranes of sperm. It is an important regulator of glycolysis during spermatogenesis, as well as a target for various environmental compounds that negatively affect male fertility. investigated the expression of the GAPD-S gene in knockout mice and concluded that the sperm produced by GAPD-S<sup>-/-</sup> mice has poor motility and does not show direct progression. Welch et al. he also sequenced and cloned the cDNA of the human homologue GAPD-2 and suggested that it may have similar roles in human sperm.

The acrosome response begins when signals produced by the egg activate G-proteins in the sperm, which increase intracellular Ca<sup>2+</sup> levels and ultimately activate various kinases and phosphorylation of various proteins. Ca<sup>2+</sup> can be obtained either through the channels of the plasma membrane, which are formed by proteins of the CatSper family, or from Ca<sup>2+</sup>, which is stored in organelles. It should be noted that while the CatSper channels are confined to the main part of the flagellum, the excess nuclear envelope (RNE), a cluster of membrane vesicles that also acts as an important deposit of Ca<sup>2+</sup> ions, is in the base in the middle. mitochondrial mantle. It has been observed that an increase in Ca<sup>2+</sup> in spermatozoa with an acrosomal response increases the intensity of the flagella, which leads to increased hyperactivation.

Adenosine triphosphate is required for ATPase activity, cyclic adenosine monophosphate formation and phosphorylation. Hence, it plays a vital role in



maintaining the integrity of the acrosome and in triggering the acrosome response. Much research has been done to understand the mechanisms of ATP use and to identify the forms that are the main source of ATP production in human sperm. Some authors have suggested that the cytosolic process of glycolysis is the main source of ATP production in sperm, even in the presence of oxygen. However, it is also believed that mitochondria, due to their efficiency in producing ATP during aerobic respiration, contribute significantly to energy production compared to glycolysis. Understanding the molecular processes involved in the development of functional and motile sperm helps us answer some of the questions related to idiopathic asthenozoospermia and possibly idiopathic teratozoospermia. Additional knowledge about the molecular mechanisms involved in sperm function during fertilization can help target certain signaling pathways, and disruption of the activity of certain proteins may even lead to the development of a safe and effective male contraceptive.

Mitochondria play a key role in capacity-dependent tyrosine phosphorylation in Permian mammals. In human sperm, the secretory pathway,  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase, is immunolocalized in the middle and back of the head and may play a role in removing  $\text{Ca}^{2+}$  released from RNE stores. In addition, the selenium-dependent phospholipid hydroperoxide-glutathione peroxidase is abundantly expressed in spermatids and is very active in the testes after puberty. In mature sperm, it is limited to the central part, which includes the mitochondrial helix, and plays a key role in sperm maturation and mitochondrial function.

However, the exact mechanism of tyrosine phosphorylation during encapsulation of human sperm has not been described. In order to determine the function of the mitochondria during the donation, a comparative analysis of spermatozoa was carried out by taking samples before and after the swimming treatment and its incubation at different intervals. The results showed that the respiratory activity of mitochondria in cells incubated under capacitive conditions was significantly higher than in cells before flotation. This may be due to the efficient generation of ATP by OXPHOS. Our research suggests that while glycolysis is the dominant avenue for ATP production during hyperactivation, the role of mitochondria in sperm maturation and differentiation cannot be underestimated; Both pathways appear to be important for human sperm function and successful fertilization; and metabolic energy production in human sperm may be limited by glycolysis or mitochondrial respiration, or may occur in combination, depending on the environment and the availability of substrates.

**Conclusions.** Mammalian sperm depend on high levels of glucose, pyruvate and lactate, which are found in the fallopian tube fluid. Sheep and pigs' fallopian tubes are known to contain lactate, which acts as a substrate for sperm activity, while pyruvate and glucose in mice can maintain strong motility over a long period of time. This is because the use of metabolic substrates for ATP production varies from species to

species, which ultimately determines the preferred metabolic pathway for ATP production in seeds to maintain capacity. Depending on the availability of extracellular substrates, sperm metabolizes these substrates through glycolysis, providing energy for flagella movement. Alternatively, in the absence of substrates for glycolysis, semen metabolizes the substrates of the respiratory tract. In this context, respiratory substrates act as substrates for gluconeogenesis in the midbrain, producing glucose that can be diffused to other regions of the seminal vesicle. Although bovine semen depends on OXPHOS to maintain its ability, human sperm appears to depend on ATP from glucose. Although ATP derived from glucose acts as an immediate energy source, mitochondrial function increases during sperm capacity.

## **THE SCIENTIFIC DISCUSSION OF THE ROLE OF SEX HORMONES IN THE INFLUENCE OF THE BRAIN EFFECTS ON GENDER DIFFERENCES**

**<sup>1</sup>Nodar Sulashvili, <sup>2</sup>Luiza Gabunia, <sup>3</sup>Gohar Gevork Parsadanyan,  
<sup>4</sup>Margarita Beglaryan, <sup>5</sup>Marika Sulashvili**

<sup>1</sup>MD, PhD, Doctor by Theoretical Medicine in Pharmaceutical and Pharmacological Sciences, Associate Professor of Tbilisi Open University, International School of Medicine, Division of Biochemistry and Pharmacology, Tbilisi, Georgia

<sup>2</sup>MD, PhD, Doctor of Medical Sciences, Professor-Director of the Scientific Research-Skills Center at Tbilisi State Medical University, Professor of the Department of Medical Pharmacology at Tbilisi State Medical University, Tbilisi, Georgia

<sup>3</sup>MD, PhD, Doctor of Biological Sciences, Professor of Yerevan State Medical University, Head of The Scientific Personnel Training Department, Division of Science, Yerevan, Armenia

<sup>4</sup>MD, PhD, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor of Yerevan State Medical University, Head of the Department of Pharmaceutical Management, Yerevan, Armenia

<sup>5</sup>MD, Doctor of Family Medicine, Tbilisi State Medical University, Lecturer of Department of Molecular and Medical Genetics, Tbilisi, Georgia

*n.sulashvili@ug.edu.ge*

**Introduction.** Contrary to many people's beliefs, sex hormones in the brains of men and women work through genomic and non-genomic receptors. Estrogen affects many neural and behavioral functions, including mood, cognitive function, blood pressure regulation, motor coordination, pain and sensitivity to opioids. Many of these features have subtle gender differences that are programmed for hormone production and that have not yet been accurately determined by genetic factors, including the mitochondrial genome. These gender differences and responses to sex hormones in brain areas and functions that were not previously thought to be subject to such differences, indicate that we are entering a new era in our ability to understand and appreciate

diversity. Gender behavior and brain function. Clinically significant side effects vary between men and women. The underlying physiological and pharmacological processes that contribute to these differences are rarely studied or reported. Since gene expression, cellular regulatory pathways, and integrated physiological functions differ between women and men, data from aggregate groups of men and women show these differences.

The realization that the brain is the target of sex hormones began with research on the effect of reproductive hormones on the hypothalamus, which in women not only regulates gonadotropin secretion and ovulation, but also sexual behavior. The work of later pioneers established connections between the brain and the endocrine system via the hypothalamus and the portal vein, which transport release factors from the hypothalamus to the pituitary gland. After the blood supply to the portal vein was shown to transport blood from the hypothalamus to the anterior pituitary gland, heroic action with the hypothalamic tissue of slaughtered animals led to the isolation and structural identification of peptide-releasing factors. Feedback from hypothalamic and pituitary hormones implies the existence of receptor mechanisms for gonadal, adrenal and thyroid hormones. Subsequently, identification of nuclear hormone receptors in peripheral tissue using tritium ( $^3\text{H}$ ) steroids and iodinated thyroid hormones led to the detection of similar receptor mechanisms in the hypothalamus and pituitary gland. Although the focus at the time was on sexual behavior, estrogen affected other behaviors and neurological conditions that affected not only the hypothalamus but other areas of the brain, including motor skills, pain mechanisms, seizures, mood, cognition, etc., neuroprotection. The unexpected discovery of cellular physical glucocorticoid receptors in the hippocampus, not only in rodents but also in monkeys spreading to other species, has identified areas of the brain other than the hypothalamus as targets for circulating hormones. The further accidental discovery of nuclear estrogen receptors (ERs) in the hippocampus also marked a turning point in the recognition that not all effects of steroid hormones occur via nuclear receptors in the cell, but rather via various signals via receptors in the cell. Other parts of the cell. Ox. It is now recognized that this applies to all classes of steroid hormones, including vitamin D, aldosterone and androgens, as well as estrogens and progestogens, which we will discuss later as the brain's structural plasticity is regulated by hormones, the adult brain. Clinically relevant side effects vary between men and women. The underlying physiological and pharmacological processes that contribute to these differences are rarely studied or reported. Because gene expression, cellular regulatory pathways, and integrated physiological functions differ between men and women, it is difficult to identify these differences by collecting data from a group of men and women.

**Aim** of the Research was to study the scientific discussion of the roles of sex hormones in the brain effects on gender differences.

**Materials and Methods.** The main subject of this article was the study and analysis of the scientific discussion of the roles of sex hormones in the brain effects on gender differences. We searched and analyzed PubMed, Web of Sciences, Clinical Key, Tomson Reuters and Google Scholar using mostly search term databases, including words for research and analysis of the scientific discussion of the roles of sex hormones in the brain effects on gender differences. In addition to the desired understanding of the topic. Each article was then discussed and a summary of all information gathered during the process was provided to make it easier for the public to understand. To determine this result, more than hundred articles were examined. We have compiled all published data to fully examine the effects in a systematic review to determine the use of the study and analysis of the scientific discussion of the roles of sex hormones in the brain effects on gender differences.

**Results and Discussion.** Considered to be a more static and immutable organ, apart from electrophysiological reactivity such as the proliferation of glial cells during accumulated experience. More precise physiological changes in the synaptic connection have also been detected due to a hormonal effect in the spinal cord and environmental plasticity in the brain of an adult songbird. As part of this plasticity, seasonally variable neurogenesis is recognized in restricted areas of the brain of adult songbirds. Indeed, neurogenesis was originally described in the brain of adult mammals and was later rediscovered in the dentate gyrus of the hippocampus. While some question the existence of adult neurogenesis in the mammalian central nervous system, recent evidence clearly shows that the human hippocampus exhibits significant neurogenesis in adulthood.

In the original steroid autoradiography studies, some cells dispersed in the hippocampus showed strong nuclear labeling of <sup>3</sup>H-estradiol on inhibitory interneurons. Additionally, the threshold for onset of seizures in the hippocampus has been shown to be lower on estrus days when estrogen levels are high. Plus, estrogen improves memory storage of the type that affects the hippocampus. Using the classical Golgi method, we found cyclical changes in the density of vertebral synapses on large neurons in the CA1 region of the hippocampus, with a peak in density on the pre-warm day. These surprising results have shed new light on other mechanisms.

Estrogen therapy does not induce vertebral synapses in the hippocampus in a sterilized adult male, although testosterone and dihydrotestosterone induce vertebral synapses in the male hippocampus. Paradoxically, male rats treated at birth with aromatase inhibitors, which inhibit brain demineralization by endogenous androgens by converting them to estradiol, respond to estradiol by inducing vertebral synapses in adulthood. In addition, androgens are also able to induce vertebral synapses in the hippocampus of the female rat.

The mechanisms involved in estrogen-induced synapse formation include interactions between multiple cell types in the hippocampus and multiple signaling pathways. Cholinergic modulation of inhibitory interneurons is involved, and estradiol rapidly and non-genomically stimulates acetylcholine release from ER $\alpha$  at cholinergic ends of the hippocampus. In contrast to the history of the ER, the pyramidal neurons of CA1 abundantly express the cell's nuclear androgen receptors. In men, these nuclear androgen receptors can play a key role in the formation of spinal synapses that contain NMDA activity but lack cholinergic activity. There are also additional nuclear androgen receptors with nuclear receptor epitopes found in the hippocampus in locations connected to the membrane of dendrites, spines, and glial processes. The role of non-genomic androgen receptor forms in spinal synapse formation and other processes is less clear.

Non-genomic membrane-bound forms of the classical ER occur in dendrites, synapses, glial terminations and growths. In CA1 pyramidal neurons, the non-genomic effects of estrogen mediated by phosphatidylinositol kinase (PI3) promote actin polymerization and the growth of filopodia to form putative synaptic contacts of dendrites with presynaptic elements. Subsequent activation of PI3 kinase by ER stimulated translation of postsynaptic density protein 95 (PSD-95) in dendrites to provide a postsynaptic scaffold for spinal synaptic maturation. Signaling pathways involved in these events include LIM kinase (LIMK) and phospholipase phosphorylation and activation of PI3 kinase and the Rac/Rho signaling system. It is noteworthy that the cophyllin pathway is involved in spinogenesis in the ventromedial hypothalamus, which contributes to the activation of lordosis behavior.

Progesterone treatment after estrogen-induced synapse formation causes a rapid downregulation (12 h) of the vertebral synapses; In addition, the progesterone receptor antagonist blocked the natural down-regulation of estradiol-induced spines in the oestrus cycle. Interestingly, the classic gestagen receptor is undetectable in rat hippocampal nuclei, but is expressed at non-nuclear sites in hippocampal neurons, and virtually all detectable gestagen receptors are induced by estrogen. The mechanism by which progesterone affects synapse downregulation is currently unknown. Estrogenic effects throughout the brain - In addition to the hippocampus, other areas of the brain exhibit estrogen-regulated formation and rotation of vertebral synapses, including the prefrontal cortex (PFC) and the primary sensorimotor cortex. In addition, there are gender differences that are programmed at the developmental level, as we shall see now. Programmed gender differences during development not only result from the release of sex hormones in sensitive developmental stages, but also from the involvement of genes on the Y and X chromosomes, in women too. the other X chromosome is deactivated; In addition, mitochondria come from the mother, and mitochondrial genes make a major contribution to brain and body functions. The contribution of sex hormones to male and

female phenotypes occurs primarily in the critical windows of early perinatal development, where there is a significant delay between exposure to testosterone or estradiol and the onset of sex dimorphism, suggesting memory pressure from exposure to hormones. For example, during puberty, gender-specific differences in the stress-induced remodeling of dendrites and synapses in the hippocampus and PFCs occur during puberty. Research into the molecular signaling pathways that support gender differences in the brain has revealed several gender-related genes with significantly different levels of expression in men and women at different stages of development.

Transcriptional regulation helps explain gender-specific sensitivity to stressful stimuli and the risk of neuropsychiatric disorders in males compared to females. For example, the stress-induced transcriptional response of the immediate early gene is higher in females than males after acute stress. Moreover, adaptation and acute stress induce immediate early activation of markedly different gene expressions in male and female mice, with female mice displaying greater hippocampal activation than males. In addition, Nugent et al showed that brain feminization is maintained by actively suppressing masculinization through DNA methylation, indicating epigenetic changes that promote and maintain gender dimorphism. Using the Bacterial Artificial Chromosome Transgenic Mouse System (BAC-TRAP), messenger RNA was extracted from hippocampal neurons and subjected to RNA sequencing. Stress-sensitive neurons often respond differently to chronic stress in men and women. Acute stress produced significantly different transcriptome profiles in neurons, with women showing more genes up or down than men. In addition, we found that an acute stress episode dramatically reduced the changes in gene expression observed in unclothed female mice during endogenous fluctuations in estradiol levels. In this way, the focus on discrete brain regions opens up new perspectives on the molecular basis of hormonal action and gender differences.

Sex differences occur throughout life in many brain regions through genetic and epigenetic mechanisms due to the wide distribution of non-genomic and genomic forms of sex hormone receptors. Here are a few examples, far from exhaustive, to illustrate both the pervasive effects of sex hormones and the surprisingly pervasive nature of the subtle differences between the sexes.

Exposure of male and female rats to immobilization and intermittent caudal shock had an inverse effect on classical blink conditioning, inhibiting it in females and enhancing it in males; in women this effect is eliminated by the removal of the ovaries and is therefore estrogen dependent. Morphological counterpart of this in the hippocampus: Acute stress inhibits estrogen-dependent vertebral formation in hippocampal CA1 neurons, while the same acute stressors increase the vertebral density of male CA1 neurons, ultimately increasing the secretion of testosterone on which the spine is formed in humans. CA1 is dependent. The masculinization of

newborns, like genetic males, makes them respond positively to shocking stressors. Moreover, in women, depending on the reproductive status and previous experiences, the negative impact of stress, e.g. it is absent in mothers and virgins with infantile experience. Women are more sensitive to stress and may show improved cognitive performance after stress, which can contribute more quickly to their addiction. Ten days of chronic immobilizing stress in men essentially shuts down the opioid system, while chronic stress overrides the opioid system in all women in a way that promotes arousal and learning after exposure to the drug, drug stress, or an opioid ligand.

Sex differences in the effects of chronic stress on dendrite length and branching occur after puberty. Stress in adolescents elicits qualitatively similar responses in men and women in the hippocampus, PFC, and amygdala; But after puberty, marked sex differences become apparent in response to chronic stress. Estradiol stimulates dopamine release independently of nuclear-RE. In addition, there is a gender difference in the ability of estrogen to promote dopamine release: membrane-bound non-menomonic ERs are displayed in the terminal regions of dopamine, including the caudate, PFC, and nucleus accumbens, with effects that promote the memory of the site. In contrast to this error memory answer. High doses of estrogen therapy with early contraceptive use have worsened Parkinson's disease symptoms in women. But now, with lower doses of estradiol, there is evidence of neuroprotection in Parkinson's disease and the involvement of multiple signaling pathways, including the G-protein-associated ER (GPER1).

Gender differences in the cerebellum: The cerebellum responds to estrogen by producing estradiol and progesterone during its development, and in humans it is involved in conditions that show gender differences. Estrogens direct the growth of dendrites in the developing cerebellum and regulate both excitatory and inhibitory balance, affecting not only motor coordination, but also memory and mood regulation. The cerebellum participates in the associative learning processes of the conditional safety of pain anticipation and mediates gender differences in the main nervous processes.

Morphine is less effective in relieving pain in women than in men. Gonadal steroids are known to induce dimorphic sex regulation of antinociception in the spinal cord, primarily through ER $\alpha$  and androgen receptors in the perihydrate gray region. In the case of migraine, a painful condition that is more common in women than men, women are more sensitive to pain. Also, in women with migraine, the island ridges are thicker, wedge-shaped, than in men with migraine and in healthy people of both sexes.

Empathy scores in male and female volunteers, with both sexes scoring the same on three separate tests, reveal different regional patterns of brain activation, as seen on functional magnetic resonance imaging (fMRI). So in everyday life, men and women use different "strategies" in their relationships and problem-solving approaches, yet with medium and high overlap, they accomplish most tasks equally well. Estradiol

protects neurons from excitotoxic damage caused by seizures and stroke, as well as Alzheimer's disease. The exact role of the cell's nuclear ERs on inhibitory interneurons in this process is unclear, but one clue is the ability of estrogen to increase neuropeptide Y (NPY) expression and release as NPY has an effect. anti-stimulant. In addition, the translocation of estradiol by ER $\beta$  in the mitochondria regulates mitochondrial calcium sequestration, including the translocation of B-cell lymphoma 2.

A study on estrogen's ability to protect against damage caused by stroke, as well as Alzheimer's and Parkinson's disease, has shown that the brain can generate estrogen locally from androgens, or it can come directly from cholesterol. Aromatization of androgen precursors produces estrogenic steroids and deactivation of the aromatase enzyme increases ischemic damage even more than post-oophorectomy in wild-type mice. Also, like estrogens, androgens have neuroprotective effects. The brain also appears to have the ability to locally produce androgen dihydrotestosterone from previously unknown precursors, independently of the gonads, in an animal model in which light exercise enhances neurogenesis facilitated by these androgens.

The effects of estrogen also shed light on the aging process manifested by a gradual loss of plasticity and hormonal reactivity, which is not necessarily irreversible. Since column size is strongly correlated with synapse size and number of glutamate receptors, it should be noted that estrogen shifts the column head diameter distribution to a smaller size in young and old animals. it ages significantly. reduced the display of spines with small heads and long necks. This age-related selective loss of small spines (and partial regeneration with estrogen) fits right in with the evolving neurobiological framework of the critical role small spines play in learning and memory, along with the spines involved in 'learning' and the large mushrooms. Formed peaks representing "memory" traces. What is therefore most detrimental to the cognitive abilities of an aging animal is the absence of small plastic spines in the dorsolateral PFC. When older animals receive estrogen replacement, their cognitive performance is similar to that of the young animals, despite a lower overall spinal density than in the young animals treated with estrogen. This may indicate that a slight increase in the small spines is of great importance for ensuring neurobiological immunity.

Another finding from the inhuman primate model is that surgical menopause impairs cognition in a way that is enhanced by estrogen therapy. One factor was the presence of abnormal donut-shaped mitochondria that generate excess free radicals. Although the density or size of the presynaptic nodules did not differ significantly between age groups or menstrual status, cognitive accuracy was positively correlated with the number of total and right mitochondria in the dorsolateral presynaptic terminals. In contrast, the precision was inversely correlated with the frequency of nodules containing monk-shaped mitochondria, and these ends had less active regions



and fewer anchored synaptic vesicles than those with straight or curved mitochondria. Estrogen administration improved cognitive deficits and reduced the number of monk-shaped mitochondria, suggesting that hormone therapy may be beneficial for cognitive aging, in part by promoting mitochondrial and synaptic health in the body, PFCs and possibly other parts of the brain.

**Conclusions.** The occurrence of gender differences in the brain and behavior depends not only on the release of developmentally programmed hormones during the sensitive phases of early life, but also on the maternal genes and chromosomes and the mitochondria. In addition, there is a constant interaction between genes and experience, now known as genetics, that alters gene expression throughout life. Knowing that the whole brain is affected by sex hormones with subtle sex differences, we are entering a new era in our ability to understand and evaluate different gender-specific behaviors and brain functions.

## **PATHOPHYSIOLOGICAL ASSOCIATION OF FUNCTIONAL CONSTIPATION AND METABOLIC DISORDERS. PERSPECTIVES ON THE PHARMACOCORRECTION OF DIGESTIVE SYSTEM DISORDERS BY PLANT FIBERS AS AN EXAMPLE OF THE USE OF EUROPEAN PLUM**

**<sup>1</sup>Bashar Jabbar Ali Al-Sahlanee, <sup>2</sup>Ashour H. Dawood, <sup>3</sup>Firas Aziz Rahi**

<sup>1</sup>Syndicate of Iraqi Pharmacists, Baghdad, The Republic of Iraq

<sup>2</sup>Al Esraa University College, Baghdad, The Republic of Iraq

<sup>3</sup>Al Turath University College, The Republic of Iraq

*al.sahlany82@yahoo.com*

**Introduction.** The search for prokinetics has attracted the attention of medical researchers for several centuries, as impaired motility underlies in the pathogenesis of many diseases, such as gastroesophageal reflux disease, hepatitis, gastric ulcer, irritable bowel syndrome, cancer, etc.

**The Aim** of the study was to study in depth the correlation mechanisms of constipation and other pathologies of the digestive system, as well as ways to implement the pharmacocorrection of these disorders in the conditions of use of vegetable fibers on the example of European plum fruit.

**Materials and Methods.** The authors used the following research methods: information-analytical, bibliosemantic, systems approach, structural-logical analysis and comparative content analysis

**Results and Discussion.** The search for a drugs that normalize the motor-evacuation function of the digestive tract (prokinetics) has attracted the attention of medical researchers for several centuries (Strahl, 1851), as impaired motility underlies the pathogenesis of many

diseases, such as gastroesophageal reflux disease, irritable bowel syndrome (IBS), cancer, etc. IBS, which may manifest in the form of functional constipation, remains an urgent problem in modern medicine. IBS has a significant negative impact on many people's quality of life and social function. Moreover, it is now known that it can be combined with the development of serious diseases and cause mortality. IBS necessitates a significant increase in health care costs - direct (due to IBS and its related diseases) and indirect (due to increased number of days of temporary disability).

Constipation is not a nosological form of the disease or a separate symptom. It is a polyetiological, multifactorial symptom complex of general and gastrointestinal disorders. It is therefore evident that in recent years there has been a steady increase in the incidence of constipation in patients of all ages. They are diagnosed in 30-50% of the adult population and 3% of children who visit a doctor. And in the presence of chronic diseases of the digestive system - in 10-25% of patients.

The issues of pathogenesis and correction of constipation are of considerable scientific and practical interest, which has been reflected in many contemporary publications and in internationally agreed papers: the Roman II, III, IV (1999, 2006, 2016) consensus, WGO: Practice Guideline: Constipation (OMGE2005, WCOG2017, WCOG2019).

Chronic constipation occupies the first place in the structure of gastroenterological and general therapeutic pathology. It should be noted that equally important is that according to epidemiological studies, there is a fairly clear correlation between chronic functional obstruction and a number of metabolic pathologies, the most common of which are liver damage, development of liver disease, obesity and others. In the vast majority of patients with functional constipation there is a concomitant multiorgan gastroenterological pathology, that is, not one separate digestive organ is involved in the pathological process, but also related ones - pancreas, intestines, liver and others. This is due to the structural-functional features and the commonality of neurohumoral and endocrine regulation of the digestive system.

The pathophysiological relationship between chronic constipation and liver damage is multicomponent, however, one of the trigger causes is the formation of disorders of the qualitative and quantitative composition of the intestinal microflora in patients with constipation. The basis of the latter is quite obvious, given the delay in the transit of intestinal contents and the creation of preconditions for the active propagation of putrefactive bacteria. The consequence is the active production of endotoxins, which, when they pass through the intestinal wall, enter the systemic circulation - the portal vein system and enter the liver. This leads to the formation of endotoxemia, which in turn contributes to the progression of the proinflammatory condition, which is almost always could be diagnosed in this category of patients.

Accordingly, another pathogenesis linking liver dysfunction and constipation is caused by active inflammation of proinflammatory cytokines on the one hand, and, on the other, by increased expression of receptors to mediators inflammation under the influence of endotoxins. In addition, endotoxemia significantly inhibits the functioning of the reticuloendothelial system of the liver and leads to an imbalance of antioxidant-prooxidant factors. The consequence of these changes is a violation of the functional activity of hepatocytes, which are not able to fully perform their functions.

An important step in the development of inflammation in the background of chronic constipation and its mediated consequence - endotoxemia, is the activation of Toll-like receptors in the intestine, which are stimulated by lipopolysaccharides, peptidoglycans and bacterial nucleic acid. It is clear that under conditions of chronic constipation, the prerequisites for the excessive reproduction of putrefactive microflora, which produces the above-mentioned microbial components. In this case, the active production of proinflammatory molecules should be considered as a protective reaction of the body to reduce the effects of endotoxins. Thus, the relationship between chronic constipation, bacterial overgrowth, and endotoxin production and liver damage with subsequent fibrosis formation becomes apparent.

Normally, cholesterol (CR), which is synthesized in the body, is commonly used to synthesize a number of compounds of steroidal nature - steroid hormones, bile acids, vitamin D, and used as a structural component of cell membranes. The synthesis of bile acids takes place in the liver from CR, after which their conjugated forms of bile enter the intestine through the bile duct and are used in the enteral stage of lipid metabolism. In the small intestine, some of the bile acids, which are subsequently used to transport long-chain fatty acids through the membranes of enterocytes, are deconjugated. Due to the enterohepatic circulation absorbed bile acids are again supplied to the liver, some of the unabsorbed bile acids are excreted in the feces. Dysbiosis, under the influence of microflora, significantly activates the deconjugation of bile acids, which are almost completely reabsorbed and reach the liver. This, in turn, suppresses the synthesis of bile acids *de novo*, and therefore also inhibits the use of cholesterol for the synthesis of bile acids. Cholesterol begins to accumulate in the liver, as functional disorders of hepatocytes make it impossible to synthesize an adequate amount of very low density lipoproteins, which are the main transport form for endogenous lipids. In addition, impaired reticuloendothelial system and inhibition of antioxidant protection is accompanied by activation of lipid peroxidation (LPO) and oxidative modification of blood lipoproteins, which is an important pathogenetic step in the formation of atherosclerosis plaque.

Due to the violation of the qualitative and quantitative composition of the intestinal microflora, which develops against the background of chronic constipation, a kind of "vicious circle" is formed (Fig. 1). Thus, with chronic constipation, there is a decrease

in motor-evacuation function of the intestine, resulting in excessive bacterial growth, which, in turn, leads to endotoxin hyperproduction and increased intestinal wall permeability for microbial components that activate Toll-like receptors cytokines which stimulate synthesis of proinflammatory cytokines. In addition, dysbiotic changes lead to impaired enterohepatic circulation of bile acids, which is accompanied by pathological changes in lipid metabolism and the creation of prerequisites for morphofunctional changes in hepatocytes, in particular - the formation of steatohepatitis and fibrosis.

Also important is the activation of oxidative stress, which contributes to the progression of all components of the pathogenesis of combined pathology. That is why, for effective pharmacological correction of chronic functional constipation, it should be considered not as isolated pathology, but as a component of joint pathology, which in particular includes liver lesions, which in turn include disorders of lipid metabolism and activation of oxidative stress. In accordance, pharmacological approaches should include drugs that are capable of the most targeted effect on these components. It should be noted that the use of synthetic drugs is not always appropriate because they are able to activate the processes of microsomal, and therefore free radical oxidation during biotransformation in the liver, which will be accompanied by the progress of oxidative stress. In addition, the features of their pharmacodynamics are directed, mainly, at elimination of constipation as a symptom, without influence on concomitant pathologies.

In the case of combined pathologies, priority should be given to herbal remedies that, due to their complex chemical composition, are capable of positively influencing chronic constipation and the course of comorbidities, in particular, liver lesions. In this case, herbal remedies practically do not activate free radical processes, and unlike synthetic drugs, have antioxidant and antiradical properties.

Frequent reasons of constipation are pathological processes that occur in the pancreas. The pancreas is actively involved in the process of digestion of food, often with its inflammation (pancreatitis), the work of the entire GIT is disrupted. It is for this reason that constipation in pancreatitis is a fairly common problem among people suffering from this pathology.

The pancreas is part of the digestive system. Its main function is the synthesis and secretion of the hormone insulin, which is responsible for metabolic processes in tissues. If the body begins to experience a deficiency in it, the process of splitting and absorption of nutrients is disrupted, which negatively affects the work of all internal organs and tissues of the body. The main factors that provoke the development of pancreatitis in acute or chronic form are believed to be: alcohol abuse; the presence in the diet a large amount of "heavy" and "harmful" food; stress, lack of sleep; chronic infections. In the case of the development of pancreatitis, the process of slowing down insulin synthesis occurs, the bowel is disrupted, which is the cause of constipation.

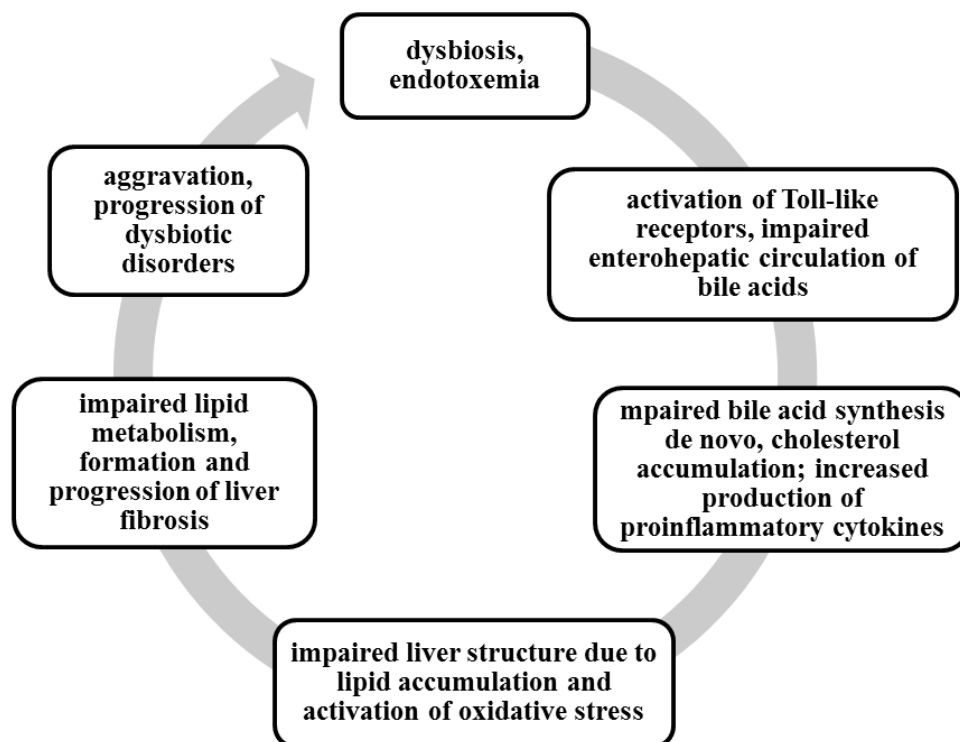


Fig. 1 The possible pathogenetic relationship of chronic constipation and impaired liver function.

As medical practice shows, disorders of the motion are noted in case chronic pancreatitis, as well as in its exacerbation. Constipation in pancreatitis is accompanied by dyskinesia of the colon and bile ducts, which are involved in the process of softening of fecal masses and evacuation from the intestine. Constipation in pancreatitis can also be a manifestation of the development of type II diabetes, which is diagnosed in almost 80% of patients. This is because pancreatitis impairs the synthesis of insulin, which initiates transport to glucose cells and its intracellular metabolism. In normal physiological condition, the pancreas secretes digestive enzymes that provide enteral metabolism of carbohydrates, lipids, and proteins. In the case of pancreatitis, there is a deficiency of enzymes and consequently a violation of the depolymerization of food polymers develops. Therefore, most patients with pancreatitis have changes in the motion. In chronic constipation, patients often experience weight loss and excessive irritability. Other symptoms may also occur, such as frequent migraine attacks or dermatitis. The above-mentioned signs of intoxication are due to the fact that in the case of disorders of the intestine, its content is a substrate environment for the action of enzymes of microorganisms, initiating the processes of decay and as a consequence of the formation of toxic products, such as cadaverine, putrescine, indole, scatol, hydapenogen, mercapto cresol, benzoic acid. Toxicity can be manifested differently, up to loss of consciousness. Moreover, diseases such as cholecystitis and gastritis often

develop on the background of inflammation of the pancreas. They are also characterized by frequent constipation. However, cholecystitis and gastritis also have their characteristic symptoms - fever, nausea, vomiting, dizziness, pain in the right hypochondrium, etc. If a person still manages to defecate, the appearance of evacuation of undigested food in the feces attracts attention, which indicates a clear disruption of the pancreas and there are high risks of complications. In this case, severe cutting pain may occur throughout the abdomen at the time when urge to emptying occurs, as well as the change in the color of the evacuation to a pale hue and the appearance of a very unpleasant odor. In addition, the body tries to get rid of these intoxicants, and the antitoxic system of liver hepatocytes does not have time to inactivate them, so they can be excreted through the skin. This causes skin problems. In case of diseases of the organs of GIT the negative changes occur on the skin of the face: dulling of the skin; expansion of pores, which leads to the appearance of "black dots"; the spread of infection in the body provokes the formation of acne; red spots appear; the skin becomes dry; scars occur at the site of inflammation.

Antibiotic treatment, malnutrition, chronic constipation and stress can cause systemic dysbiosis. In this state, the body increases the concentration of toxins - products of vital activity of pathogens. In the normal state, our body has three organs through which the excretion of toxic metabolic products occurs - the intestines, kidneys and skin. Nevertheless, the function of the intestine against the background of dysbiosis is impaired, the kidneys can filter and excrete only part of the molecules of a certain molecular weight, and the skin has a heavy load on the excretion of metabolic products. Problematic skin is associated with intestinal dysbiosis. One of the most effective treatments for dysbiosis is the use of prebiotics. Effective prebiotics include a group of plant compounds - cellulose, which is represented by homo- or heteropolysaccharides. Literary and experimental data prove sufficient effective effect on the pharmacocorrection of functional constipation with disorders of the functional state of the liver of vegetable raw materials - fruits of European plum.

According to epidemiological studies on the use of laxatives of herbal origin, patients' compliance is higher, due to the lower incidence of unwanted side effects and a subjectively higher level of trust in natural origin products. However, the problem of organoleptic qualities of laxatives of vegetable origin remains unresolved; inconvenience arising from their use and unwanted side effects.

Accordingly, the high prevalence of chronic constipation, despite the wide arsenal of laxatives, indicates the prospects for the creation of new drugs with these properties. It should be noted that among existing drugs, it is herbal remedies that are characterized by the maximum compliance of patients. Thus, there is a need to develop laxatives of natural origin with pleasant taste qualities and in a convenient form.

European plum, plum juice and prunes have traditionally been used in folk medicine for hundreds of years to eliminate constipation, but their use in medicine as a drug has hardly been studied. Traditionally, its consumption does not exceed 6 weeks per year, whereas in economically more developed countries it lasts for a whole year, which proves the sufficiency of raw materials. The pharmacological properties of European plum are quite diverse and depend on the type of raw material. Yes, its leaves are used in the form of infusion (1:10) for rinsing the mouth with stomatitis due to the pronounced wound healing and anti-inflammatory action. In addition, the infusion of plum leaves is used for inflammation of the kidneys and bladder, as well as for dermatoses. Another type of raw material - plum bark - exhibits antipyretic, diuretic and anti-inflammatory properties and is used in diarrhea, malaria, prostate adenoma, erysipelas, and other conditions. But the most widely used in folk medicine are plum fruits, which have mild laxative and diuretic effects, have a beneficial effect on metabolism, regulate intestinal peristalsis and metabolism. They are consumed both fresh and in the form of juice and infusion with gastric rings and bloating, constipation, impaired renal function, liver diseases, various inflammatory diseases of the skin, etc. Today, the pharmaceutical industry produces complex dietary supplements, of which plum is a component. Dietary supplements include fruits and plum juice, which are combined as a complex with other plant raw materials to produce certain pharmacological properties, including diuretic, laxative, metabolism, etc. The main advantage as manufacturers note is the softness of these medicines. Monocompounds, which as an active substance would include only plums, are absent. Regarding the form of dietary supplements, it should be noted that of the 8 agents 4 have a powder dosage form, 2 - encapsulated, and one representative made in the form of liquid extract and one as gel. Regarding the medicines registered in Ukraine, which include plum, all 4 drugs contain plum extract as active substance. In the described drugs, the raw material is African plum, namely, the bark. African plum bark extract has anti-inflammatory effect on the prostate tissue and enhances its secretory activity, prevents the formation of tumour tissue, eliminates functional disorders of the urinary tract in the adenoma of the prostate gland. Therefore, the primary indication for the use of these drugs is prostate adenoma. Phytochemical studies of *Prunus domestica* indicate that the fibers are composed mainly (80%) of a soluble fraction, including pectin, hemicellulose, cellulose and lignin. The basic simple sugars are sorbitol, fructose and disaccharide - sucrose. Plum fruits contain a considerable amount of organic acids, in particular malic (predominantly quantitative), citric, succinic, benzoic and boric. It should be noted separately, that European plum fruits and prunes contain a significant amount of phenolic compounds (282-922 mg/100 g fruits) and are represented mainly by chlorogenic, neochlorogenic, coffee, coumaric acids; rutin and proanthocyanidin. The high content of polyphenols is known to cause clear antioxidant and antiradical properties. In addition, the

drying of the fruit is accompanied without the participation of enzymes, with the formation of reaction products - melanodins, which show more pronounced antioxidant properties.

There are isolated comparative clinical trials using European plum in chronic constipation in the scientific literature. A prospective randomized controlled clinical trial, published by Attaluri et al. compared the effectiveness and tolerance of prunes and plantain seed shells in adult patients with chronic constipation. Study participants (age 18-75 years, mean age - 38 years) received either prunes (50 g per day, fiber = 6 g/day) or plantain (11 g per day, fiber = 6 g/day) for 3 weeks with a one-week "laundering" period. The study evaluated the following criteria: daily symptoms; number of defecation acts; number of bowel movements with subjective complete bowel emptying per week; elimination of constipation symptoms; evacuation consistency; the need to exercise during the act of defecation; tolerance of prunes and plantain seed shells; taste qualities. According to the study, the number of defecation acts increased significantly in the group of patients receiving prunes ( $p < 0.05$ ), compared with the group of patients receiving plantain. There was a significant improvement in the coherence of tenesmus and bowel movements in the plum treated group compared to the plantain seed shells. Constipation symptoms and the need for exertion during the act of defecation did not differ significantly in the two study groups. The tolerance of the prunes and the plantain was comparable and no adverse side effects associated with their use were noted during application. The authors noted that, by critically evaluating all study criteria, dried plum fruits were more effective than the plantain seed coat. Given the equally good tolerability, but the higher taste of the plum, the dried plum fruits should be considered as the first line of therapy for chronic constipation in adult patients.

Separate studies of the laxative properties of the plum indicate that the laxative effect is realized due to the content of oxyphenisatine, which interacts directly with the receptors on the membrane of enterocytes and acts as a contact laxative. The high content of plum fruits of sorbitol and chlorogenic acid contributes to the realization of the laxative effect, but already by increasing the osmotic pressure. In addition, the high content of chlorogenic acid causes the pronounced antioxidant properties and normalization of carbohydrate and lipid metabolism, which are usually disrupted in patients with chronic constipation.

In a randomized double-blind crossover study, the effectiveness of adding yogurt (260 g per day) containing galactooligosaccharides (12 g per day), prunes (12 g per day) and flax seeds (12 g per day) was studied. Decreased symptoms of constipation have been shown in elderly patients with mild constipation. In the study of the pharmacological properties of plum juice, in addition to the alleged laxative effect, the activity of marker liver enzymes, in particular, alanine aminotransferase (ALT) and alkaline phosphatase (ALP) in serum, indicating the prospect of using European plum in patients with chronic constipation and concomitant liver lesions. The methanol-ethanol (70:30) extract from



*Prunus domestica* was investigated in experimental liver lesions induced by paracetamol and tetrachloromethane in rats. Hepatotoxic agents were administered at doses of 2 g/kg (paracetamol) and 1.5 ml/kg (tetrachloromethane), which was accompanied by the development of marked liver function abnormalities and was confirmed by the dynamics of biochemical markers: a significant increase in ALT activity, aspartate aminotransferase, total and direct bilirubin and reduced levels of reducing glutathione (RGS), superoxide dismutase (SOD) and catalase activity in liver tissue, as well as the activation of LPO. The use of extracts of European plums at doses of 150 mg/kg and 300 mg/kg was accompanied by the normalization of all these markers, which the authors associate with the pronounced antioxidant activity of the extracts, since the hepatotoxic effect of paracetamol and tetrachloromethane is realized first by oxidation. The antioxidant properties of plums are due to the high content of polyphenolic compounds, as well as vitamins that exhibit antioxidant properties, in particular ascorbic acid, tocopherol and rutin. Thus, the extract from *Prunus domestica* showed distinct hepatoprotective properties against the background of the introduction of toxic to liver tissue compounds, which indicates the prospect of its use as a hepatoprotective agent.

It is important to note that owing to the multicomponent chemical composition, plum fruits exhibit different types of pharmacological activity (except for laxatives and antioxidants mentioned above).

The ethanol fraction of plum juice has been shown to be able to induce apoptotic changes in human colon carcinoma cells. This is extremely important in the aspect of creating a laxative based on plums, since it is known that chronic constipation is a prognostic criterion for the development of colon cancer.

Hepatitis C virus (HCV) is one of the major causes of chronic liver damage that further requires transplantation. Standard treatments are largely limited to frequent cases of development of resistance to therapy, severe adverse reactions, lack of response to therapy, etc. That is why the development and research of new drugs for the treatment of HCV-associated diseases is a pressing issue. Bose et al. investigated the influence of flavonoid rutin isolated from European plum fruits as an inhibitor of HCV penetration into cells. The authors found that the plum routine significantly inhibited the binding of HCV-like particles to hepatoma cells and inhibited the entry of the virus into cells. In this case, the routine was found to be non-toxic to hepatoma cells, affecting only the early stages of HCV life cycle. Thus, the study of the routine isolated from *Prunus domestica* is promising in the aspect of developing drugs for the treatment of HCV-associated liver pathologies.

In a number of preclinical studies, prunes have demonstrated its ability to normalize lipid metabolism disorders, in particular by lowering cholesterol, low-density lipoproteins, reducing serum and hepatic cholesterol levels in rats with model

hyperlipidaemia. In addition, in vitro fruit plums have the ability to bind excess bile acids (activity is 50% of cholestyramine binding capacity). The latter is also extremely important for patients with chronic constipation, in which the enterohepatic circulation of bile acids is impaired.

The coffee acid contained in the plum fruits reduced the level of reactive oxygen species in smooth muscle cells, which were caused by the action of angiotensin II, blood vessels in hypertensive rats. This indicates the potential ability of the plum fruit to prevent the progression of vascular damage in hypertension. In preclinical studies in mice, the anxiolytic effect of chlorogenic acid (20 mg/kg) obtained from plum fruits was confirmed. Anti-anxiety activity was probably realized through the activation of benzodiazepine receptors. It is known that oxidative stress in the brain exacerbates the course of anxiety disorders, and the distinctive antioxidant properties of the plum can offset these disorders. In addition, anxiolytic action is very important in patients with chronic constipation, since one of the etiopathogenetic causes of constipation is neurological pathology.

Thus, the fruits of European plum is a promising raw material for the creation of a laxative of natural origin, which, in addition to its attenuating properties, has a membrane-stabilizing, anti-inflammatory, prebiotic effect, normalizes various links of lipid metabolism and potentially proactive.

**Conclusions.** According to the analysis of literary sources, an important direction of scientific developments aimed at the pathophysiological association of chronic constipation and metabolic disorders has been described. According to epidemiological studies, a clear correlation has been found between chronic functional obstruction and a number of metabolic pathologies, the most common of which are liver lesions. Some possible mechanisms of correlation of GIT and liver disorders are presented.

Facts from the literature on experimental studies of European plum in patients with chronic constipation, as well as the results of studies on models of liver damage were described. Particular attention was paid to the use of European plum fruits and the prospect of using the indicated raw material in the development of new drugs - laxative activity with hepatoprotective properties. Based on the analysis of literature sources, it is established that European plum is widely distributed indicates the sufficiency of raw materials and the possibility of using fruits in medical and pharmaceutical practice.



## STUDY OF LIPOTROPIC ACTION OF EXTRACT FROM EUROPEAN PLUM «PRUNOFIT» ON MODEL OF ALCOHOLIC HEPATITIS

**Bashar Jabbar Ali Al-Sahlanee**

Syndicate of Iraqi Pharmacists, Baghdad, The Republic of Iraq

*al.sahlany82@yahoo.com*

**Introduction.** The development of drugs that normalize the function of the digestive glands, is quite relevant, as disorders of the digestive processes underlie the pathogenesis of many diseases, such as gastroesophageal reflux disease, hepatitis, gastric ulcer, irritable bowel syndrome, cancer, etc. A promising opportunity for addressing these issues is the use of plant-based objects containing fibers. We are attracted by European plum, the fruits of which are rich in fiber content (homo- and heteropolysaccharides) and are used in folk medicine as a laxative and hepatoprotective agent. In previous experiments to study the pharmacological properties of extracts obtained from the fruits of European plum, their expressive laxative, moderate hepatoprotective, antioxidant, anti-exudative and prebiotic activity was confirmed. As a result of screening studies of four new European plum extracts, the most active fiber-containing extract (FCE), conventionally named «Prunofit», was determined for its laxative and hepatoprotective activity with its conventionally effective dose 200 mg/kg.

**The Aim** of this experimental study was to investigate the lipotropic properties of «Prunofit» extract, as its normalizing effect on the functional state of the liver can be used for its ability to prevent fatty liver infiltration. Furthermore, one of the consequences of chronic liver damage with alcohol is the development of liver steatosis. According to modern ideas, steatosis, or fatty liver, is a condition characterized by excessive fat accumulation in hepatocytes. At the same time it is marked by changes in blood plasma content of lipids and lipoproteins.

**Materials and Methods.** The study of lipotropic properties of the extract from the fruits of European plum «Prunofit» was carried out in the conditions of subacute toxic liver damage caused by the introduction of ethanol.

Lipotropic drug – «Methionine» (*JSC «Kiev Vitamin Plant»*), which is a proteinogenic essential amino acid involved in transmethylation processes, was used as the reference preparation. It has lipotropic action, promotes the synthesis of choline, phospholipids; participates in the synthesis of adrenaline, creatine; activates the action of hormones, vitamins, enzymes. It has detoxifying properties due to its ability to methylate toxic products, reduces blood cholesterol and increases phospholipid content. The animals were divided into four groups. The first group of animals (intact control - IC) was without affected liver and had injection with the appropriate volume of water. The second group of animals (control pathology - CP) had modelled alcoholic hepatitis and were injected with the appropriate volume of water. The third and fourth

group of animals on the background of alcoholic hepatitis were administered the comparison drug «Methionine» at a dose of 155 mg/kg and «Prunofit» extract at a dose of 200 mg/kg, respectively.

Alcoholic hepatitis was caused by intragastric administration of 40% ethanol at a dose of 7 ml/kg for 7 days. All preparations were dissolved or suspended in 4 ml of purified water and administered intragastrically 1 hour after the ethanol solution was received, the animals of IC and CP were only treated with purified water to reproduce a level playing field. 72 hours after the last injection of hepatotoxin, animals were decapitated under chloralose-urethane anesthesia, blood was collected, kept in the cold, and serum was obtained by centrifugation at 3000 rpm. The liver was perfused with cold 0.1 M Tris-HCl buffer (pH 7.4). The tissue of the liver was crushed, a mixture of ethanol:diethyl ether (3:1, by volume) was added in a ratio of 15 ml of the mixture to 300 mg of tissue.

The obtained extract determined the content of cholesterol (HR) by the colorimetric *Lieberman-Burchard* method on photocolormeter KFK-2 at a wavelength of 630-690 nm. The calculation was performed according to the standard, the results were expressed in mmol/g tissue. TG content was determined using a standard set of reagents «*Lachema*» (*Czech Republic*). The calculation was performed according to the standard, the results were expressed in mg/g of tissue. The obtained extract was used to determine the content of unsaturated fatty acids (UFA) by the *Laurel-Tibbling* method, the obtained solutions were colorimetric at a wavelength of 550 nm, the calculation was performed according to the standard, the results were expressed in mmol/g tissue. The content of total phospholipids (TPL) was determined by the *Blur* method using KFK-2 at a wavelength of 605-730 nm, the calculation was performed according to the standard and the results were expressed in mmol/g tissue. The total lipids (TL) content was determined using *Felitis-Diagnostics reagent kits* (*Dnipro, Ukraine*). Serum levels were also determined for total lipids (TL), total cholesterol (HR), triacylglycerols (TGs), unsaturated fatty acids (UFA) and total phospholipids (TPL) by appropriate methods.

**Results and Discussion.** It has been found that in conditions of subacute alcoholic liver injury, there is a violation of lipid metabolism in the liver tissue itself and in the serum. Thus, TL content was significantly increased in the liver tissue by 41%, due to an increase in the content of HR, TGs and UFA by 47%, 42.84% and 43%, respectively, in compare to IR. There was a significant decrease in TPL content in hepatocytes by 56.6% relative to IC. In the serum of rats on the background of alcoholic liver damage, there was also a tendency to increase the content of TL, HR, TGs and UFA by 39.27%, 34.2%, 46.7 % and 50%, respectively. Regarding the content of TPL, in the conditions of model pathology, their decrease was by 50.2% (Tab. 1). As the main among phospholipids of liver cells is phosphatidylcholine, which is a part of the plasma and intracellular membranes of cells, so a decrease in the content of phospholipids may

indicate that the membranes which can lead to impaired cell integrity and the development of necrotic processes. These assumptions are confirmed by some biochemical parameters that were determined in serum after ethanol administration. The cause of the phospholipids decrease may be inhibition of their formation by enhancing the synthesis of triacylglycerols and enhancing their hydrolysis with the participation of phospholipases, as evidenced by the increase in UFA content. The latter are the main substrate of lipid peroxidation (LPO), which is confirmed by the data on the enhancement of LPO under these experimental conditions. Changes in the lipid spectrum in the serum of animals are a reflection of impaired lipid metabolism in the liver under experimental alcoholic hepatitis: decreased TPL, increased TGs, HR, and UFA.

*Table 1*

Study of lipotropic effect of European plum extract «Prunofit» on a model of subacute alcoholic hepatitis (n=6)

Groups of animals	TL, mg/g	HR, mmol/g	TGs, mg/g	UFA, mmol/g	TPL, mmol/g
<i>In liver tissue</i>					
Intact control	161.52±3.5	15.65±3.12	5.63±0.21	3.27±0.72	45.67±1.85
Control pathology	273.64±6.28*	29.48±1.83*	9.85±0.65*	5.74±0.81*	19.82±1.94*
Prunofit, 200 mg/kg	197.36±2.45	27.35±1.96***	7.14±0.83**	3.56±0.54 **	31.63±2.16** *
Methionine, 155mg/kg	198.47±2.46** *	27.86±1.79***	7.32±0.86* **	4.46±0.63* **	31.75±1.89 ***
<i>In the serum</i>					
	TL, mg/g	HR, mmol / g	TGs, mg/g	UFA, mmol / g	TPL, mmol / g
Intact control	2.35±0.13	6.47±0.51	0.72±0.16	0.87±0.84	0.68±1.26
Control pathology	3.87±0.56*	9.83±0.95*	1.35±0.18	1.74±0.96*	5.32±1.12*
Prunofit, 200 mg/kg	2.79±0.48 ***	5.68±0.87*	1.24±0.13*	0.92±0.75	7.62±1.25* **
Methionine, 155 mg/kg	1.98±0.34 ***	6.21±0.53*	0.97±0.85*	1.15±0.39	6.95±1.12 ***

Note:

\* – the discrepancy is significant with respect to intact control ( $p \leq 0,05$ );

\*\* – the discrepancy is significant with respect to control pathology ( $p \leq 0,05$ );

n – number of animals in the group.

Pharmacological correction in liver toxic damage condition is aimed primarily at normalizing lipid metabolism and HR, stimulating the mobilization of lipids from the liver and oxidizing them, enhancing the synthesis of phospholipids in liver cells.

The introduction of the test extract from the fruits of European plum «Prunofit» to animals in conditions of subacute alcoholic hepatitis led to normalization of lipid metabolism in the liver tissue and serum of experimental animals.

The analysis of the experimental data showed that when using the «Prunofit» extract, there was a significant decrease in the content of liver homogenate TL, HR, TGs and UFA by 27.9%, 7.2%, 27.5% and 38 %, respectively, compared with CP, and significantly increased TPL content by 37.34 %. The tendency for stabilization of lipid metabolism on the background of the introduction of the test extract was also observed in serum: significantly decreased TL content by 28 %, HR by 42.2%, TGs by 8.15% and UFA by 47.1%, and TPL content significantly increased by 30.2% relative to CP (Tab. 1). An increase in TPL level, which correlates with a decrease in UFA levels, may be due to the antioxidant effect of the extract, since it is known that the development of oxidative stress observed in the liver leads to activation of phospholipase A2, destruction of phospholipids and an increase in UFA level.

The «Methionine» comparison drug (in a dose 155 mg/kg) also had a pronounced effect on lipid metabolism in the liver and serum. The introduction of «Methionine» decreased the content of TL, HR, TGs and UFA in the liver by 27.47%, 5.5%, 25.7%, and 22.3% according to the CP. The TPL content increased by 37.57%. The administration of the comparator had a normalizing effect on serum lipid metabolism, reducing TL by 48.8%, HR by 36.8%, TGs by 28.14%, UFA by 34% and increasing TPL by 23.45% (Tab. 1).

Thus, the obtained experimental data indicate that the extract from the fruits of European plum «Prunofit» has a lipotropic effect in subacute alcoholic hepatitis, which is manifested in reducing the severity of processes of lipolysis, fatty hepatosis, reducing the manifestations of hyperlipidemia. The latter indicates the ability of «Prunofit» extract to improve of metabolic processes in the liver in case of the long-term use.

**Conclusions.** The introduction of «Prunofit» extract at a dose of 200 mg/kg on the background of alcoholic liver damage led to a decrease in the severity of the processes of lipolysis, fatty hepatosis, manifestations of hyperlipidemia, reducing the content of total lipids, cholesterol, triacylglycerols and free fatty acids rats. According to its ability to inhibit fatty liver infiltration, «Prunofit» extract was at the level of the comparison drug «Methionine» at a dose 155 mg/kg. The lipotropic action of «Prunofit» extract is probably mediated by its antioxidant properties and by the presence in its chemical composition of phenolic compounds (anticyanins and oxycoric acids).

## ИЗМЕНЕНИЯ СОННЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ

**Чапау А.Х., Хыдырова О.Т.**

Государственный медицинский университет Туркменистана  
имени Мырата Гаррыева  
*chapaauynabat@gmail.com*

**Введение.** Результаты клинических исследований показали, что несмотря на улучшение состояния больных и замедление процесса патологического ремоделирования сердца, снижение риска кардиоваскулярных изменений при применении современных нейромодуляторов хроническая сердечная недостаточность (ХСН) продолжает прогрессировать, хотя и менее интенсивно. Это может быть связано с иммуновоспалительной активацией, опосредованной провоспалительными цитокинами, а также эндотелиальной дисфункцией (ЭД) [Беленков Ю.Н., 2000; Ольбинская Л.И., 2001; Vachetti T., 1998].

**Цель исследования.** Изучение характера структурных изменений артерий мышечно-эластического (общие сонные) типа у больных ХСН при ишемической болезн сердца (ИБС).

**Материалы и методы.** Всего обследовано 88 больных ХСН (51 мужчин, 37 женщин). средний возраст обследованных  $59,6 \pm 1,3$  года. Группа сравнения – 25 человек, у которых отсутствовали заболевания сердечно – сосудистой системы. Измерение диаметра сонной артерии осуществляли с помощью линейного датчика 7 Мгц на ультразвуковой системе

«Acuson 128 XR». Определялись систолический и диастолический диаметр сонных артерий, рассчитывался пульсационный индекс, толщина комплекса интима-медиа (КИМ), отношение КИМ/адвентиция, толщина стенки (КИМ+адвентиция), толщина адвентиции (толщина стенки – КИМ), наружный диаметр артерии. Статистический анализ проводился с использованием программ «Excel», «Statistica 7.0». Показатели представлены в виде средней арифметической вариационного ряда и ее стандартной ошибки ( $M \pm m$ ). Достоверность оценивалась с помощью t-критерия Стьюдента, где показатель  $p < 0,05$ , считался достоверным. Группы были сопоставимы по полу и возрасту.

**Результаты и обсуждения.** Диастолический (внутрипросветный) диаметр в группе больных с ХСН составил  $6,62 \pm 0,08$ , в контрольной группе –  $6,22 \pm 0,3$  мм ( $p \leq 0,05$ ); индекс пульсации в группе с ХСН  $4,8 \pm 0,6$ , в группе сравнения  $7,7 \pm 0,7$  ( $p \leq 0,05$ ). КИМ в группе больных с ХСН –  $0,66 \pm 0,03$ , в группе сравнения –  $0,62 \pm 0,04$  мм ( $p \leq 0,05$ ). Отношение КИМ/просвет сосуда в группе больных с ХСН составил  $0,104 \pm 0,004$ , в группе сравнения –  $0,07 \pm 0,003$  ( $p \leq 0,05$ ). Толщина

стенки в группе больных с ИБС  $1,06 \pm 0,04$ , в группе сравнения –  $0,87 \pm 0,03$  мм. Толщина адвентиции в группе больных с ХСН –  $0,38 \pm 0,01$ , в контрольной группе –  $0,28 \pm 0,01$  мм ( $p \leq 0,004$ ). Наружный диаметр артерии в группе больных с ХСН составил  $8,5 \pm 0,15$  мм, в группе сравнения  $8,1 \pm 0,2$  мм ( $p \leq 0,05$ ).

**Выводы.** У больных с ХСН при ИБС наблюдается морфо – функциональные изменения сонных артерий в виде ремоделирование сонных артерий – увеличения внутрипросветного и наружного диаметра, утолщения КИМ и увеличения отношения КИМ/просвет сосуда. Увеличения толщины стенки не только за счет КИМ, но и за счет адвентиции, в группе больных с ИБС отмечено уменьшение индекса пульсации, что говорит о более ригидных сосудах у лиц с ИБС.

## МЕХАНИЗМ ПАТОГЕНЕЗА COVID-19: РОЛЬ ЦИНКА В РАЗВИТИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Кирилюк А.А.

РУП «БЕЛФАРМАЦИЯ», Минск, Республика Беларусь

*ya.ceny2012@yandex.by*

**Введение.** Штамм коронавируса (SARS-CoV-2) был обнаружен в конце 2019 года и быстро распространился по миру, вызывая болезнь Covid-19. SARS-CoV-2 представляет собой оболочечный положительный одноцепочный РНК-вирус, принадлежащий к семейству Coronaviridae и подсемейству Caronavirinae. В течение 2020 года ученые, врачи и исследователи со всего мира открывали способность вируса поражать различные органы и ткани человека, выявляли пути и механизмы проникновения SARS-CoV-2. Все это необходимо для понимания подходов к терапии, разработке вакцин и лекарственных препаратов. Несмотря на значительные успехи в данном направлении, появляются новые особенности патогенеза Covid-19, которые не сведены в общую картину. В этой работе будут отражены наиболее полный путь проникновения SARS-CoV-2 в организм человека и реакции иммунной системы на это. Среди пациентов с Covid-19 почти в половине случаев обнаруживается дефицит цинка. В статье будет показано значение катионов цинка в патогенезе Covid-19 как доказательство необходимости исследования соединений цинка в терапии коронавирусной инфекции.

**Цель исследования.** Описание механизма патогенеза Covid-19 и влияния цинка на развитие данного процесса.

**Материалы и методы.** Материалами исследования являлись статьи, размещенные в базе данных PubMed, полученные бессистемным литературным



обзором по ключевым словосочетаниям: «zinc» (или «zinc compounds») и «covid» (или covid-19 либо SARS-CoV-2), «zinc» (или «zinc compounds»), «covid» (или covid-19 либо SARS-CoV-2) и «pathogenesis». Критериями отбора являлись статьи, которые полностью соответствовали цели этой работы, имели статус «Free full text» и были опубликованы с 2020 по 2021 годы.

В работе использовали методы исследования: сравнение, группировку данных, анализ и синтез, описательный метод.

**Результаты и обсуждения.** Патогенез Covid-19 можно представить в несколько этапов: проникновение вируса в организм, развитие внутри хозяина, распространение и последующее воздействие на организм (краткосрочные и отложенные эффекты).

На этапе *проникновения* вирусный спайковый белок SARS-CoV-2 (S-гликопротеин) взаимодействует с каталитическим доменом ангиотензин-превращающего фермента 2 типа (ACE-2) и трансмембранной протеазой серин-2 (TMPRSS2) в альвеолах и тонком кишечнике, что позволяет ему проникать в клетки. Данная связь является очень тесной.

ACE-2 представляет собой цинк-зависимую пептидилдипептидгидролазу, состоящую из двух субдоменов (I и II). Цинк необходим для ферментативной активности ACE-2. N-концевой субдомен-I (каталитический или пептидазный домен) и C-конец субдомена-II участвуют в непосредственном связывании цинка. Этот процесс облегчается и координируется аминокислотами His374, His378, Glu402 (цинк-связывающий мотив HEXXH+E) и молекулой воды в субдомене-I, а также аминокислотами Arg169, Trp477 и Lys481 с ионом хлорида в субдомене-II. ACE-2 обнаружен в больших количествах на поверхности эпителия клеток сердца, легких и верхних дыхательных путей (в т.ч. в эпителиальных клетках полости рта), яичек, почек и тонкого кишечника, щитовидной железы и жировой ткани, в меньших количествах – в клетках печени, толстого кишечника, мочевого пузыря и надпочечников. Все эти органы и ткани являются путями проникновения вируса в организм.

S-гликопротеин вируса имеет два домена S1 и S2: первый связывается с пептидазным доменом ACE-2, поэтому называется рецептор-связывающим доменом, в то время как S2 домен катализирует слияние мембран вируса с клеткой, тем самым генетический материал вируса проникает в клетки. S-гликопротеин вируса определяет его контагиозность, т.к. он обеспечивает связывание с клеткой и проникновение в нее вируса. Поэтому многие исследования потенциальных лекарственных препаратов направлены именно на изучение их воздействия на данный белок.

Как видно, ACE-2 и S-гликопротеин играют ключевую роль в проникновении вируса в организм. При их взаимодействии происходит повышение чувствительности S-гликопротеина к протеолитическому расщеплению на границе между субъединицами S1 и S2. Данный протеолиз достигается кислотозависимым катепсином-L, TMPRSS2 и трипсиноподобной протеазой дыхательных путей человека (облегчают проникновение вируса в клетку). Расщепление ACE-2 дезинтегрином ADAM17 (цинк-зависимым ферментом, катализирующим активацию TNF- $\alpha$ , превращение мембраносвязанного IL-6 в растворимый IL-6) приводит к увеличению высвобождения циркулирующей формы ACE-2 во внеклеточное пространство, усиливает и служит началом проникновения вируса в клетку.

ACE-2 превращает ангиотензин I в ангиотензин II, который затем преобразуется в защитный для легких ангиотензин-(1-7). Ангиотензин-(1-7) распознается рецептором Mas для снижения артериального давления, фиброза и воспаления. Однако, поскольку SARS-CoV-2 проникает в клетки путем связывания с ACE-2, то нормальные его функции подавляются: ангиотензин II в значительной степени связывается с рецептором ангиотензина II типа 1 (AT1R), что вызывает усиление воспаления, особенно в почечной и сердечно-сосудистой системах.

Гомеостаз цинка может влиять на экспрессию ACE-2. Экспрессия ACE-2 регулируется Sirt-1 (регуляторный белок, активирует Т-хелперы). Поскольку цинк снижает активность Sirt-1, то он может снизить экспрессию ACE-2. Таким образом, снижается проникновение вируса в клетку.

Собственно проникновение вируса в клетки-мишени происходит двумя путями: слияние мембран и эндоцитарное поглощение. Первому механизму способствует протеолитическая активация S-гликопротеина протеазой TMPRSS2, которая осуществляет прямое слияние вируса с плазматической мембраной клеток-мишени и высвобождает вирусный геном РНК в цитоплазму. Второй механизм позволяет захватить целую вирусную частицу посредством рецептор-опосредованного эндоцитоза с последующим расщеплением S-гликопротеина катепсином-L.

После проникновения вируса в клетки организма происходит процесс его репликации (этап *развития* вируса). Процесс репликации начинается с трансляции высвободившегося генома SARS-CoV-2 (одноцепочечная РНК) в два полипротеина-предшественника – pp1a и pp1ab. Затем они расщепляются вирусными протеазами на несколько неструктурных белков (nsp), в т.ч. на два ключевых репликативных фермента – nsp12-РНК-зависимая РНК-полимераза (RdRp) и nsp13-геликаза (отвечает за репликацию и транскрипцию РНК), с образованием комплекса репликации-транскрипции для синтеза

полноразмерной геномной РНК (репликация) или вложенного набора субгеномных мРНК (транскрипция). Эти мРНК затем участвуют в синтезе структурных белков, которые вместе с вирусным геномом впоследствии собираются в новые вирионы и высвобождаются за пределы клетки, уничтожая ее (этап распространения вируса).

Структурными белками коронавируса являются репликаза (R1a/ab), а неструктурными белками – nsp1-16, белок 14 и белок 9b. РНК вируса обеспечивает матрицу для построения не только белков, но и оболочки, S-гликопротеина, мембраны и нуклеопротеина. Nsp12 (т.е. RdRp) – главный фермент, отвечающий за репликацию и элонгацию РНК, который содержит два сайта связывания катионов цинка: первый сайт связывания находится в интерфейсном домене (His295, Cys301, Cys306 и Cys310), а второй – в домене пальцев (Cys487, His642, Cys645 и Cys646). Оба сайта находятся вдали от известных активных центров вируса, а также от белок-белковых и белок-РНК взаимодействий. Т.е. катионы цинка играют структурную роль в данном ферменте. Несмотря на это цинк ответственен за процесс созревания вириона внутри клетки хозяина. Белки богатые цистеином, экспрессируемые в SARS-CoV-2 генами ORF7a и ORF8, участвуют в связывании цинка (за счет боковых цепей 6Cys/3His и 7Cys/4His) и во взаимодействиях с клеточными антигенами (за счет дисульфидных связей). Белок orf7a ингибирует внутриклеточный (на эндоплазматической мембране) процесс иммобилизации вириона до и после его везикуляции. Белок orf8 может участвовать в одном и том же процессе ингибирования, что и orf7a, усиливая ингибирование иммобилизации вириона.

Таким образом, в развитии вируса в организме решающее значение играет фермент RdRp. Ряд исследований доказало способность многих химических соединений ингибировать *in vitro* или *in silico* активность RdRp (например, соединения цинка). Цинк способен влиять на созревание вируса внутри клеток хозяина.

Этап **воздействия** вируса на организм связан с его влиянием на иммунную систему. Врожденная иммунная система человека выявляет вирусы, используя рецепторы распознавания паттерна, в т.ч. toll-подобные рецепторы (TLR), для распознавания патоген-ассоциированных молекулярных паттернов. Например, липопротеины, белки, липиды и нуклеиновые кислоты вирусного происхождения. Затем происходит активация транскрипционных факторов NF- $\kappa$ B, IRF3 и путей митоген-активируемых протеинкиназ, которые индуцируют экспрессию воспалительных факторов. Связывание SARS-CoV-2 с TLR вызывает высвобождение про-IL-1 $\beta$ , который расщепляется каспазой-1, с последующей активацией инфламмосом и выработкой активного IL-1 $\beta$  –

медиатора воспаления и фиброза легких, лихорадки, стимулирующего секрецию других провоспалительных цитокинов.

Тучные клетки, присутствующие в подслизистой оболочке дыхательных путей и в полости носа, представляют собой защитный барьер от микроорганизмов. Активация клеток вирусами высвобождает гистамин и протеазы, а поздняя активация запускает выделение провоспалительных ИЛ, включая ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-33. Эти процессы приводят к активации и дифференцировке Т-клеток, включая продукцию цитокинов различных субпопуляций Т-клеток, с последующим массовым высвобождением цитокинов, участвующих в усилении иммунного ответа. Хелперные Т-клетки, такие как CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> являются защитными, способствующие инактивации вируса. В то же время Т-хелперы продуцируют провоспалительные цитокины и хемокины через сигнальный путь NF-κB, который привлекает лимфоциты, моноциты и нейтрофилы к месту инфекции с последующей секрецией большого количества хемокинов и цитокинов из этих клеток для усиления воспалительного ответа на вирусную инфекцию. Обширный и неконтролируемый выброс провоспалительных цитокинов называется «цитокиновым штормом». Клинически «цитокиновый шторм» обычно проявляется системным воспалением и полиорганной недостаточностью. Из-за гипервоспаления провоспалительные цитокины (ИЛ-6, С-реактивный белок, TNF-α и ИЛ-1β), активные формы кислорода разрушают и необратимо повреждают ткани легких, что может привести к смерти из-за системного воспаления и органной недостаточности.

Цинк влияет на различные процессы иммунной системы: участвует в функционировании Т- и В-клеток и выработке IgG, индуцирует синтез IFN-α и IFN-γ, усиливает выработку интерлейкинов (за счет активации NF-κB), влияет на секрецию провоспалительных цитокинов и повышает цитотоксическую активность НК-клеток, блокирует способность ACE-2 метаболизировать субстрат (в т.ч. сам вирус). Такие клетки способны атаковать инфицированные клетки с высвобождением микроорганизмов и уничтожают их посредством фагоцитоза нейтрофилами и макрофагами.

Сниженный уровень цинка способствует взаимодействию ACE-2 с S-гликопротеином SARS-CoV-2, что влияет на силу иммунного ответа. При дефиците цинка происходит: снижение активности НК-клеток, макрофагов, нейтрофилов и продукции цитокинов, хемотаксис и окислительный взрыв гранулоцитов, снижение периферических и тимусных защитных Т-клеток (изменение активности цинк-зависимого гормона тимуса), подавляется активность IFN-γ, повышается уровень провоспалительных цитокинов и

активных форм кислорода (участвуют в «цитокиновом шторме»). Т.е. дефицит цинка способствует снижению нормального иммунного ответа и приводит к тяжести течения Covid-19.

Установлено, что добавление цинка улучшает продукцию IFN- $\alpha$ , снижает выработку TNF- $\alpha$  и интерлейкина-1 $\beta$  (медиаторы воспаления). Повышенный уровень цинка подавляет экспрессию ACE-2, что приводит к снижению вирусного взаимодействия. Однако при исследовании лекарственных препаратов следует учитывать пути доставки катионов цинка в клетки (например, с помощью ионофоров, использование штаммов пробиотиков, хелатирование).

**Выводы.** Поиск лекарственных препаратов, направленных на патогенез Covid-19, является актуальным путем терапии заболевания. Это связано с высокой степенью ошибок считывания при репликации РНК вируса, что приводит к появлению новых штаммов SARS-CoV-2. Данный поиск препаратов возможен только после четкого понимания патогенеза Covid-19. Потенциальное использование соединений цинка в терапии Covid-19 доказывают актуальность проводимых исследований в данном направлении.



## MECHANISMS OF HEREDITARY PREDISPOSITION AND ENVIRONMENTAL TRIGGERS OF AUTOIMMUNE THYROIDITIS

<sup>1</sup>Marika Sulashvili, <sup>2</sup>Naira Chichoyan, <sup>3</sup>Luiza Gabunia, <sup>4</sup>Nino Abuladze,  
<sup>5</sup>Margarita Beglaryan, <sup>6</sup>Nodar Sulashvili

<sup>1</sup>MD, Doctor of Family Medicine, Tbilisi State Medical University, Lecturer at Department of Molecular and Medical Genetics, Tbilisi, Georgia

<sup>2</sup>MD, PhD, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor of Yerevan State Medical University, Head of the Department of Pharmacognosy, Yerevan, Armenia

<sup>3</sup>MD, PhD, Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of the Scientific Research-Skills Center at Tbilisi State Medical University, Professor of the Department of Medical Pharmacology at Tbilisi State Medical University, Tbilisi, Georgia

<sup>4</sup>MD, PhD, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor of Akaki Tsereteli State University, Faculty of Medicine, Head of the PhD Pharmacy Program, Department of Pharmacy, Kutaisi, Georgia

<sup>5</sup>MD, PhD, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor of Yerevan State Medical University, Head of the Department of Pharmaceutical Management, Yerevan, Armenia

<sup>6</sup>MD, PhD, Doctor of Theoretical Medicine in Pharmaceutical and Pharmacological Sciences, Invited Professor of Tbilisi State Medical University, Tbilisi, Georgia

*n.sulashvili@ug.edu.ge*

**Introduction.** Hashimoto's thyroiditis (HT) is the most common autoimmune thyroid disease in which lymphocytic infiltration of the thyroid gland is often accompanied by gradual destruction and replacement of the fibrous tissue of the thyroid gland. Hashimoto's thyroiditis is classified as an autoimmune disease, one of a large group of diseases that occur when the immune system attacks the body's own tissues and organs. Hashimoto's Thyroiditis is a form of chronic inflammation that can damage the thyroid gland and reduce its ability to produce thyroid hormones. If the thyroid gland continues to be damaged, it will shrink over time and goiter may disappear over time. Other signs and symptoms that may be associated with an underactive thyroid gland may include excessive fatigue (tiredness), weight gain or difficulty losing weight, thin and dry hair, slow heartbeat, joint or muscle pain and constipation. Genetic factors play an important role in the manifestation, prognosis and treatment of various diseases. Hashimoto's Thyroiditis (HT) is thought to be the result of a combination of genetic and environmental factors. Some of these factors have been identified, but many are unknown.

**Aim** of our study was to evaluate importance of mechanisms of hereditary predisposition and environmental triggers of autoimmune thyroiditis

**Materials and Methods.** The main question of this article was to study and analyze the mechanisms of hereditary predisposition and environmental triggers of autoimmune thyroiditis. We mainly researched and analyzed PubMed, Web of

Sciences, Clinical Key, Tomson Router, and Google Scholar. Each article was then discussed and a summary of all the information gathered during the process was provided to facilitate public understanding. Over the hundred articles were scrutinized to get these results. We collected all published data to fully examine the effects in a systematic review to define and study the mechanisms of hereditary predisposition and environmental triggers of autoimmune thyroiditis.

**Results and Discussion.** In people with Hashimoto's thyroiditis, lymphocytes abnormally accumulate in the thyroid gland, which can damage it. Lymphocytes produce antibodies that attack and destroy thyroid cells. People with Hashimoto's thyroiditis have an increased risk of developing other autoimmune diseases, including Rheumatoid arthritis, Addison's disease, Vitiligo, Type 1 Diabetes, Pernicious anemia, and others. Clinical disease can manifest itself in a variety of ways, from the simple presence of AT in patients with normal thyroid function to the development of severe thyroid dysfunction. Some patients have short periods of mild thyrotoxicosis that usually go away on their own. Most often, the euthyroid phase is followed by the gradual development of subclinical hypothyroidism, which slowly progresses to overt hypothyroidism. The prevalence of Hashimoto's Thyroiditis in women was twice as high as in men. It increased with age and was significantly higher among whites or Japanese than among blacks or Mexican Americans. Researchers don't yet know why some people develop Hashimoto's disease, but a family history of thyroid disease is common. Several factors can play critical role, including certain genes, viruses such as hepatitis C, certain drugs used to treat bipolar disorder or other mental health problems, and drugs containing iodine used to treat abnormal heart rhythms. For several decades, a strong genetic susceptibility to autoimmune thyroid disease has been recognized, mainly based on family studies and twin studies.

Hashimoto's Thyroiditis usually appears in mid-adulthood, although it can occur earlier or later in life. Its signs and symptoms tend to develop gradually over months or years. The main biochemical characteristic of the disease is the presence thyroid autoantibodies (TAb) in the blood serum of patients. These antibodies are against two main thyroid antigens: thyroid peroxidase (TPO) and thyroglobulin (TG). The TPO antigen, located on the apical membrane of the thyrocyte, is necessary for the synthesis of thyroid hormones, responsible for catalysis of iodine oxidation, the iodination of tyrosine residues in Tg, and the binding of iodotyrosines to thyroxine (T4) and triiodothyronine (T3). Thyroid hormones are synthesized on Tg, a large glycoprotein in thyroid follicles that also serves as a reservoir for thyroid hormones. A small amount of Tg is secreted into the bloodstream, which has a half-life of about 3 days. Anti-TPO (TPOAbs) and Tg (TgAbs) antibodies belong to class G immunoglobulins, both of which have a strong affinity for their respective antigens. Unlike TgAbs, TPOAbs can activate complement and damage thyroid cells due to antibody-dependent cellular cytotoxicity. However, there

is little evidence that both antibodies play a major role in the pathogenesis of HT, and it is much more likely that T-cell-mediated cytotoxicity and activation of apoptotic pathways affect the outcome of HT. Affected women may have heavy or irregular periods and difficulty conceiving a child (impaired fertility). Difficulty concentrating and depression can also be signs of a lack of thyroid hormones Hashimoto's.

There are susceptibility genes to Hashimoto's thyroiditis, which are discussed below. Type of inheritance is mostly Autosomal Dominant or Multifactorial. Susceptible genes are: Human leukocyte antigen (HLA) genes, the first gene locus identified in association with autoimmune thyroid disease was the region of the major histocompatibility complex (MHC) on chromosome 6p21, which codes for human leukocyte antigens (HLA). The highly polymorphic HLA region includes several immune response genes. An HLA molecule located on an antigen presenting cell (APC) binds and presents an antigenic peptide and thus allows T cells to recognize and respond to an antigen.

Therefore, some HLA alleles have a higher affinity for autoantigenic thyroid peptides and may thus contribute to the development of autoimmune thyroid disease. However, presentation of HLA is necessary to initiate the appearance of thyroid autoantigen in lymph nodes that drain the thyroid gland or thyroid gland. Abnormal expression of HLA class II molecules on thyrocytes has been detected in Hashimoto's Thyroiditis. Presumably, these thyrocytes can act as APCs that are able to present autoantigens in the thyroid gland and trigger autoimmune thyroid disease.

Non-receptor gene for tyrosine phosphatase 22 (PTPN22). PTPN22 is the last identified immunoregulatory gene associated with autoimmune thyroid disease, located on chromosome 1p13. PTPN22, which is expressed in lymphocytes, acts as a suppressor for T cell activation. The mechanism is unclear, as the disease-predisposing T allele has been shown to inhibit activation even more effectively. altered suppression of autoreactive T cells in the thymus or increased function of PTPN22 may result in inhibition of regulatory T cells (Tregs) that protect against autoimmunity.

T-cell antigen 4 cytotoxic gene (CTLA-4) The CTLA-4 gene, which is one of the most important immunoregulatory genes associated with the autoimmune thyroid gland, is located on chromosome 2q33. The expression of CTLA-4 on the surface of T cells, induced by activation of T cell receptors, results in the suppression of T cell activation. Polymorphism of the CTLA-4 gene may reduce the expression or function of the CTLA-4 antigen and may therefore help to reduce the inhibition of T cell proliferation and then increase the susceptibility to an autoimmune response. In the past, several polymorphisms of the CTLA-4 gene have been studied in patients with HT. Of these, the originally reported CTLA-4 microsatellite (AT) n polymorphism in



the untranslated region (UTR) 3' was found to be associated with HT in Caucasian and Japanese patients, but not in Italians.

In addition to being linked to HT, CTLA-4 appears to be the major susceptibility gene for TAb. Ten years ago, the association between the CTLA-4 region and the presence of TAb was demonstrated by analysis of the entire genome linkage, and then CTLA-4 was confirmed as the primary site of TAb status.

Family aggregation with autoimmune thyroid disease and the presence of TAb in nearly 60% of first-degree relatives were subsequently confirmed by several studies. Among sons, compared with 28.9% and 16.7%, respectively, when only one parent was TAb positive. Among first-degree parents of children with HT, 34% were diagnosed with a positive TPOC, compared with only 13% of first-degree parents of children without autoimmune thyroid disease, which confirms the very significant contribution of genetic factors to the development of the disease. The latest data from Germany also indicate that the risk of developing HT in children is 32 times higher, and in siblings of patients with HT - 21 times, and women suffer significantly more often than men. Twin studies have provided additional valuable data on the genetic contribution to thyroid autoimmunity. In healthy twins from patients with overt autoimmune thyroid disease, antibodies to TPO and positive antibodies to Tg in monozygotic twins were detected in 53% and 47%, respectively, in dizygotic twins - in 22% and 13%, respectively, while in the control a group of healthy people. population only 9% and 7%, respectively. Concordance scores for antibodies against TPO were high in monozygous twins compared to dizygotic twins. The concordant incidence of overt Hashimoto's hypothyroidism was 55% in monozygotic twins and 0% in dizygotic twins, indicating the importance of nongenetic influences on the development of the disease. In addition, a recent study of twins showed that the responsibility for the production of antibodies to the immunodominant region of the A TPO is genetically determined.

Tyroglobuline gene. As mentioned earlier, Tg is an important thyroid-specific antigen that is also found in the blood, making it an easy target for an autoimmune response. The Tg gene is found on chromosome 8q24, and the link between this region and HT and the autoimmune thyroid gland was first identified in Japanese and American genome-wide studies. Subsequent fine mapping of this area revealed that the Tg gene was one of the most important thyroid-specific sensitivity genes associated with and associated with autoimmune thyroid disease. Subsequently, several alleles of different microsatellite markers and different SNPs of the Tg gene have been associated with Hashimoto's thyroiditis, which may have affected expression, antigenicity, iodination or binding to HLA.

Genes for cytokines and other genes associated with immunity. Several genes have been studied under HT that encode various inflammatory cytokines, some of which also affect the severity of the disease. Interferon (IFN)  $\gamma$ , produced by T helper type 1 (Th1), promotes cell-mediated cytotoxicity that underlies the destruction of the thyroid gland in HT. A higher incidence of severe hypothyroidism was also observed in patients carrying the CC-590 C / T interleukin 4 (IL-4) SNP genotype, which resulted in reduced production of IL-4, one of the major cell-suppressing Th2 cytokines. autoimmunity. Polymorphism of the transforming growth factor (TGF)  $\beta$  gene, an inhibitor of cytokine production, has also been associated with HT. The SNP + 369T / C T allele, which resulted in less TGF- $\beta$  secretion, was more common in severe hypothyroidism than in mild hypothyroidism.

Vitamin D receptor gene. Vitamin D, which acts through the vitamin D receptor (VDR), has immunomodulatory properties and its deficiency is implicated in the development of autoimmune diseases. Many immune cells specifically express VDR, in particular dendritic cells, for which VDR stimulation increases their tolerogenicity. Tolerogenic dendritic cells promote the development of Tregs with inhibitory activity and therefore peripheral tolerance. The VDR gene is located on chromosome 12q12, and its polymorphism is associated with various autoimmune diseases such as type I diabetes or Addison's disease. Ten years ago, an association was identified between the VDR-FokI SNP in exon 2 and HT. A significant association was also found between Hashimoto's thyroiditis and the polymorphism of the CYP27B1 hydroxylase promoter gene and intron 6.

More than 60 mutations in the FOXP3 gene have been shown to cause dysregulation of immunity, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX). This rare disease is characterized by the development of several autoimmune diseases in those affected, usually affecting the intestines, skin, and endocrine glands. Most FOXP3 gene mutations associated with IPEX syndrome change a building block of the protein (amino acids) in the region of the FOXP3 protein that binds to DNA or results in an abnormally short, non-functional protein. Mutations in the FOXP3 gene disrupt the normal functioning of regulatory T cells. Without the function of these cells, the body cannot control immune responses. The Danish Twin Study estimated that the genetic contribution to susceptibility to TPOAb and TgAb was 72% and 75% in women, respectively, and only 61% and 39% in men, respectively. A possible explanation for high female prevalence thyroid autoimmunity may be due to the X chromosome, which contains a number of genes related to sex and immunity, which are essential for maintaining tolerance. immune.

Therefore, an increase in immunoreactivity may be due to genetic defects (mutations) of the X chromosome, such as structural abnormalities or numerical abnormalities such as monosomy. Therefore, a higher incidence of autoimmune thyroid

disease has been reported in patients with a higher frequency of X chromosome monosomy in peripheral leukocytes or in patients with Turner syndrome (monosomy) escape of X-inactivation, antigens are not presented in the thymus, leading to loss of T cell tolerance. Imbalanced X chromosome inactivation (XCI) has been associated with an increased risk of developing autoimmune thyroid disease. In addition, a Danish study of twins showed a significant association between XCI and distorted serum concentrations of and TPOAb in pairs of dizygotic twins, but not in monozygotes, indicating that the common genetic determinants of the XCI model and of production of TPOAb are more likely. The X chromosome is inactivated at an early stage of development, which balances the expression of genes linked to the X chromosome in both sexes. In normal female cells, the choice of the X chromosome for inactivation is randomized, which is then stored in each clonal line. Thus, females are seen as a mosaic for expression of genes linked to X, some cells express alleles of X inherited from the father, but not X, inherited from the mother, while other cells do the opposite.

Two mechanisms help maintain self-tolerance. Central tolerance refers to the deletion of autoreactive T cells in the thymus during fetal life. Cells without central tolerance cannot induce autoimmunity through peripheral tolerance mechanisms, in which Tregs play a fundamental role. They have a suppressive effect on effector T cells, APCs and B cells, thus maintaining immune non-reactivity to autoantigens and suppressing an excessive immune response. They can directly suppress target cells or act through secreted suppressor cytokines.

The role of Tregs in self-tolerance has been extensively studied in animal models, especially in experimental autoimmune thyroiditis in mice, where protection against autoimmunity is mediated by Thymus Treg cells derived from CD4 + CD25 + Foxp3+. In humans, CD25 expression was higher in TH patients than in healthy individuals. When patients with autoimmune thyroid disease were studied, the Treg fraction was lower in the thyroid than in the peripheral blood. Compared to controls, a greater proportion of special Tregs with high levels of FoxP3 (called CD4 + CD25<sup>high</sup>HLA-DR<sup>+</sup>cells) were found in patients with HT. This indicates a compensatory expansion of the Tregs subpopulation to reduce the immune response.

For the initiation of thyroid autoimmunity, an appropriate interaction of thyroid cells, APCs, and T cells is required. As a result, the secretion of several cytokines leads to a Th1 response that is characteristic of Hashimoto's thyroiditis. Cytokines play an important role in autoimmune thyroid disease and are secreted by immune cells, thyroid follicular cells, and inflammatory cells. Despite extensive research carried out in recent decades, the exact mechanisms of initiation and progression of thyroid autoimmunity have not yet been fully elucidated.

The autoimmune response is primarily determined by the antigen, the nature of the APC, and various genetic, endogenous and environmental triggers. Thyroid gland destruction in TH is primarily a consequence of apoptotic processes in combination with CD8 + cell-mediated cytotoxicity, changes in cell connections and complement activation. Apoptosis is characterized by cytoskeletal destruction, cell contraction, chromatin condensation, nuclear fragmentation, membrane swelling, and DNA fragmentation. In general, apoptosis ensures healthy tissue homeostasis in adults, while excessive cell death leads to active tissue loss and dysfunction.

In a family that had multiple cases of Hashimoto's goiter, he demonstrated an abnormal small iodine protein in serum and suggested that a defect in the basement membrane of the thyroid gland could be the cause of this protein in the blood. Three brothers were injured, his father and his paternal aunt. The paternal grandparents were both deceased and had evidence they believed to be evidenced by autosomal dominant inheritance of a tendency to autoimmune thyroid disease. Six families were studied in which the father had autoantibodies against the thyroid gland, but the mother did not. In each case, the girls had autoantibodies against the thyroid gland. Thus, transplacental transmission has been excluded and genetic transmission has been suggested. An impressive family group has also been found, examples of mother-daughter, father-daughter, 3 sisters and 2 sisters with Hashimoto's goiter. Fetal microchimerism, the transplantation of fetal progenitor cells into maternal tissues, has been implicated in the etiology of autoimmune diseases. Chromosomal instability is common in women with these autoimmune diseases, and this haploinsufficiency for X-linked genes may be a critical factor in the prevalence of autoimmune diseases in women.

Hepatitis C infection itself has been associated with thyroid autoimmunity and hypothyroidism. Among the possible mechanisms, molecular mimicry between viruses and autoantigens has been proposed, while the release of pro-inflammatory mediators caused by viral infection can lead to activation of autoreactive T cells. In addition, several other putative trigger viruses have been implicated in HT, such as parvovirus, rubella, herpes simplex virus, Epstein-Barr virus, and human T-lymphotropic virus type 1.

Environmental triggers for developing Hashimoto's Thyroiditis are several factors: Iodine intake, excessive iodine intake is a well-known environmental factor that induces thyroid autoimmunity. In addition, a fourfold increase in the prevalence of antibodies has been demonstrated after exposure to increased iodine intake due to better iodine prevention in previously iodine deficient areas. Additionally, certain drugs have been reported to induce or exacerbate thyroid autoimmunity in susceptible individuals. Interferon  $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) is widely used for the treatment of chronic hepatitis and is often associated with thyroid autoimmunity, as TAb has been observed in almost 40% of patients and clinical manifestations of the disease. disease has been observed

in 5-10% of patients. receiving IFN- $\alpha$ . In patients with known autoimmune thyroid disease, lithium may increase the risk of hypothyroidism. According to some studies, lithium treatment also increases TAb titers and the prevalence of thyroid autoimmunity.

**Conclusions.** It is now clear that immunoregulatory genes such as HLA, CTLA-4 and PTPN22 play an important role in the etiology of HT, MG and many other autoimmune diseases. The only thyroid-specific gene that currently shows binding to HT is the Tg gene, which is also a GD-sensitive gene. The VDR gene is another HT susceptibility gene shared by other organ-specific autoimmune diseases, such as type I diabetes or Addison's disease. Moreover, recent studies on cytokine genes such as IFN- $\gamma$ , IL-4 or TGF- $\beta$  suggest an association with the development and severity of HT, likely affecting the balance between Th1 and Th2 mechanisms. Based on current knowledge, complex interactions between genetic and non-genetic factors are likely to result in enhanced thyroid antigen presentation and impaired immune tolerance, leading to Th1 autoimmunity, thyroid destruction and clinical disease. HT is one of the most common autoimmune diseases caused in genetically susceptible individuals by a variety of causative agents, including iodine intake, and other environmental factors. Several susceptibility genes may be involved in the development of the disease, some of which are also common in other autoimmune diseases, while others are specific to thyroid autoimmunity.



## MOLECULAR AND BIOCHEMICAL MECHANISMS OF CELLULAR SENESCENCE IN THE SCOPE OF OXIDATIVE STRESS AND ANTIOXIDANTS

<sup>1</sup>Marika Sulashvili, <sup>2</sup>Luiza Gabunia, <sup>3</sup>Margarita Beglaryan,  
<sup>4</sup>Tamar Okropiridze, <sup>5</sup>Nino Abuladze, <sup>6</sup>Nodar Sulashvili

<sup>1</sup>MD, Doctor of Family Medicine, Tbilisi State Medical University, Lecturer at  
Department of Molecular and Medical Genetics, Tbilisi, Georgia

<sup>2</sup>MD, PhD, Doctor of Medical Sciences, Professor-Director of the Scientific Research-  
Skills Center at Tbilisi State Medical University, Professor of the Department of  
Medical Pharmacology at Tbilisi State Medical University, Tbilisi, Georgia

<sup>3</sup>MD, PhD, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor of Yerevan State Medical  
University, Head of the Department of Pharmaceutical Management, Yerevan, Armenia

<sup>4</sup>MD, PhD, Doctor of Medical Sciences, Professor of the University “Geomed”,  
Head of The Department of Dentistry, Tbilisi, Georgia

<sup>5</sup>MD, PhD, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor of Akaki Tsereteli State  
University, Faculty of Medicine, Head of the PhD Pharmacy Program,  
Department of Pharmacy, Kutaisi, Georgia

<sup>6</sup>MD, PhD, Doctor of Theoretical Medicine in Pharmaceutical and Pharmacological  
Sciences, Associate Professor of Tbilisi Open University, International School of  
Medicine, Division of Biochemistry and Pharmacology, Tbilisi, Georgia

*n.sulashvili@ug.edu.ge*

**Introduction.** Aging is defined as a constant, time-dependent changes in functionality and reproducibility that affects all higher organisms. Biologically, it is assumed that it is a time-dependent cellular (as well as systemic) loss of function, which is associated with an increased probability of morbidity and mortality. In recent years of scientific research, various theories have emerged trying to explain the aging process. So far, there is no one-size-fits-all theory that fully explains all aspects of aging. The damage accumulation theory is one of the most widely accepted theories because of the vast amount of evidence that has been uncovered over the years. It is believed that the accumulation of damage is caused, among other things, by oxidative stress. This condition leads to an excessive attack of oxidants on biomolecules, which over time leads to the accumulation of damage and promotes the functional regression of cells, tissues and organisms. If oxidative stress persists, cell aging is a likely consequence and an important sign of aging. Therefore, it is very important to understand how senescent cells work and how they contribute to the aging process. This review examines features of cellular aging related to the protein pool, how morphological and molecular features, such as oxidative stress, promote protein changes, how aging cells deal with it through proteostatic mechanisms, including antioxidant enzymes and proteolytic systems. We

will also highlight the nutritional status of senescent cells and senescent organisms. Examining micronutrients and micronutrients and their importance in developing strategies that can improve life and health and delay cancer. Aging is a complex phenomenon, the effects of which are becoming increasingly important due to increasing life expectancy and because aging itself is the basis for the development of age-related diseases such as Cancer, Neurodegenerative diseases and Type 2 Diabetes.

**Aim** of the study was to study and analyzed the features of molecular and biochemical mechanisms of cellular senescence in the scope of oxidative stress and antioxidants.

**Materials and Methods.** The main question of this article was to study and analyze the peculiarities of the features of molecular and biochemical mechanisms of cellular senescence in the scope of oxidative stress and antioxidants. We mainly researched and analyzed PubMed, Web of Sciences, Clinical Key, Tomson Router, and Google Scholar. Each article was then discussed and a summary of all the information gathered during the process was provided to facilitate public understanding. Over the hundred articles were scrutinized to get these results. We collected all published data to fully examine the effects in a systematic review to define the study the features of molecular and biochemical mechanisms of cellular senescence in the scope of oxidative stress and antioxidants.

**Results and Discussion.** We briefly describe the mechanisms of oxidative stress and antioxidant defense, and also describe how the main proteolytic mechanisms associated with protein metabolism are affected during aging. In addition, we focus on cellular aging and provide information on nutritional issues such as micronutrients and micronutrient status, as well as their role in promoting and preventing aging and how they affect proteostasis. We conclude this overview with some thoughts on new ideas and therapies that can help increase life expectancy and health in the future. The aim of this review is not to describe in detail every protein, process or effect, but to provide a comprehensive overview of various topics related to the field of oxidative stress, proteostasis and aging.

It is also taken into account that due to age-related DNA damage, not all proteins can be replaced as a result. Thus, aging is characterized by the accumulation of cellular debris, which in turn leads to increased susceptibility to various diseases. These diseases have their roots in the aging process itself, as aging is known to be the highest risk factor for their development. It is therefore important to understand the mechanisms of aging. The aging process encompasses various interrelated signs at the cellular, molecular and organic levels. One of the main factors is the development of cellular aging. A possible association between aging was first described by Leonard Hayflick and Paul Moorehead in 1961 after observing a limited proliferative capacity

in primary human fibroblasts in culture. This is known as the Hayflick limit and is due to the inability of telomeres to maintain their length due to the process of replication and the decrease in the stress defense system as we aged.

As a result, cells lose their ability to proliferate and enter a state of irreversible cell cycle arrest known as replicative senescence. In addition to shortened telomeres, there are various other triggers, including non-telomeric and non-genotoxic stress generated by various physicochemical signals such as DNA replication stress, replication errors or activated oncogenes such as rat sarcoma (Ras) and fast accelerating fibrosarcoma (Raf) Proteins. They all lead to senescence or, if they are triggered by an excess of stressors, are also summarized as premature or damage-induced cellular senescence. These triggers stimulate a variety of signaling pathways, including DNA damage response (DDR), transforming growth factor- $\beta$  (TGF $\beta$ ), alternative reading frames (ARF), frameshift mutations or mitogen-activated protein kinase 3 (MAP2K3), leading to an upregulation of the cell cycle inhibitor p53, downstream target p21 and the tumor suppressor protein p16INK4aINK4a, which represents the cascade from presentence to acquired senescence.

When senescence is established, the cells undergo extensive changes and develop specific properties that serve as markers for senescence. However, no marker identified so far is completely specific for cellular senescence, but the evaluation of a number of these markers can help to determine the state of senescence. Phenotypically, senescent cells increase in size and protein content, they develop enlarged nuclei and lysosomes that have  $\beta$ -galactosidase activity in connection with high senescence (SA- $\beta$ -Gal). This marker is one of the most commonly used to identify senescence in cells and tissues. In addition, proliferation markers such as Ki-67 and 5-bromodeoxyuridine (BrdU) are other useful tools for detecting cell aging due to stable growth arrest. In addition, the main regulators of the senescence program, the proteins p53 / p21 and p16INK4aINK4a, are positively regulated and quantifiable components for characterizing the state of senescence and are therefore increasingly used as reliable markers of senescence. Depending on the expression of p16INK4aINK4a, heterochromatic foci (SAHF) associated with senescence are generated when oncogene-induced senescence is established. Another important feature of senescence is the formation of the secretory phenotype (SASP) associated with senescence. SASP is characterized by an increased expression and secretion of proinflammatory cytokines and chemokines (e.g. matrix metalloproteinases, serine proteases), fibronectin and reactive oxygen / nitrogen species (ROS/RNS), which leads to the activation of the immune response and to its elimination. Due to the intercellular communication of senescent cells, factors of the secretory phenotype can also induce the development of senescence in normal paracrine neighboring cells.



However, that recent information on the specific redox effects of oxidants supports the idea that balanced ROSs play an important role in enhancing or suppressing signaling cascades. Cellular fates such as proliferation or differentiation. He recently revised and modified his own definition: "Disruption of the oxidation-antioxidant balance in favor of the former, which leads to a violation of redox signaling." If an oxidative state is achieved and persists, senescence can occur, which is why ROS has been described as an important mediator in the progression of cellular senescence. In fact, upon the experimental addition of exogenous hydrogen peroxide ( $H_2O_2$ ), the main intracellular ROS, a strong senescence phenotype was found in various cell types, suggesting that  $H_2O_2$  could act as a potent inducer of senescence. Although aging can be achieved by exogenous addition of  $H_2O_2$ , endogenously produced ROSs such as superoxide ( $O_2\bullet$ ) and highly reactive hydroxyl radicals ( $\bullet OH$ ) can also contribute to the properties of normal aging, irreversible growth arrest, to be maintained. At the pathological level, ROS are involved in the induction of aging-type phenotypes, which are also found in aging induced by oncogenes and aging induced by p16INK4a/INK4A.

Among other things, ROS are mainly produced by mitochondria during normal metabolism. Thus, mitochondria are considered the most important source of cellular ROS. Dysfunctional mitochondria carry electrons and generate  $O_2\bullet$  as byproducts, especially in complex I (NADH dehydrogenase) and complex III (cytochrome bc1 complex). High levels of ROS produced by dysfunctional mitochondria have been suggested as the main cause of aging due to the accumulation of defects in biomolecules. A detailed description of the properties and various sources of free radicals is outside the scope of this review, but can be found elsewhere.

The phenomenon of oxidative stress is associated with aging. In fact, this is supported by two lines of research. One aims to analyze the increased levels of oxidative stress products in senescent cells, tissues, or old organisms. The data from several reports that showed that levels of carbonyl proteins, a marker of severe and chronic oxidative stress, were significantly elevated in the last third of life when they analyzed various samples, such as a human skin tissue culture the fibroblasts, human lens, human brain dissection, rat liver and whole flies. Another line of research is based on testing cells with oxidants to create oxidative stress. In a model called stress-induced premature aging, cells are exposed to subtoxic concentrations of an oxidant such as  $H_2O_2$ . or generators of oxidants such as peroxide, UV, iron, or copper. Thus, a chronic stress response is induced that culminates in an aging-like phenotype, showing common aging features such as overexpression of p21 and p16INK4a, increased SA- $\beta$ -Gal activity, and increased cell volume and rounding. In addition, exposure of cells to hyperoxia, which is known to induce chronic oxidative stress, results in a gene expression pattern similar to that of old fibroblasts. There is another way to reproduce the characteristics of the

unique aging of cells, for example, how the accumulation of proteins when cells are exposed to artificial lipofuscin changes in proteins during aging.

To prevent oxidative stress, the body and cells are endowed with an antioxidant defense network. This network contains both endogenous and exogenous defense molecules. Endogenous defense consists of enzymatic antioxidants such as thiol peroxidase, superoxide dismutase, catalase, and non-enzymatic antioxidants such as glutathione. The exogenous antioxidant system includes micronutrients such as lipids and water-soluble vitamins, as well as trace elements zinc and selenium, which are involved in enzyme activity as co-factors. The two systems work hand in hand and depend on each other to be effective.

The detrimental effects of imbalanced ROS levels on proteins during oxidative stress is a major research topic in the scientific community. But why should proteins be considered so important among various sensitive biomolecules such as lipids and DNA? Almost all cellular processes require proteins. Thus, the study of how oxidative stress can reversibly or irreversibly modulate proteins has become an attractive and important area of research. How Does Oxidative Stress Affect Protein Function? It should be noted that depending on several factors, such as the type of ROS, its concentration and its half-life, as well as the amino acid involved, different results may be obtained.

As mentioned earlier, ROSs play an essential role in redox signaling, and this may depend on reversible redox switching via oxidation / reduction cycles of amino acids.

Unlike the reversible oxidation of methionine and cysteine, as discussed above, there is no enzymatic or non-enzymatic way to reverse types of protein oxidation, such as protein carbonylation. In fact, because of its irreversibility, it has been used as a marker for severe chronic oxidative damage, such as those found in many disorders that impair cell function and survival, and under experimental conditions in cells exposed to oxidants such as H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Therefore, it is not surprising that a positive correlation was found between carbonyl proteins and oxidative stress, age and disease severity. Protein carbonyls can be formed by a direct oxidative attack mediated by metal catalyzed oxidation (Fenton reaction) to proline, threonine, lysine and arginine. The most common products of this protein reaction are glutamic semialdehyde for proline and amino adipic semialdehyde for lysine. Increased carbonylation leads to unfolding of proteins with subsequent exposure of hydrophobic residues and decreased solubility, which leads to an increased risk of aggregation. Side reactions can also occur with the formation of carbonyls on proteins. For example, protein carbonylation can result from modified aldehydes (derived from lipid peroxidation) such as 4-hydroxynonenal (4-HNE). It is believed to play an important role in metabolic diseases that exhibit increased levels of oxidative stress. Evaluation of the content of carbonyl groups in proteins in some cells, tissues and organisms has shown that in the last third of life, these oxidatively modified

proteins increase sharply. In fact, adult muscle stem cells accumulate carbonylated proteins in several important cellular pathways such as carbohydrate metabolism, protein maintenance, cell motility, and protein homeostasis. In addition, enzyme carbonylation has been shown to affect intermediate metabolism in several tissues. There is ample evidence to support the accumulation of oxidized proteins in senescent cells and senescent tissues. The risk of their accumulation lies in the formation of insoluble protein aggregates. Therefore, carbonylated proteins and other irreversibly modified proteins must be degraded to prevent their formation of aggregates.

Protein aggregates result from the accumulation of abnormal or oxidized proteins. Their accumulation may be the result of an excess of the rate of formation over the rate of decomposition, for example by inhibiting one of the main mechanisms of proteolytic metabolism - the proteasome system. Over the years, the proteasome has been clearly shown to be efficient in the exchange of oxidized / abnormal / misfolded proteins. However, it can happen that the formation of damaged proteins suppresses their degradation and promotes their accumulation. Indeed, we have shown that under oxidative stress, part of the carbonylated actin is destroyed by the proteasome, but depending on the intensity or the duration of the stimulus, the carbonylated actin can form protein aggregates which inhibit the proteasome. Oxidative changes in proteins, such as carbonyl proteins, dramatically increase the hydrophobicity of the protein surface. Carbonylated proteins are more likely to open and expose their hydrophobic core, which is usually hidden in the folded native protein. At this stage, oxidized proteins can interact with each other, contributing to an increase in insoluble protein aggregates. The formation of a Schiff's base by the reaction of the carbonyl group of one carbonyl protein with an amino group of another protein can further facilitate the formation of aggregates. This demonstrates the attractive feature of increasing aggregates without any additional oxidation involved. Taken together, these events promote the aggregation of carbonylated proteins.

In addition, the idea that protein aggregates are functionally inert is long gone. Recent studies have shown that protein aggregates have the ability to alter the dynamics of gene expression, leading to regulation at the transcriptional level. Interestingly, protein aggregates have been described as being actively involved in the aging process in different species, highlighting their role as a sign of aging. This has been shown in *C. elegans* yeast bacteria and mammalian cells.

The presence of lipofuscin has been found in a variety of tissues, including the heart, liver, kidneys, and skin. In fact, various tissues including heart, liver, cerebellum, skeletal muscle and testes showed higher lipofuscin levels in old rats compared to young rats, lipofuscin can also be seen in old fibroblast models and SIPS compared to

young cells. This fact is more pronounced in post-mitotic tissues such as neurons or muscle cells, since they can no longer divide and neutralize accumulated damage.

Proteostasis is a balanced and functioning cellular proteome (complex of proteins), which means that the protein requirements of the cell are optimized for every situation, be it exercise or improved protein synthesis / renewal cycles. With age, the risk of protein damage due to oxidation or improper folding increases, requiring either folding or degradation. Proteostasis is supported by a number of cellular mechanisms such as proteasome degradation, autophagy clearance, and molecular chaperones. However, aging correlates with a marked loss of proteostasis, as evidenced by several age-related diseases with the accumulation of dysfunctional proteins in large insoluble aggregates. This suggests that the mechanisms reduce their efficiency and allow the formation of aggregates of toxic proteins. Consequently, loss of proteostasis is a likely and powerful factor in aging.

The proteasome system consists of different parts with different functions. The central part is the proteasome of the 20S nucleus, a large cylindrical protease that contains a total of six different proteolytic centers with different specificities. Certain regulatory proteins can bind to the 20S nucleus and modify its activity or substrate specificity. Since 20S is unable to break down naturally folded proteins, its primary substrates are already dysfunctional unfolded proteins. These proteins are recognized as substrates by damaged hydrophobic structures normally hidden in soluble globular proteins. The 20S mediated proteolysis of the unfolded substrate does not consume ATP. In order to allow the degradation of the naturally folded substrates, the proteasome can bind to the 19S regulator and thus form the so-called 26S proteasome, which allows degradation dependent on ATP and consuming the substrate. In this case, ATP is not necessary for proteolysis; on the contrary, it transmits the energy necessary to unfold the base. In order to label proteins functional for degradation of the 26S proteasome, the substrate must be labeled with a short chain ubiquitin (Ub) molecule. This is done in a very targeted manner using the so-called ubiquitin system, a very complex mechanism that recognizes substrates and marks them for terminal proteolysis.

Another important form of the 20S proteasome is the immunoproteasome (i20S), which can be induced by tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ), interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ), lipopolysaccharides or other forms of stress. On the one hand, it plays an important role in the production of short oligopeptides, which can be represented by the Major Histocompatibility Complex-I (MHC-I) at the cell surface during the immune response. On the other hand, i20S shows higher proteolytic activity against oxidized proteins compared to 20S. In inflammatory processes, always accompanied by oxidative stress and, therefore, increased oxidation of proteins, the immune proteasome and its co-expressed regulator 11S significantly contribute to the maintenance of functional proteostasis.

To avoid the accumulation of oxidatively damaged proteins in phases of moderate oxidative stress, so-called “heat shock proteins” (Hsp) are induced, which are able to prevent the accumulation of damaged proteins. One of these proteins is Hsp70, which is able to maintain the solubility of damaged proteins and at the same time interact with the 20S proteasome. It is believed that recognition of the substrate is similar to proteasome: exposed hydrophobic protein sequences. The interaction of Hsp70 with oxidatively damaged substrate proteins and the 20S proteasome was demonstrated, which indicates a role for Hsp70 in proteasome degradation after mild oxidative stress. In addition, Hsp70 is involved in the correct folding of proteins during de novo synthesis. After binding to Hsp70, the (partially) unfolded substrate can fold back into its native conformation and is released or remains bound at 20S, held in a soluble state, and cannot aggregate with other unfolded proteins. Interestingly, in the stages of stress relief, the regulatory cap of the 19S nuclear 20S proteasome is mediated by the binding of Hsp70 to 19S, which leads to a decrease in the proteolytic capacity of 26S, while the pool of free 20S increases, which leads to increased cleavage due to unfolded proteins.

Another heat shock protein involved in the oxidative stress response is Hsp90. One of its functions is to protect 20S from inactivation by oxidative damage, other functions are to support the final stages of correct folding of proteins, especially signaling proteins that are involved in cell development and division: substrates include steroid hormone receptors, kinases and oncogenes. Key proteins such as p53, a group of proteins Hsp90. In addition, Hsp90 also supports proteasome degradation of substrates.

Therefore, molecular chaperones play a vital role in proteostasis and lengthening of life, but they are known to decrease with age. Interestingly, the number of i20S increases with age. A 3-6-fold increase in number and significant changes in the ratio of 20S to i20S in rat liver were found in mice; Similar changes were found in the astrocytes, neurons, and endothelial cells of the hippocampus of an older person (average 70 years old) compared to a younger control group (average 42 years old). Additionally, with aging, i20S accumulates in tissues that normally only contain the constitutive form of 20S - post-mitotic aging tissues such as muscles and nerves are particularly affected. Whether this leads to a change in the preference for nuclear proteasome cleavage or to a change in activity is still debated. In addition, a general age-related decrease in proteasome activity has been observed in various tissues: spinal cord, liver, adipose tissue, heart, brain (cortex and hippocampus), while in other areas such as brainstem or cerebellum, proteasome activity is not rejected. During the aging process, the 20S and 26S proteasomes have been affected, and in unusually long-lived species such as the naked mole rat, proteasome activity (both 20S and 26S) is significantly higher, the amount of 19S regulator increases, and more immune proteasomes were found to be of comparable size but have a much shorter lifespan compared to mice.

Although the activity of the proteasome is reduced, the reasons are still debated. According to some authors, the number of proteasomes found in senescent cells decreases and the specific activity of the proteasome also decreases - the reasons given are changes in its composition and / or structure, partly mediated by oxidative damage; in addition, an increase in oxidative damaged and polyubiquitinated substrate proteins was found.

An age-related decrease in proteasome activity was observed in several different tissues, such as the rat liver - in peptidylglutamyl hydrolase and in the brain: a decrease in chymotrypsin-like activity in the cerebral cortex, hippocampus and spinal cord in 12-month-old animals, while no changes were found in the trunk brain or cerebellum, while an increase in protein oxidation was accompanied by a decrease in proteasome activity in these areas. In rat muscles, increased regulation of the immune proteasome and increased oxidation of proteasome subunit oxidation were found. The induction of 19S proteasome activity and proteolysis of polyubiquitinated substrates were also reduced. In the hindlimbs of 30-month-old Sprague-Dawley rats, the levels of the beta1 and beta5 subunits and the 19S regulatory subunits Rpt5 and Rpt6 were tripled, but proteasome activity was not measured in this study, suggesting that the response to increased amounts of protein is damaged by oxidation. In contrast, other studies with F344 rats also showed a significant decrease in proteasomal activity (-30% for chymotrypsin-like activity) for 20S and 26S, but not a decrease in the amount of proteasome compared to young rats. In contrast, both a loss of proteasome number and a loss of proteolytic capacity were found in the hearts of aging rats.

Vitamin E ( $\alpha$ -tocopherol) has antioxidant and anti-inflammatory properties and modulates signaling pathways involved in neurodegeneration and therefore has a neuroprotective effect and is crucial for normal neurological function.  $\alpha$ -Tocotrienol has been shown to attenuate glutamate-induced activation of arachidonic acid phospholipase A2 release in mouse hippocampal nerve cells. In humans, low levels of tocopherols and tocotrienols are associated with Alzheimer Disease (AD) and mild cognitive impairment (MCI). Plasma vitamin E concentrations were significantly different in patients with AD, MCI and the control group, with higher tocopherols, tocotrienols and total vitamin E being associated with a decrease in the prevalence of AD, and the Vitamin E isoforms in patients with MCI or lower AD were healthy things. The decline in cognitive function over 18 months was less pronounced in older people who consumed more vitamin E.

Vitamin A (retinol) and its biologically active form, retinoic acid (RA), are essential for brain development and cognitive functions such as memory by modulating synaptic plasticity and enhancing neurogenesis. Treatment with vitamin A reduced the number of senescent cells, p21 expression, and inflammatory signals, and also resulted in prolonged lifespan in senescent mice. Young rats showed better memory than old

rats, and adding retinol to old rats improved memory; In addition, a positive correlation between serum retinol and spatial memory was found in young and old rats. In an aging rat model, plasma retinol levels were significantly reduced in older animals compared to young and medium-sized animals. In humans, some studies have shown significant decreases in plasma vitamins A and E with age, but in contrast, healthy centenarians had significantly higher amounts of vitamins A and E than younger people, suggesting a possible role of these vitamins in the population. A meta-analysis showed significantly lower levels of vitamin A and vitamin E in patients with AD compared to healthy controls. In a case-control study, plasma vitamin E and  $\beta$ -carotene levels in patients with AD and multi-infarction dementia and plasma vitamin A concentration in AD patients were significantly lower than in healthy patients.

Vitamin D, which can be endogenously synthesized from UV-B radiation, fulfills its function through its biologically active form 1,25 (OH)<sub>2</sub>, vitamin D<sub>3</sub>. It acts as a steroid hormone, in the regulation of the immune system, apparently involved in the regulation of the cell cycle, in the defense against free radicals in the central nervous system and can therefore play a role in aging and aging. Vitamin D receptor knockout mice show signs of premature aging. Deficiency of vitamin D is linked with infertility, muscle wasting, decreased immune function and osteoporosis and a shorter lifespan. Vitamin D deficiency, which is particularly common in older adults who are treated at home or in hospital, has been linked to age-related conditions such as neurodegenerative disease and cardiovascular disease.

Water-soluble vitamins are also linked to cognitive function. Vitamin B<sub>1</sub> (thiamine) plays an important role as a cofactor in several biochemical metabolic pathways and occurs in particularly high concentrations in the heart, liver, kidneys, brain and skeletal muscles. Thiamine deficiency is observed in the elderly, and abnormal thiamine-dependent processes occur in AD. Vitamin B<sub>2</sub> (riboflavin) is a cofactor in metabolic redox reactions, amino acid and fat metabolism. In addition, thanks to its participation in the glutathione redox cycle (as part of glutathione reductase), it acts as an antioxidant, prevents lipid peroxidation and acts on antioxidant enzymes. In animal studies, riboflavin deficiency increased lipid peroxidation and administration of riboflavin reduced MDA and protein carbonyls. In humans, the plasma consumption of riboflavin and MDA was negatively correlated. Pyridoxine (vitamin B<sub>6</sub>) helps to lower the homocysteine level and thus protects against cardiovascular diseases. Homocysteine is a non-proteinogenic amino acid that occurs under normal physiological conditions. It is an important intermediate in protein synthesis as it accepts a methyl group from methyl tetrahydrofolate (via methionine synthase, which contains cobalamin) to form methionine. Elevated blood homocysteine levels are a major risk factor for atherosclerosis and cardiovascular

disease, as some human studies have shown a clear association between serum homocysteine and carotid, coronary, and peripheral vascular disease, but the underlying mechanism remains open.

In addition, pyridoxine has been shown to act as an antioxidant in isolated rat hepatocytes, inhibiting iron-induced O<sub>2</sub> production and thereby preventing lipid peroxidation, protein oxidation and DNA damage. Rats fed pyridoxine deficiency for one year developed abnormal gait patterns, but when these rats were given pyridoxine, they partially recovered.

Tetrahydrofolate (THF), the biologically active form of folate, is involved in the synthesis of purines and pyrimidines, particularly 1-carbon transfer reactions, and helps lower the elevated homocysteine levels that come with a decrease in folate and vitamin B<sub>2</sub>. It is linked to an increased risk of coronary artery disease. In old rats, memory and oxidative stress as measured by SOD and catalase activity, glutathione concentration and MDA were significantly improved in animals injected with folic acid. In another study, folate deficiency in mice was linked to hearing loss and significant increases in homocysteine levels. Vitamin B<sub>12</sub> (cobalamin) acts as a cofactor for both methylmalonyl-CoA mutase and methionine synthase, which is involved in homocysteine remethylation and the folate cycle. Subsequently, a vitamin B<sub>12</sub> deficiency leads to an increase in homocysteine and an altered folate metabolism. In a post-mortem study of the frontal cortex of the human brain, patients with autism and schizophrenia showed a decrease in vitamin B<sub>12</sub> levels and a decrease with age.

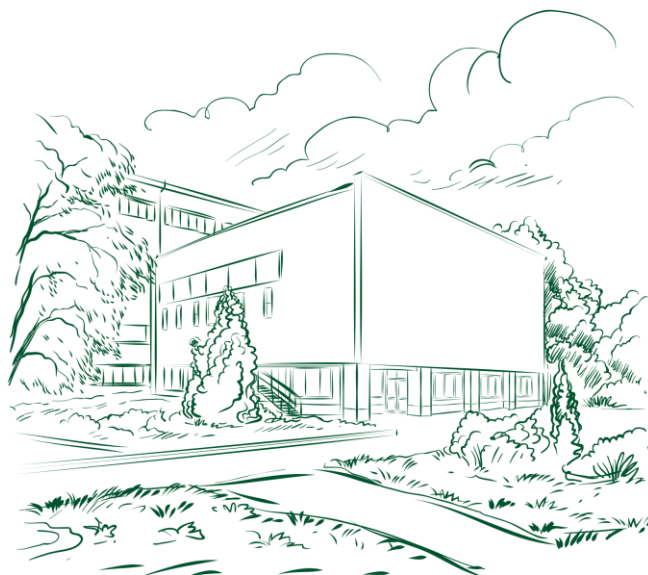
Vitamin C (ascorbic acid) and dehydroascorbic acid form a redox system that works as an antioxidant and recycles vitamin E and tetrahydrobiopterin. It is necessary for the biosynthesis of carnitine and for the synthesis of neurotransmitters. In the central nervous system, intracellular ascorbate acts as an antioxidant and is necessary for peptide amidation, myelin formation, and protection against glutamate toxicity. More amyloid- $\beta$  plaque deposition was observed in mice with moderate intracellular vitamin C deficiency. Therefore, it has been suggested that populations at increased risk for epilepsy and seizures should avoid vitamin C deficiency. Elderly people are known to consume small amounts of vitamin C, which also decreases with age, and those who consume the least appear to have the highest death rate from stroke. raised.

Since micronutrients play a key role in cell homeostasis, overall physiological maintenance, and protection against oxidative stress, they can help prevent or mitigate harmful age-related changes. Some micronutrients, but not all, have antioxidant properties which are responsible for their beneficial effects. Antioxidants appear to affect brain function by reducing ROS-induced damage and stabilizing membranes, are positively related to improved cognitive function in healthy older people, and decrease in patients with MCI and AD. Epidemiological studies suggest that people with a high intake of fruits and



vegetables and therefore a high intake of antioxidants have a lower risk of cardiovascular disease, AD, and cognitive impairment. Therefore, it is highly recommended that you follow a varied diet rich in foods rich in antioxidant nutrients throughout your life.

**Conclusions.** So accumulation of damage is caused, among other things, by oxidative stress. This condition leads to an excessive attack of oxidants on biomolecules, which over time leads to the accumulation of damage and promotes the functional regression of cells, tissues and organisms. If oxidative stress persists, cell aging is a likely consequence and an important sign of aging. Preventing age-related diseases with dietary antioxidants seems plausible because one way to prolong life is to live a healthy lifestyle that includes physical activity and healthy eating. It seems that a healthy, micronutrient-rich diet is a simple, safe, inexpensive and effective way to reduce the risk of various age-related diseases. The state of cellular micronutrients depends only on diet or supplementation; in cell culture, the state depends on the environment. Research on the effects of different concentrations of micronutrients and their role in aging cells in young people is rare. For this reason, in this part of the review, we focus on the role of micronutrients in aging, cognition, and cardiovascular disease (CVD) in animal and human studies.



## THE PECULIARITIES OF PCSK9 INHIBITORS IN THE TREATMENT OF HYPERCHOLESTEROLEMIA

<sup>1</sup>Marika Sulashvili, <sup>2</sup>Luiza Gabunia, <sup>3</sup>Margarita Beglaryan,

<sup>4</sup>Nino Abuladze, <sup>5</sup>Tamar Okropiridze, <sup>6</sup>Nodar Sulashvili

<sup>1</sup>MD, Doctor of Family Medicine, Tbilisi State Medical University, Lecturer of  
Department of Molecular and Medical Genetics, Tbilisi, Georgia

<sup>2</sup>MD, PhD, Doctor of Medical Sciences, Professor-Director of the Scientific Research-  
Skills Center at Tbilisi State Medical University, Professor of the Department of  
Medical Pharmacology at Tbilisi State Medical University, Tbilisi, Georgia

<sup>3</sup>MD, PhD, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor of Yerevan State Medical  
University, Head of the Department of Pharmaceutical Management, Yerevan Armenia

<sup>4</sup>MD, PhD, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor of Akaki Tsereteli State  
University, Faculty of Medicine, Head of the PhD Pharmacy Program,  
Department of Pharmacy, Kutaisi, Georgia

<sup>5</sup>MD, PhD, Doctor of Medical Sciences, Professor of the University “Geomed”,  
Head of The Department of Dentistry, Tbilisi, Georgia

<sup>6</sup>MD, PhD, Doctor of Theoretical Medicine in Pharmaceutical and Pharmacological  
Sciences, Associate Professor of Tbilisi Open University, International School of  
Medicine, Division of Biochemistry and Pharmacology, Tbilisi, Georgia

*n.sulashvili@ug.edu.ge*

**Introduction.** Primary hypercholesterolemia (PH) is a metabolic disorder characterized by elevated serum levels of low-density lipoprotein (LDL) cholesterol. This lipid disorder is genetically heterogeneous and includes both presumed prevalence of autosomal dominant familial monogenic hypercholesterolemia (FH) and more frequent nonfamilial polygenic hypercholesterolemia. Numerous epidemiological studies have shown a correlation between serum LDL cholesterol levels and cardiovascular disease (CVD). Because of lifelong exposure to high cholesterol, people with LH are at a higher risk of developing heart disease even at a relatively young age. Inhibitors of proprotein convertase subtilisin kexin type 9 (PCSK9) represent a new group of lipid-lowering drugs that are especially recommended for patients with high-risk hypercholesterolemia, including patients with primary hypercholesterolemia (PH) who have been exposed to high and low density lipoproteins. (LDL) Cholesterol levels in vivo increase the risk of atherosclerosis at a young age. The onset and progression of arteriosclerosis is strongly influenced by platelet activation. Oxidized LDL affects platelet activation by interacting with their surface receptors and altering the composition of their cell membranes. This leads to platelet aggregation, activation of endothelial cells, development of inflammation and oxidative stress, and accelerated accumulation of lipids in atherosclerotic plaques. PCSK9 inhibitors reduce platelet

activation by dramatically lowering LDL levels as well as decreasing platelet activation by LDL receptors by PCSK9. They also work in synergy with other lipid-lowering and antithrombotic drugs, including statins, ezetimibe, acetylsalicylic acid, clopidogrel, and ticagrelor, which potentiate their antiplatelet and anti-LDL effects. In this review, we summarize the current knowledge about platelet hyperreactivity in PH, the effect of PCSK9 inhibitors on platelets, and their synergy with other drugs used to treat PH. Until the early 2000s, long-term lipoprotein apheresis was the only treatment that improved outcomes in patients with severe FH. PCSK9 was found in several families and showed the clinical FH phenotype, but no pathogenic DNA variants in the LDLR or ApoB genes. At the time, only these two genes were known to cause FH, so a new responsible gene was proposed. Other genetic studies have identified an area on chromosome 1 that has been associated with this phenotype.

**Aim** of the research was to study and analyze the peculiarities of PCSK9 inhibitors in the treatment of hypercholesterolemia.

**Materials and Methods.** The main question of this article was to study and analyze the peculiarities of PCSK9 inhibitors in the treatment of hypercholesterolemia. We mainly researched and analyzed PubMed, Web of Sciences, Clinical Key, Tomson Router, and Google Scholar. Each article was then discussed and a summary of all the information gathered during the process was provided to facilitate public understanding. Over the hundred articles were scrutinized to get these results. We collected all published data to fully examine the effects in a systematic review to define the study the peculiarities of PCSK9 inhibitors in the treatment of hypercholesterolemia.

**Results and Discussion.** Three major genes have been identified as autosomal dominant causative factors of FH: LDL receptor (LDLR), apolipoprotein B (ApoB), and proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 (PCSK9). There are other rare forms of SG. These include mutations in the apolipoprotein E (ApoE) gene and the LDL-C1 adapter protein (LDLRAP1). Nonfamilial polygenic hypercholesterolemia involves single nucleotide polymorphisms (SNPs) in several genes that include both common genes (LDLR, PCSK9) and less common genes such as the seven-pass EGF G-type receptor 2 LAG gene (CELSR2). ABCG8 and CELSR2 both encode proteins associated with transmembrane transport and cell receptor-ligand interactions.

PH is associated with increased platelet reactivity. Activated platelets play a key role in atherosclerotic processes, and the interaction between platelets and oxidized LDL (oxLDL) influences the formation of atherosclerotic plaques in several ways, which will be discussed in detail later.

Until the early 2000s, long-term lipoprotein apheresis was the only treatment that improved outcomes in patients with severe FH. PCSK9 was found in several

families and showed the clinical FH phenotype, but no pathogenic DNA variants in the LDLR or ApoB genes. At the time, only these two genes were known to cause FH, so a new responsible gene was proposed. Other genetic studies have identified an area on chromosome 1 that has been associated with this phenotype. Finally, in 2003, scientists discovered that mutations in the PCSK9 gene could cause heart failure in these patients. Since then, PCSK9 has become the benchmark for several treatments that significantly reduce the risk of cardiovascular events. Recent results indicate that PCSK9 inhibitors can lower LDL-C levels as well as decrease platelet activity. Other pleiotropic effects of PCSK9 inhibitors, such as anti-atherosclerotic effects, stabilization of atherosclerotic plaques, antitumor effects, and influence on the course of bacterial infections. In this review, we focus on the current evidence of platelet hyperreactivity in PH and the effect of PCSK9 inhibitors on platelets, including the pathophysiology of atherosclerosis in PH, underlying mechanisms of platelet hyperreactivity in PH, and antiatherogenic and antiplatelet effects on PCSK9 inhibitors.

Atherosclerosis is a complex process with several stages. First, LDL particles pass through the endothelium of the arteries and accumulate in the intima or subendothelial layer. This step is determined by the integrity of the endothelium. Areas with turbulent blood flow, such as arterial bifurcations, are more vulnerable to this process. Many genetic factors, oxidative and mechanical stress, elevated serum homocysteine levels, and infections also contribute to this process. Once in the intima, LDL is oxidized, causing the expression of various adhesion and chemotactic particles, such as intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), platelet and endothelial cell adhesion molecules (PECAM-1), selectins and integrins (CD11 / CD18), which leads to the attraction of macrophages to the site. In the artery wall, macrophages begin to internalize bovine LDL through purging receptors, eventually becoming foam cells. This exacerbates ongoing inflammation, causing more cytokines to be produced and released, further promoting the attraction of macrophages.

Expressed mainly in the liver, PCSK9 plays a key regulatory role in lipid metabolism. When LDLR binds to an LDL particle, the entire complex enters the endosomal pathway, eventually causing LDL to degrade and release LDLR to the cell membrane. PCSK9 binds to LDL on the cell surface, causing its internalization and lysosomal degradation. This mechanism prevents the LDLR from being recycled, which typically allows a single LDLR particle to handle about 150 LDL particles.

Previous studies have shown that overexpression of PCSK9 is also regulated by non-genetic mechanisms. Experimental data show that PCSK9 is induced by various inflammatory stimuli such as lipopolysaccharides and zymosan, resulting in a significant increase in LDL-C levels. In addition, ox-LDL also increases the expression of PCSK9 by altering inflammatory cytokines such as interleukin (IL) -1 $\alpha$ , IL-6 and

tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) in macrophages. This leads to the progression of atherosclerosis, in which platelets are involved. Interestingly, siRNA-mediated PCSK9 knockdown suppresses ox-LDL-induced synthesis of proinflammatory chemokines. Due to its function in lipid homeostasis, PCSK9 is a highly desirable target for therapeutic agents. A new class of drugs has recently become available - PCSK9 inhibitors. The three members of this group available to patients in Europe are alirocumab, evolocumab, and inclisiveran.

Alirokumab and evolocumab are monoclonal antibodies (mAbs) that have been designed to bind to PCSK9 and thus alter its function. Clinical data show that PCSK9 mAb administration is associated with a decrease in plasma LDL-C levels in patients with both heterozygous HF and non-family PH. The anti-PCSK9 MAb is administered subcutaneously. No serious side effects have been reported, but there is a potential problem with autoantibodies. Both alirocumab and evolocumab are fully human antibodies and are therefore less likely to cause this reaction. However, several incidents of this type have been reported (without altering the LDL-C lowering effect).

Indications for use of PCSK9 inhibitors include: PH (heterozygous familial and nonfamilial) or mixed dyslipidemia, homozygous HF, and established cardiovascular disease in combination with diet and other lipid-lowering therapies. Although PCSK9 inhibitors and its inclusions have significant potential for lowering cholesterol levels in these patient populations due to their novelty and high cost, they remain inaccessible to most patients.

Inclisiran is a relatively new drug approved for use by the European Medicines Agency in 2020. It is a silent RNA particle (siRNA) that targets the liver's production of PCSK9. Inclisiran selectively inhibits the expression of specific genes and catalytically inhibits translation of the complementary target messenger RNA (mRNA) by blocking PCSK9 synthesis. Data from clinical trials showed a decrease in the level of LDL-C compared with placebo in heterozygotes with FH and a decrease in patients with hypercholesterolemia in general. Unlike monoclonal antibodies, Inclisiran must be administered twice a year, which is more convenient for patients than injections of monoclonal antibodies twice a month.

Indications for use of PCSK9 inhibitors include: PH (heterozygous familial and nonfamilial) or mixed dyslipidemia, homozygous HF, and established cardiovascular disease in combination with diet and other lipid-lowering therapies. Although PCSK9 inhibitors and includeran have significant potential for lowering cholesterol levels in these patient populations due to their novelty and high cost, they remain unaffordable for most patients.

The complex role of PCSK9 suggests that the effect of PCSK9 inhibition is not limited to lowering LDL-C, but also affects other aspects of PCSK9 activity such as

lipid metabolism and platelet function. . In addition, since ox-LDL is a critical factor in increasing platelet hyperreactivity, anti-LDL treatments also affect platelets. So far, it has not been established whether PCSK9 inhibitors have a direct inhibitory effect on platelet function or whether this effect is secondary to the potent lipid lowering potential of PCSK9 inhibitors.

In animal models, administration of 10-dehydroingerdione, which inhibits PCSK9, reduced both PSCK9 levels and platelet activation markers such as soluble CD40 ligand and soluble P-selectin. At the same time, PCSK9 deficiency has been reported to attenuate thrombosis in mice. Two studies in small groups of patients treated with PCSK9 inhibitors as monotherapy showed decreased platelet reactivity, further confirming the antiplatelet effects of PCSK9 inhibitors. No side effects have been reported on the platelet count in patients receiving Inclisiran. Although the preliminary results are encouraging, the evidence is still insufficient to draw definitive conclusions on the mechanisms and extent of action of PCSK9 inhibitors, particularly as monotherapy. For example, the effects of PCSK9 inhibitors on prostacyclin or thromboxane A2 concentration and platelet lifespan are still unknown, indicating that more research is needed to shed light on this topic.

In addition to antiplatelet effects, higher levels of PCSK9 have been shown to accelerate the development of atherosclerotic plaques and increase the size of necrotic plaque nuclei, independent of lipid changes. PCSK9 not only promotes the internalization of ox-LDL, both by interacting with LOX-1 and increasing LDL levels, but also sensitizes cells to ox-LDL, which exacerbates inflammatory processes by Classes. PCSK9 also stimulates dendritic cell maturation, which in turn can induce proliferation of PCSK9 and T cells. Treatment with PCSK9 inhibitors has been shown to: reduce foam cell formation; Suppress the production of pro-inflammatory cytokines, in particular IL-1 $\alpha$ , IL-6 and TNF- $\alpha$ , and the activation of pro-inflammatory pathways such as the TLR4 / NF- $\kappa$ B / COX-2 pathway; and suppress the migration and proliferation of smooth muscle cells. PCSK9 inhibitors also reduce serum levels of cytokines associated with endothelial activation and monocyte / macrophage migration. Human studies have shown that even short-term therapy with PCSK9 inhibitors improves endothelial function, which is proportional to the decrease in LDL cholesterol levels.

Statin therapy is the first line treatment for PH. However, despite the high efficacy of statins, individual response to treatment varies greatly. Even the highest doses may not meet the blood targets for LDL-C, especially in patients with particularly high pre-treatment LDL-C levels. If the goal of treatment is not achieved with statins and ezetimibe, treatment with a PCSK9 inhibitor is recommended. It has been found that the PCSK9 polymorphism can influence the therapeutic effect of statins. It has also been suggested that slightly higher pretreatment serum PCSK9 levels may distinguish

patients who do not respond to dye therapy. In addition, statin treatment was found to cause a significant increase in plasma PCSK9 concentration. It has been suggested that this may be the cause of a non-linear relationship between statin dose and a decrease in LDL-C, when at some point an increase in statin dose has no additional effects on LDL-C levels. Statins reduce platelet activation and inflammation; however, this effect is significantly correlated with lowering LDL cholesterol. In contrast, PCSK9 inhibitors decreased platelet reactivity both directly and through their LDL-lowering effect. They also help stabilize the atherosclerotic plaque. As a result, the addition of PCSK9 inhibitors to statin therapy dramatically improves cardiovascular outcomes through both lipid-lowering and antiplatelet effects.

Adding ezetimibe to statin therapy may further lower LDL-C levels and improve endothelial function, but ezetimibe's LDL-lowering effect is less than that of PCSK9 inhibitors. Ezetimibe also significantly reduces the expression of P-selectin and CD40L on the surface of free platelets; however, this effect was not observed in platelets in direct contact with endothelial cells.

Ezetimibe targets the microsomal triglyceride transporter protein (MTP) and NPC1L1, which are activated by the increase in PCSK9 that occurs during both ezetimibe and statin treatment, and this effect is further enhanced by the simultaneous use of the two drugs. Thus, ezetimibe and PCSK9 inhibitors work synergistically and can be considered an adjunct to statin therapy.

Reducing plasma low-density lipoprotein (LDL-C) cholesterol remains the cornerstone of primary and secondary prevention of cardiovascular disease. However, the lack of efficacy and side effects means that a significant proportion of patients cannot achieve acceptable levels of LDL-C with currently available lipid-lowering drugs. Over the past decade, inhibition of proprotein convertase subtilisin / kexin type 9 (PCSK9) has emerged as a promising therapeutic strategy for reducing the residual risk of cardiovascular disease. The binding of PCSK9 to the LDL receptor targets the lysosomal degradation receptor. The realization that inhibition of PCSK9 increases LDL receptor activity has led to the development of a number of approaches to directly target PCSK9. Numerous monoclonal antibodies against PCSK9 are currently being evaluated in phase 3 trials involving different patient populations receiving various background lipid-lowering therapies. Current data show reductions in LDL-C levels that can be achieved by inhibition of PCSK9, independent of disease-modifying statin therapy. This review explores the most recent evidence and future prospects for the use of PCSK9 inhibitors for the prevention of cardiovascular disease.

Chronic exposure to elevated LDL-C levels in PH leads to early onset of atherosclerosis, which is largely influenced by platelet hyperactivation. Thus, platelets are interesting therapeutic targets, and their activation can be controlled simply by

lowering blood levels of LDL-C. However, many patients with PH do not achieve their cholesterol targets with conventional therapies. For these patients, PCSK9 inhibitors are a promising way to normalize LDL-C levels and reduce platelet-induced oxidative and inflammatory stress built up over the years. They can also be a valuable addition to traditional lipid-lowering and antithrombotic treatments, increasing their effectiveness in many ways. However, it should be noted that PCSK9 inhibitors are relatively new drugs, and therefore more research is needed to assess their long-term impact on the development of atherosclerosis and find the most effective treatment strategies.

With a growing database of the safety and efficacy of monoclonal PCSK9 inhibitors, there has been significant momentum in the implementation of this new pharmacotherapeutic paradigm in clinical practice. However, it remains to be assessed whether inhibition of PCSK9 has cardiovascular benefits in patients with primary hypercholesterolemia. Indeed, three large phase III anti-PCSK9 monoclonal antibodies are currently underway that offer comprehensive information on their use in preventing cardiovascular events and improving clinical outcomes: the Evolocumab Evaluation Program and the ODYSSEY Alirocumab Evaluation Program. It will undoubtedly provide better information on the safety and efficacy of PCSK9 inhibition, especially with regard to effects beyond statin therapy. Although the PCSK9 locus is polymorphic, no evidence has yet emerged that routine genetic testing predicts the response to PCSK9 inhibition in patients with primary hypercholesterolemia. In HoFH patients, there is evidence for a differential response to PCSK9 inhibition depending on the specific underlying genetic mutation (s). Evolocumab has been shown to reduce LDL-C only in patients with residual LDL receptor function, but not in patients with negative receptors. Stratification of patients with HF by fibroblast culture or pharmacogenetic tests (which many candidates may have undergone as part of the HF diagnosis) may personalize the prognosis of the response to PCSK9 inhibition.

**Conclusions.** The PCSK9 polymorphism has been found to influence the therapeutic effect of statins. It has also been suggested that slightly higher pretreatment serum PCSK9 levels may distinguish patients who do not respond to dye therapy. In addition, statin therapy was found to cause a significant increase in plasma PCSK9 concentration. It has been suggested that this may be the cause of a non-linear relationship between statin dose and a decrease in LDL-C, when at some point an increase in statin dose has no additional effects on LDL-C levels. Adding ezetimibe to statin therapy may further lower LDL-C levels and improve endothelial function, but ezetimibe's LDL-lowering effect is less than that of PCSK9 inhibitors. Ezetimibe also significantly reduces the expression of P-selectin and CD40L on the surface of free platelets; however, this effect was not observed in platelets in direct contact with endothelial cells.



## THE SPECIFICITIES OF MOLECULAR, CELLULAR AND BIOLOGICAL MECHANISM OF ACTION COVID-19 VACCINES AND ITS PHARMACOTHERAPEUTIC PERSPECTIVES IN GENERAL

<sup>1</sup>Marika Sulashvili, <sup>2</sup>Luiza Gabunia, <sup>3</sup>Margarita Beglaryan, <sup>4</sup>Nino Abuladze,  
<sup>5</sup>Tamar Okropiridze, <sup>6</sup>Nodar Sulashvili

<sup>1</sup>MD, Doctor of Family Medicine, Tbilisi State Medical University, Lecturer of  
Department of Molecular and Medical Genetics, Tbilisi, Georgia

<sup>2</sup>MD, PhD, Doctor of Medical Sciences, Professor-Director of the Scientific Research-  
Skills Center at Tbilisi State Medical University, Professor of the Department of  
Medical Pharmacology at Tbilisi State Medical University, Tbilisi, Georgia

<sup>3</sup>MD, PhD, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor of Yerevan State Medical  
University, Head of the Department of Pharmaceutical Management, Yerevan, Armenia

<sup>4</sup>MD, PhD, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor of Akaki Tsereteli State  
University, Faculty of Medicine, Head of the PhD Pharmacy Program,  
Department of Pharmacy, Kutaisi, Georgia

<sup>5</sup>MD, PhD, Doctor of Medical Sciences, Professor of the University “Geomed”,  
Head of The Department of Dentistry, Tbilisi, Georgia

<sup>6</sup>MD, PhD, Doctor of Theoretical Medicine in Pharmaceutical and Pharmacological  
Sciences, Associate Professor of Tbilisi Open University, International School of  
Medicine, Division of Biochemistry and Pharmacology, Tbilisi, Georgia

*n.sulashvili@ug.edu.ge*

**Introduction.** Due to its high prevalence and long, often asymptomatic incubation periods, severe acute respiratory syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) has infected millions of people worldwide, causing the disease pandemic. coronavirus 2019 (COVID-19). Despite the recent approval of the antiviral drug remdesivir and the authorization for the emergency use of monoclonal antibodies against protein S, bamlanivimab and casirimab / imdevimab, effective and safe COVID-19 vaccines are still desperately needed to not only prevent its spread. but also to prevent it. restore social and economic activity through mass vaccination. The recent emergency use of Pfizer and BioNTech mRNA vaccine may provide a way forward, but long-term immunity monitoring is still needed and various candidates are still in development. As knowledge about the pathogenesis of SARS-CoV-2 and interactions with the immune system continues to develop, various candidate drugs are being studied and tested in clinical trials. Potential vaccines and therapies for COVID-19 include reused drugs, monoclonal antibodies, antiviral and antigenic proteins, peptides and genetically modified viruses. This article examines the virology and immunology of SARS-CoV-2, treatments for COVID-19, alternatives to vaccines, principles and design considerations in developing a COVID-19 vaccine, as well

as the prospects and role of vaccine carriers in addressing the unique immunopathological challenges associated with the disease. An intense search for an effective drug against SARS-CoV-2 has not led to any groundbreaking candidates. Drugs such as hydroxychloroquine and remdesivir have been recommended as desperate measures based on conflicting and inconclusive studies and have largely failed to address the pandemic. As the number of COVID-19 patients continues to increase, the identification, evaluation and interpretation of the immune response to SARS-CoV-2 infection becomes important. Several candidate vaccines are in development, but safe and effective COVID-19 vaccines are urgently needed to address escalating cases and deaths around the world. These candidate vaccines must be produced as soon as possible and made available to all countries and populations affected by the pandemic at an affordable cost. The vaccine has the ability to induce herd immunity in society, which can reduce the incidence of the disease, block transmission, and reduce the social and economic burden of the disease. Additionally, SARS-CoV-2 is far more deadly than chickenpox or influenza viruses and has been shown to have long-term effects on the lungs, heart, and central nervous system that are still not fully understood. The vaccine is extremely necessary not only for individual health care, but also for obtaining collective immunity, in which at least 70% of the entire population must be vaccinated. Unfortunately, the immune response to a pathogen is often heterogeneous and varies from person to person depending on age, environment, and underlying health conditions. While vaccines that effectively elicit specific and controlled responses can help achieve herd immunity, the likelihood of SARS-CoV-2 infections and re-infections requires therapeutic interventions and combination therapy. Preventive vaccination is the safest and cheapest way to prevent COVID-19 disease and death, and the best way to address future options. The CDC annually monitors circulating strains of the influenza virus and adjusts protocols to reflect the results of preparing vaccines against the most common strains next year. A similar global strategy is needed to prevent or minimize the prevalence of COVID-19 and future variants of SARS-CoV-2.

**Aim** of the research was to study and analyzed the specificities of molecular, cellular and biological mechanism of action covid-19 vaccines and their pharmacotherapeutic perspectives in general.

**Materials and Methods.** The main question of this article was to study and analyze the specificities of molecular, cellular and biological mechanism of action covid-19 vaccines and their pharmacotherapeutic perspectives in general. We mainly researched and analyzed PubMed, Web of Sciences, Clinical Key, Tomson Router, and Google Scholar. Each article was then discussed and a summary of all the information gathered during the process was provided to facilitate public understanding. Over the hundred articles were scrutinized to get these results. We collected all published data

to fully examine the effects in a systematic review to define the study the specificities of molecular, cellular and biological mechanism of action covid-19 vaccines and their pharmacotherapeutic perspectives in general.

**Results and Discussion.** COVID-19 vaccines come in three broadly classified forms of molecular, proprietary, and cellular vaccines that share the same goal of strengthening the immune system against SARS-CoV-2 to form memory cells. Molecular vaccines use whole proteins, fragmented peptides, or whole viruses and elicit an immune response using antigen presenting cells (APCs) such as DC. In particular, DCs play a vital role in capturing molecules, fragmenting them into smaller peptides, and presenting antigenic peptides to their MHC I and II (or HLA in humans) to trigger T cells, allowing cellular and humoral immunity to be initiated against the virus. Antigen presentation by MHC I as well as co-stimulatory surface molecules such as CD80 and CD86 on DC leads to the activation of CD8 + T cells. Antigen presentation by MHC II triggers CD4 + T cells, which can stimulate B cells to produce neutralizing antibodies against the pathogen and further promote CTL activation. Virus and virus-infected cells are quickly recognized and removed by activated immunity, effectively initiated by APC and in conjunction with T cells and other immune cells.

Most viral vaccines are primarily aimed at eliciting an antibody-mediated immune response, and emerging data on T-cell immunity in COVID-19 patients may guide the development of strategies for effective protection against SARS-CoV-2. CD4 + T and CD8 + memory T cells primed against S, N and M proteins were found in 100% and 70% of recovered COVID-19 patients, respectively, while DC immunization demonstrating the SARS-CoV peptide generated higher specific for T cells CD4 + and CD8 + and increased overall survival. Although T cells are important for effective vaccination, several SARS-CoV vaccines have shown enhanced immunopathological traits rather than protection, requiring further research on T cell mediated immunity through vaccination. COVID-19.

The response of neutralizing antibodies against the S and N proteins of SARS-CoV-2 was detected in most patients within 3 weeks. However, recent research has shown that CD4 + T cells in healthy people who have not been exposed to SARS-CoV-2 also recognize the SARS-CoV-2 proteins, raising concerns about preexisting immunity that may contribute to antibody-dependent enhancement (ADE ), thereby reducing B cell stimulation. ADE represents a potential challenge in developing an effective vaccine against COVID-19, in particular by enhancing immunity mediated by COVID-19. T cells. When ferrets were vaccinated with a modified Ankara vaccinia (MVA) vaccine that expressed the SARS-CoV S protein, increased viral infection was observed in association with ADE, as well as S protein antibodies and induced lung damage.

On December 2, 2020, the United Kingdom (UK) became the first country to approve the COVID-19 vaccine, BNT162, developed by Pfizer and BioNTech through an Emergency Use Authorization (EUA). On December 31, 2020, WHO approved BNT162 for emergency use to facilitate production and distribution worldwide. Similar EUA processes have been adapted by several countries, including the United States, Canada, Russia, China and India, to approve various candidates for the COVID-19 vaccine (CVC), and the list is constantly growing. A total of 238 candidate vaccines are in various stages of development, of which 176 are in preclinical development, 64 are in clinical development and have been approved in accordance with the EUA in different countries. Despite the deployment of these vaccines under the EUA, several issues need to be addressed. How are these vaccines being developed so quickly? Are these vaccines safe and effective? How long will the effectiveness last? What are the potential threats? What problems? Are they effective against the evolution of viral strains? In this review, we will discuss and highlight EUA approved vaccines and vaccines that have entered clinical trials phase III and have demonstrated the potential for approval.

Vaccine development involves the use of the microorganisms responsible for the disease in killed or weakened form, or involves the use of toxins from microorganisms or surface proteins. Vaccines are administered orally, by injection, or through the nose to stimulate the immune system against foreign bodies.

During the development of immunity, the body produces antibodies against certain microorganisms, which create a defense mechanism. When a person is later confronted with the same microorganisms, the antibodies produced by the body in response to the antigens of the microorganisms alert the person to the disease caused by that microorganism, or reduce the severity of the disease. Vaccines are generally considered the most cost-effective health interventions.

There are various types of vaccines, including live attenuated vaccines, inactivated vaccines, protein-based vaccines, nucleic acid vaccines, and viral vector vaccines. Each type of vaccine has a delicate structure, advantages and disadvantages in terms of immunogenicity, safety, ease of use, and efficacy.

Live attenuated vaccines are viruses that are weakened by passage through animal or human cells until the genome mutates and becomes unable to cause disease. The attenuated virus replicates as a natural infection and elicits strong immune responses in T and B lymphocytes. Live attenuated vaccines have the inherent ability to induce Toll-like receptors (TLRs) such as TLR 3, TLR 7/8, and TLR 9 of the innate immune system, which includes B cells, CD4 and CD8 T cells. They can be obtained from "cold adapted" viral strains, reassortment and reverse genetics; and can be inexpensive and fast. With these vaccines, herd immunity can be achieved in the community. Extensive additional tests are needed to confirm their safety and

effectiveness. There is also the possibility of mutations during viral replication, which can lead to the formation of recombinants after vaccination.

**Inactivated vaccines:** These are inactivated viruses created using formaldehyde or heat. They do not have a living component of viral particles. They are non-infectious, stable and safe vaccines compared to live attenuated vaccines. These vaccines can be lyophilized and do not require the cold chain to distribute. Such vaccines do not replicate and have suboptimal immune responses. They can be used with adjuvants to enhance their immunogenicity. Because large quantities of virus need to be processed while maintaining their integrity, there is a risk of an asymmetric Th2 cell response (antibody-dependent enhancement, ADE). Some examples of inactivated vaccines include hepatitis A and rabies. An example of such a vaccine to mitigate the effects of COVID-19 is PiCoVacc from Sinovac Biotech.

**Protein-based vaccines** are modern antigenic component proteins (S) created in vitro. They do not contain the living component of the viral particle. They are considered safe and have fewer side effects. They show a weak immune response and therefore require multiple doses and adjuvants. Even the memory of future answers is questionable. Protein S SARS-CoV-2 is the most suitable antigen for the induction of neutralizing antibodies against the pathogen. One example of such a vaccine to attenuate COVID-19 is NVX-CoV2373 from Novavax.

**Virus-like particles** are empty viral envelopes with no genetic material. They are considered safe, elicit a strong immune response, and are difficult to manufacture. An example of such a vaccine to attenuate COVID-19 is the triple antigen vaccine from Premas Biotech.

**Nucleic Acid Vaccines: Next Generation Vaccines** - These vaccines are made by injecting the DNA encoding the pathogen antigen into a plasmid (SARS-CoV-2 antigenic components such as spike protein). They are considered safe and do not cause disease. These types of vaccines have not been tested in practice. When used alone, they can cause adverse events (AEs). These vaccines are highly immunogenic; generate a high titer of neutralizing antibodies when administered with an inactivated vaccine. An electroporation device is required to administer these vaccines.

**RNA vaccines** are lipid-coated SARS-CoV-2 mRNAs expressing a spike protein. They are considered safe and cannot cause disease, but they can cause ADEs and have not been proven in practice. Examples of such vaccines to mitigate the effects of COVID-19 are Moderna mRNA-1273; and BNT162 (a1, b1, b2, c2) from BioNTech/Fosun Pharma/Pfizer.

**Viral vector vaccines.** Recombinant DNA technology is used to create these vaccines. The DNA encoding the pathogenic antigen is inserted into bacterial or viral vectors. These bacteria or viral vectors then express the antigen in these cells. The

antigens are collected and then purified from bacteria or viral vectors. Viral vector vaccines may or may not replicate.

**Replication.** An unrelated virus, such as measles virus or adenovirus, is genetically engineered to encode the gene of interest. They are considered safe and capable of eliciting a strong T and B cell response. Some examples of such vaccines include hepatitis B, HPV, and pertussis.

**Non-replication** - An unrelated virus such as measles or adenovirus (with an inactive gene) is genetically engineered to encode the gene of interest. They are considered safe and require booster doses to induce long-term immunity. These types of vaccines are not yet licensed. Examples of such vaccines to mitigate the effects of COVID-19 are Ad5-nCoV from CanSino Biological Inc./Beijing Biotechnology Institute; and ChAdOx-nCoV-19 by the University of Oxford.

The efficacy of the vaccine is described as the protection afforded by the immunization of a specific population. It includes both direct (vaccine-induced) and indirect (population-related) protection. The effectiveness of a vaccine is proportional to its effectiveness, but also depends on vaccine coverage, access to health centers, associated costs and other factors not directly related to the vaccine. The question is, how effective is the vaccine to be considered immunogenic? Although more research is needed, preliminary studies have shown that > 70% efficacy is desirable in eradicating the infection. A prophylactic vaccine with <70% efficacy will continue to have serious effects and may help eradicate the virus if appropriate social distancing measures are taken. Vaccines that are less than 70% effective may shorten the duration of infection. Another study with simulation experiments showed that vaccine efficacy must be at least 60% for 100% vaccination coverage to avoid a pandemic. The vaccine efficacy threshold increases to 70% when coverage drops to 75%.

All candidate vaccines require phase III clinical trials to demonstrate their efficacy and safety in a wider population. In addition, most vaccine candidates currently in clinical trials are administered intramuscularly. Although this route of administration elicits a strong IgG response that is believed to protect the lower respiratory tract, unlike natural infection, it does not initiate the IgA secretory responses required to protect the upper respiratory tract. Thus, most vaccines provide protection against lower respiratory tract infection and do not induce sterilizing immunity in the upper respiratory tract. This can provide protection against symptomatic diseases, but it can still allow the virus to spread among the infected person. Thus, a vaccine that could induce sterilizing immunity in the upper respiratory tract would be preferable to stop the spread of the virus. Live attenuated vaccines or viral vectors that can be administered intranasally are also likely to result in a strong mucosal immune response as well as an IgG response. Unfortunately, very few vaccines suitable for intranasal administration are under development, and none have yet been clinically tested.

The next ethical question is: How will the vaccine affect older adults who are at increased risk of COVID-19? According to inactivated Sinovac vaccine and Pfizer mRNA vaccine, the effect of the vaccine in older people is less than in younger people. Thus, there is a need for a different vaccine formulation or booster dose to improve immune responses in the elderly. Children usually show increased reactogenicity compared to adults. Because many CVCs have quite serious side effects, children may need low-dose vaccines, especially against AdV and mRNA. Pfizer considered this approach and therefore reduced the reactogenicity of its mRNA vaccine in the elderly, making it suitable for children.

The unique and unexpected pathological and epidemiological nature of COVID-19 requires an unprecedented investment of effort and resources, especially in the development of effective and safe vaccines. Previous clinical experience with SARS-CoV and MERS-CoV remains limited to ensure rapid global availability of COVID-19 vaccines, which has been offset and overcome by global collaboration and competition between the pharmaceutical industry and the research community, starting with historically rapid clinical trials. tests. To achieve high titer of neutralizing antibodies and cellular immunity, potent antigens must be formulated in vaccine carriers designed not only to deliver payloads to target cells with appropriate stimulation, but also to address specific COVID-19 vaccination problems such as long-term urgent vaccination. immunity and avoidance of cytokine storms. A large library of nanomaterials, originally designed to deliver peptides, proteins, nucleic acids, viruses and cells, promises to meet the demands of COVID-19 vaccines. COVID-19 is a huge scientific, clinical and social challenge that must be overcome with innovative vaccines.

The increased risk of getting inactivated vaccine candidate (VAERD) should also be considered. Higher amounts of antibodies are unable to neutralize the virus at high viral loads, resulting in VAERD. Additionally, ADE has been observed with other coronaviruses, including MERS-CoV and SARS-CoV, and may pose a risk for cardiovascular disease. ADE occurs when antibodies bind to a virus and the resulting antibody-virus complex facilitates the entry of the virus by the host's macrophages instead of neutralizing the virus. However, where there is an urgent need for CVC around the world, concern and assessment of these risks should not prevent the release of safe and effective vaccines to the public.

**Conclusions.** The unique and unexpected pathological and epidemiological nature of COVID-19 requires unprecedented efforts and resources, especially to develop effective and safe vaccines. Previous clinical experience with SARS-CoV and MERS-CoV is still limited to ensure rapid availability of COVID-19 vaccines worldwide, which has been balanced and overcome by global collaboration and competition between the pharmaceutical industry and community trials. To generate neutralizing antibodies with high titers and cellular immunity, potent antigens must be

formulated in vaccine carriers that not only deliver a payload to target cells when stimulated, but also address problems such as long-term vaccination. Immunity and prevention of cytokine storms. An extensive library of nanomaterials, originally developed to generate peptides, proteins, nucleic acids, viruses and cells, promises to meet the demands of COVID-19 vaccines. COVID-19 is a serious scientific, clinical and social problem in which innovative vaccines play a critical role.

## **ВПЛИВ ВОДНОГО ЕКСТРАКТУ ЛИСТЯ ЯКОНА (*SMALLANTHUS SONCHIFOLIUS*) НА ЛІПІДНИЙ ПРОФІЛЬ ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ**

**Петрин Т.С., Писанчин О.В., Нагалєвська М.Р., Сибірна Н.О.**

Львівський національний університет імені Івана Франка, Львів, Україна

*eurusvermeer@gmail.com*

**Вступ.** Метаболічний синдром (МС) – це комплексний стан організму людини, що визначається наявністю патогенетично взаємопов'язаних метаболічних розладів вуглеводного і ліпідного обмінів. Такий стан характеризується порушенням толерантності до глюкози у поєднанні з гіперінсулінемією, підвищенням рівня тригліцеридів, зниженням рівня ліпопротеїнів високої щільності (HDL), зростання рівня ліпопротеїнів низької щільності (LDL), абдомінальним ожирінням та артеріальною гіпертензією. У пацієнтів з МС зростає ризик розвитку серцево-судинних захворювань та цукрового діабету. За даними Міжнародної федерації діабету поширеність метаболічного синдрому у Європі становить 41% у чоловіків та 38% у жінок.

**Метою дослідження** було дослідити вплив водного екстракту листя якона на ліпідний профіль крові щурів за метаболічного синдрому.

**Матеріали та методи.** Для дослідження використовували листя якона, з яких виготовляли водний екстракт шляхом мацерації, який згодом фільтрували та упарювали у вакуумі. Водний екстракт вводили тваринам *per os* протягом 7 та 14 діб за допомогою зонда у дозі 500 мг/кг маси тіла тварини. В експериментальних дослідженнях використовували такі групи тварин: контрольні тварини; тварини з експериментальним МС; тварини з МС, яким протягом 7 діб (M+Y<sup>7</sup>) та 14 діб (M+Y<sup>14</sup>) вводили якона. Ліпідний профіль аналізували за допомогою наборів "Філісіт-Діагностика".

**Результати та обговорення.** Введення екстракту яконоу тваринам з МС зумовлювало зниження концентрації тригліцеридів на 20,14% (M+Y<sup>7</sup>) та 50,57% (M+Y<sup>14</sup>) та концентрації холестеролу на 13,22% (M+Y<sup>7</sup>) та 24,3% (M+Y<sup>14</sup>). Застосування досліджуваного екстракту зумовлювало зниження концентрації



LDL на 12,27% (M+Y<sup>7</sup>) та 21,55% (M+Y<sup>14</sup>), на фоні зростання концентрації HDL на 12,82% (M+Y<sup>7</sup>) та 29,21% (M+Y<sup>14</sup>) у порівнянні з МС.

**Висновки.** Встановлені зміни свідчать, що листя якона є регулятором обміну ліпідів та володіє антиатерогенними властивостями і є перспективною сировиною для виробництва різноманітних лікарських засобів та харчових концентратів для ефективного лікування метаболічного синдрому.

## **IN SILICO: COMPUTER MODELING AS A WAY TO STUDY BIOLOGICAL SYSTEMS**

**Otchenashenko O.O.**

Government Institution «L.T. Malaya Therapy National Institute of NAMSU»,  
Kharkiv, Ukraine

*Alenaotcenasenko23@gmail.com*

**Introduction.** Since, the «genomic era» (sequencing of whole genomes) and «post-genomic era» (transcriptomics, proteomics, and metabolomics) are now generating huge datasets, describing the complexity of living systems at the molecular level, adequate theoretical and technological tools are required to understand this complexity.

In systems biology, complex interactions within biological systems are studied in a holistic manner through *in silico* reconstruction of cellular pathways and mathematical modeling. Historically systems biology has been studied using a bottom-up approach, where knowledge of a system was comprehensively captured in a mathematical model, which could then be used to simulate biological behavior.

**Aim.** Describe some of the key aspects of the model building process and analyze what problems in medicine and biology can be solved by computer simulation.

**Materials and Methods.** Scientific sources were searched for by searching several electronic bibliographic databases, including PubMed, the Cochrane Library. The literature search algorithm was based on the use of MeSH terms: «*in silico*», «computer simulations», «computerized models», «modeling of biological systems». The search language was English, there were no restrictions on the search for scientific publications.

**Results and Discussion.** Models are used to predict the values of variables and to conduct computer experiments. By analogy with experiments *in vivo* and *in vitro*, biological experiments performed on a computer became known as *in silico* (computer experiment). During the *in silico* experiment, changes in the real system are simulated *in vivo*.

Understanding complex pathologies to design new curative treatments with a rationale approach is one of the most important challenges in XXI century pharmacology. Most morbidity and mortality in industrialised countries is associated with multifactorial diseases, such as cancer, cardiovascular, neurological and autoimmune disease. In all of these cases, the identification and validation of novel,

more effective treatment strategies are required. During the last twenty years, an enormous amount of data was collected on different molecular, cellular and physiological aspects of these diseases.

An increasing number of success stories demonstrate that computational models have much to offer to biologists, from surveying cellular development and exploring signaling pathways and genetic circuits to investigating potential treatments for cancer. However, modeling is not yet part of the mainstream of biological practice, even in fields such as synthetic biology that aim to embrace an engineering approach to manipulating biological complexity.

Dynamic modelling of signaling networks provides mechanistic insights of cellular regulation by identifying systems-level emergent properties – that is, properties that arise from network components and their directional interactions – and it helps to discover drug targets and to understand drug action.

Dynamic models are constructed in three steps:

- 1) The definition of the biological system to be modelled.
- 2) The definition of the rules that describe the relationships between the elements of the system.
- 3) The determination of the parameters of the model.

For example, in a model of fat metabolism, a decrease in ATP concentration at an initial point in time may mimic starvation or stress.

*In silico* experiments are performed using installed programs (MATLAB, SciLab, GNU Octave) or online tools (Octave Online, JWS).

There are specialized programs for simulation of cellular processes (VCell, CellDesigner), physiological processes (PhysioDesigner), processes in ecosystems (Ecopath & EcoSim).

A distant but very attractive prospect of systems biology is the creation of computer simulations of whole organisms and superorganisms. This will require a lot of computer power, which at this level of technology has not yet been achieved. So far, only a greatly simplified model of *Mycoplasma genitalium* has been created, the microorganism with the smallest genome of all free-living microorganisms.

Such models will allow to solve the following tasks:

- 1) predict the effectiveness and toxicity of potential drugs before the start of expensive and lengthy preclinical and clinical trials;
- 2) exclude potentially problematic drugs from testing in the early stages of development;
- 3) provide for new uses of already known drugs;
- 4) develop combinations of drugs that will increase the effectiveness and reduce toxicity or side effects;
- 5) identify groups of people with a greater or lesser probability of a positive reaction to drugs;

6) personalize drug therapy depending on the patient's genotype.

**Conclusions.** Mathematical models that predict the complex dynamic behavior of cellular networks are fundamental in systems biology and provide an important basis for biomedical and biotechnological applications.

## **ДИНАМІКА ОКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНИХ ПРОЦЕСІВ У ПРАЦІВНИКІВ ВО «КАПРОЛАКТАМ» ПРИ ТРИВАЛОМУ ВПЛИВІ БАГАТОКОМПОНЕНТНИХ ОРГАНІЧНИХ СУМІШЕЙ**

**Сіренко О.В., Кучеренко Е.О., Короп О.Г., Бойко Л.Т.,  
Глушченко А.В., Бєляєва Ю.В.**

Харківська медична академія післядипломної освіти, Харків, Україна  
*kld@gmail.com*

**Вступ.** Донозологічна оцінка стану здоров'я людини в умовах значного антропогенного навантаження, використання моніторингових біохімічних показників та своєчасна корекція преморбідних станів є актуальною для сучасної превентивної медицини. Відомо, що при контакті з хімічними токсикантами, ксенобіотиками зазнають порушень метаболічні процеси в організмі, у тому числі, активується перекисне окиснення ліпідів, що призводить до порушення структури та функції клітинної мембрани, а у подальшому і змін оптимальної функції тканин та органів. Відомі біохімічні лабораторні показники, динаміка яких віддзеркалює характер метаболічних процесів при патологічному процесі або дії шкідливих речовин. Так, аланінамінотрансфераза (АлТ) є внутрішньоклітинним ферментом, концентрація якого у крові зростає при пошкодженні або руйнуванні клітини внаслідок дії активних форм кисню та перекисного окиснення ліпідів. Антиоксидантну систему дозволяє оцінити активність таких ферментів, як глутатіонпероксидази і каталази, які забезпечують перетворення надлишків перекису водню у безпечні для організму сполуки.

**Мета дослідження.** Оцінка впливу багатокомпонентних органічних сумішей (БКООС), синтезованих на основі гліколів, на стан оксидантно-антиоксидантної системи працівників виробництва даних речовин шляхом дослідження активності ключових ферментів даної системи.

**Матеріали та методи.** Були обстежені 82 апаратника виробничого об'єднання «Капролактама», м. Дзержинськ, які безпосередньо контактували у цеху з хімічними органічними речовинами. Контролем була група з 57 інженерно-технічних працівників (ІТП), які не мали контакту з багатокомпонентними органічними сумішами. У венозній крові робітників визначали концентрацію АсАТ, АлАТ, глутатіонпероксидази з використанням

напівавтоматичного аналізатора PF-901 фірми Labssystem (Фінляндія) за інструкцією до приладу. Активність супероксиддисмутази (СОД) та каталази реєстрували за загальноприйнятими методами, значення виражали у мккат/л. Статистична обробка отриманих даних проведена з використанням комп'ютерної програми SPSS (версія 19).

**Результати та обговорення.** Отримані результати дозволяли припустити наявність у БКОС мембранотропних властивостей, що підтверджувалося зростанням активності АлТ та АсТ у крові працівників виробництва (табл. 1).

*Таблиця 1*

Динаміка активності ферментів у працівників ВО «Капролактан» (Ме (25; 75))

Показники	Апаратники, n=82	ІТР, n=57
АлТ, мккат/л	0,93 (0,89;0,96) U = 0,000 z = -10,01 p<0,001	0,49 (0,45; 0,52)
АсТ, мккат/л	0,59 (0,54;0,63) U = 0,000 z = -10,01 p<0,001	0,31 (0,28; 0,33)
СОД, МО/мг Нв	16 (13;19) U = 30,5 z = -9,89 p<0,001	30 (28; 31)
Каталаза, МО/мг Нв	185 (121; 290) U= 528 z = -7,75 p<0,001	421 (304; 522)
Глутатіонпероксидаза, нмоль відн. глут./хв. в г Нв	105 (90;126) U = 1026 z = -5,62 p<0,001	152 (121; 180)

Спостерігали зростання активності АлТ та АсТ у середньому у 1,9 рази (p<0,001) у порівнянні з показниками групи контролю. Активність ключових ферментів антиоксидантного захисту у апаратників була значно меншою, ніж у групі ІТП: СОД – на 46,7% (p<0,001), каталази у крові – на 56,1% (p<0,001), глутатіонпероксидази – на 30,9% (p<0,001). Зростання активності трансаміназ у крові працівників ВО «Капролактан» підтверджувало мембранотропні властивості у БКОС через здатність стимулювати оксидантну систему, продукцію активних форм кисню та стимуляцію переокисного окиснення ліпідів.

Показники антиоксидантної системи, у той же час, були вірогідно нижче, ніж у групі ІТП, що могло свідчити про вичерпання адаптаційних ресурсів організму при тривалому навантаженні хімічними речовинами. Зареєстроване зростання концентрації АлТ і АсТ непрямо вказувало на порушення рівноваги між анаболічними та катаболічними процесами, зменшення щільності клітинних мембран, що може призводити до підвищення вмісту іонів кальцію і натрію в плазмі крові, руйнування ферментних систем і клітинних ультраструктур в організмі при тривалій дії багатокомпонентних органічних сумішей.

**Висновки.** Зареєстроване збільшення активності АлТ та АсТ у працівників ВО «Капролактама» у середньому у 1,9 рази ( $p < 0,001$ ) у порівнянні з показниками групи ІТП на тлі зниження концентрації основних ферментів антиоксидантного захисту – СОД – на 46,7% ( $p < 0,001$ ), каталази у крові – на 56,1% ( $p < 0,001$ ), глутатіонпероксидази – на 30,9% ( $p < 0,001$ ) – підтверджувало здатність БКОС надмірно стимулювати оксидантну систему, що з часом призводило до виснаження антиоксидантної.

Пошук інформативних лабораторних біохімічних показників, які відображують стан метаболічних процесів при дії шкідливих сполук є перспективним напрямком для донозологічної діагностики відхилень у стані здоров'я.

## LYSOSOMAL ACTIVITY IS AN IMPORTANT CHARACTERISTIC OF ETHANOL-INDUCED OXIDATIVE STRESS IN THE LIVER OF MICE: ROLE OF MELATONIN

**Natalia Kurhaluk, Halyna Tkachenko**

Institute of Biology and Earth Sciences, Pomeranian University in Słupsk,  
Słupsk, Poland

*natalia.kurhaluk@apsl.edu.pl*

**Introduction.** Alcohol-induced toxicity is associated with gut dysbiosis, increased intestinal permeability, endotoxemia, and a cascade that leads to persistent systemic inflammation, alcoholic liver disease, and other ailments (Santos-Molina et al., 2021). The mechanisms of alcohol-induced subclinical endotoxemia states are not fully understood. Alcohol can directly affect the physiological functions of different liver cells including hepatocytes, Kupffer cells, and stellate cells. In addition, alcohol can indirectly stimulate liver injury by changing the gut microbiome accompanied with the impaired gut barrier function, leading to increased leaky gut and translocation of intestinal bacteria with elevated plasma levels of bacterial endotoxin (e.g., lipopolysaccharide, LPS) (Keshavarzian et al., 2009; Szabo and Bala, 2010; Wang et

al., 2010; Cho and Song, 2018). On the other hand, both alcohol- and inflammation-induced production of reactive oxygen species (ROS) alter cell membrane properties that lead to tissue dysfunction and, subsequently, further ROS production (Valko et al., 2007; Kurhaluk et al., 2017, 2018; Kurhaluk and Tkachenko, 2020). Alcoholism can cause a sharp decrease or complete cessation of melatonin synthesis (Majumdar and Miles, 1987; Schmitz et al., 1996).

Previous studies indicate the association between circadian rhythms with various liver diseases, and disruption of rhythms or clock gene expression may promote liver steatosis, inflammation, or cancer development (Sato et al., 2020). Melatonin is the body's most potent antioxidant and is capable of both direct free radical scavenging and indirect optimization of other anti-oxidant enzymes. It also possesses anti-inflammatory properties (Halladin, 2015). Melatonin administration protects these oxidative stress-induced liver damage and improves liver conditions. Recent studies have demonstrated that melatonin administration is not limited to antioxidant effects and it has various other effects contributing to the management of liver conditions (Sato et al., 2020).

The liver is rich in lysosomes and has a high level of stress-induced autophagy (Ueno and Komatsu, 2017). Autophagy and lysosomal biogenesis are cellular protective mechanisms that occur in response to a variety of stresses. Autophagy plays an important role in maintaining steady-state cellular metabolic processes in the liver, which is critical for the quality and quantity control of organelles and cytosolic proteins in hepatocytes. When the homeostatic regulation of autophagic flux is compromised either chemically or pathophysiologically, the hepatic function is affected and occasionally leads to cell death (Jung et al., 2020).

The ethanol disrupts the process of lysosome assembly in cells; therefore, lysosomes with a defective membrane are formed as a result of alcohol intoxication (Donohue and Osna, 2003). A consequence of the synthesis of such lysosomes is the release of proteolytic enzymes and an imbalance between the activity of proteinases and their endogenous inhibitors. Decreased effectiveness of the controlling activity of trypsin-like proteinases with endogenous inhibitors against a background of increasing intensity of proteolysis can lead to irreversible tissue damage (Koll et al., 2002).

**Aim.** This study was performed to assess the activities of lysosomal alanyl aminopeptidase (AAP) and leucyl aminopeptidase (LAP), acid phosphatase (AcP) and  $\beta$ -N-acetylglucosaminidase (NAG) in the hepatic tissue of mice with alcohol-induced toxicity and study the modulated effect of melatonin in the prevention of this toxicity.

**Materials and Methods.** The animals used in this experiment were 2 to 3-month-old male white mice (*Mus musculus*). The animals were housed in cages (6 individuals in each) in rooms with artificial lighting (8.00-20.00 – light, 20.00-8.00 – darkness) at conventional conditions ( $25\pm 2^\circ\text{C}$  temperature; 45-60% relative humidity). Mice were

allowed ad libitum access to water and food. The animals were previously acclimatized to the light/dark cycle for 7 days: darkness = 12: 12 (12 hours light 750 Lx / 12 hours darkness; lighting from 6.00 to 18.00) in the spring-summer period. After a period of acclimatization, mice were indiscriminately divided into three groups each group contained six mice. All the procedures and protocols were approved by the national and international guidelines and rules. To eliminate circadian rhythm changes, all examinations started in the early span of the animals' rest period (at 10.00 am and ended at midnight). After a 1-week adaptation period, mice were randomly divided into three groups: 1) untreated control (6 animals), 2) Acute ethanol-induced stress (6 animals), 3) Melatonin treatment + Acute ethanol-induced stress (6 animals).

Regardless of whether the animal is active during the day, at night, or does not have a clear plan of activity, the maximum level of melatonin is always observed during the dark phase of a natural or artificially created cycle of alternating day and night (Binkley, 1988; Reiter, 1991; Arendt, 1995). Melatonin (Sigma-Aldrich Sp. z.o.o., Poznan, Poland) was introduced daily by intraperitoneal injections in a dose of 10 mg per kg body weight (b.w.) for 10 days in the early span of the animals' rest period (at 10.00 am and ended at midnight). It was dissolved in a minimum volume of ethanol and diluted in 0.9% NaCl to yield a dose of 10 mg per kg b.w., as described in previous studies by Bonnefont-Rousselot and Collin (2010) and Shin and co-workers (2015). Melatonin was intraperitoneally injected 30 min before ethanol.

Acute alcohol-induced stress was induced by intraperitoneal injection of ethanol in a dose of 0.75 g per kg b.w. per day. It was diluted from a 95% (v/v) solution to a concentration of 20% (v/v) with physiological saline (0.9%) and administered as intraperitoneal injections at a dose of 0.75 g per kg b.w. in an injection volume of 4.73 mL per kg b.w. for 10 days of the experiment, as described by Powers and Chester (2014). At the end of the trial (10 days), the mice were promptly decapitated. Samples were collected 24 h after the last drug administration and injection of ethanol (between 10.00 am and 12.00 am). The liver was also immediately removed and weighed. Briefly, hepatic tissue was excised, weighed, washed in ice-cold buffer, and minced. Minced tissue was rinsed with cold isolation buffer 0.15 M KCl to remove the blood and homogenized in a glass Potter-Elvehjem homogenizer with a motor-driven Teflon pestle on ice. The isolation buffer consisted of 0.25 M sucrose and 2 mM EDTA; the pH was adjusted to 7.0 with KOH. Homogenates (20% w/v) were prepared for the next differential centrifugation according to the method described by DeMartino and Goldberg (1978). After centrifugation, the supernatant fractions were saved and used after resuspension in 50 mM acetic acid/sodium acetate buffer, pH 5.0. These isolation fractions were homogenized and subjected to two freeze-thaw cycles.

The activity of alanyl aminopeptidase (AAP, EC 3.4.11.2) and leucyl aminopeptidase (LAP, EC 3.4.11.1) was determined spectrophotometrically as Fast Blue BB salt (4-benzoyl amino-2,5-diethoxybenzene-diazonium chloride) derivatives at 540 nm according to McDonald and Barrett (1986). The reaction was initiated by mixing 50  $\mu$ l of sample and 500  $\mu$ l of substrate incubation media with DMF (Serva, Germany), 60 min incubation at 37 °C, pH 6.0. Next, 500  $\mu$ l of stop buffer containing Fast Blue BB salt dissolved in 2% Tween 20 (Sigma, USA) was added, and measurements were carried out at 540 nm. For the determination of alanyl aminopeptidase activity, L-alanyl-2-naphthylamine in 0.1M PBS buffer was used as a substrate. L-leucyl-2-naphthyl amine in 0.1M PBS (pH 7.0) buffer was used as a substrate for the determination of leucyl aminopeptidase activity. Activities of other lysosomal enzymes, such as acid phosphatase (AcP, EC 3.1.3.2) and  $\beta$ -N-acetylglucosaminidase (NAG, EC 3.2.1.30), were determined spectrophotometrically as 4-nitrophenyl derivatives at 420 nm and measured as described by Barret and Heath (1977). The activity of enzymes was expressed in nmol per h and mg of protein.

**Results and Discussion.** Results of the current study revealed that activities of alanyl aminopeptidase and leucyl aminopeptidase were significantly increased (by 16.9%,  $p < 0.05$ ) in the hepatic tissue of mice treated by ethanol. Melatonin administration inhibited the enhanced activities of alanyl aminopeptidase (by 36.1%,  $p < 0.05$ ) and leucyl aminopeptidase (by 46%,  $p < 0.05$ ). The alanyl and leucyl aminopeptidase activities in the melatonin-treated group were decreased more than values obtained in the untreated control group (by 25.36% and 37.3%,  $p < 0.05$ , respectively). Also, activities of acid phosphatase and  $\beta$ -N-acetylglucosaminidase were non-significantly increased (by 11.2% and 17.9%,  $p > 0.05$ ) in the hepatic tissue of mice treated by ethanol. Melatonin administration inhibited the enhanced activities of acid phosphatase (by 3.94%,  $p > 0.05$ ) and increased  $\beta$ -N-acetylglucosaminidase activity (by 35%,  $p > 0.05$ ). The acid phosphatase and  $\beta$ -N-acetylglucosaminidase activities in the melatonin-treated group were increased more than values obtained in the untreated control group (by 7.9% and 10.1%,  $p > 0.05$ , respectively).

A possible mechanism connected with ethanol disruption is the process of assembly of lysosomes in cells, resulting in alcohol intoxication and the formation of lysosomes with a defective membrane (Donohue and Osna, 2003). A consequence of the synthesis of such lysosomes is the release of proteolytic enzymes and the imbalance between the activity of proteinases and their endogenous inhibitors. In ethanol-induced toxicity, ROS modify the structure of lysosomal proteases and thereby reduce their activity, which facilitates the passage of proteases into the cytosol and increases their activity (Lee et al., 2012). This is caused by the peroxidation of membrane lipids by acetaldehyde and free oxygen radicals generated in this process and the binding of



acetaldehyde to the functional groups of amino acid residues of proteins (Donohue and Osna, 2003; Li et al., 2014; El-Mas and Abdel-Rahman, 2019).

Animal studies suggest the initiation of different catabolic pathways depending on the nature of ethanol exposure. Acute ethanol exposure stimulates autophagy, while chronic exposure suppresses it. Acute ethanol-induced intoxication causes rapid hepatic polarization in mitochondria with the oxidation of ethanol in liver cells. This reaction induces superoxide production in mitochondria (i.e., superoxide burst). During chronic alcohol-induced intoxication, continuously produced free radicals damage hepatic cellular structures, which finally leads to dysfunction (Donohue and Thomes, 2014). Inflammation and altered activity of lysosomal enzymes in acute ethanol-induced poisoning or chronically occurring alcohol-dependent diseases are in most cases interrelated (Koll et al., 2002). Greater destruction of cell structure and lysosomal enzyme release was observed in patients with alcohol-related diseases by Milnerowicz and co-workers (2014).

The long-term consumption of ethanol causes alcoholic liver disease due to defects in mitochondrial respiration, redox balance, and lipid metabolism, leading to hepatic cell death (Jung et al., 2020). While acute ethanol treatment in mouse liver and primary hepatocytes activates autophagy to cope with acute cellular adverse events (Ding et al., 2010; Ni et al., 2013), chronic alcohol consumption inhibits autophagy flux due to impaired lysosome biogenesis and function (Chao et al., 2018). In both cases of chemical-induced liver injury, the pharmacological activation of autophagy protects against hepatotoxicity in part owing to the efficient removal of damaged protein and organelles (Ding et al., 2010; Ni et al., 2012; Jung et al., 2020).

**Conclusions.** The results indicate that melatonin participates in various defense mechanisms against ethanol-related oxidative stress by preventing lysosomal enzyme disruption, by inhibiting enhanced activities of alanyl aminopeptidase and leucyl aminopeptidase, thus reducing the extent of hepatic damage, mainly in the early phase of ethanol-caused toxicity.

*This research has been supported by The Visegrad Fund (Bratislava, Slovak Republic), and it is cordially appreciated by the authors.*



## БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ФИТОХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА АРГАНОВОГО МАСЛА

**Юссеф Летраш**

Аптека «Ульяд бен себах», Маракеш, Королевство Марокко

*Ycherif91@gmail.com*

**Введение.** Аргановое масло (*Argania Spinosa Kernel Oil*) заслужено называют «жидким золотом Марокко». Только в одной точке мира, в окрестностях Агадира в Королевстве Марокко на небольшой территории, растет дерево аргания колючая (*Argania spinosa*). Это «железное» дерево находится под защитой UNESCO. А для местных жителей аргания – это символ жизни и вечности, настоящего и будущего. Населяющие Марокко берберские племена не зря называют арганию еще и «деревом жизни». Они втирали аргановое масло в волосы, кожу и ногти. Благодаря чему имели эластичную кожу и здоровые сильные волосы, использовали для лечения солнечных ожогов, юношеских угрей, обветренной и проблемной кожи. До сих пор аргановое масло добывают ремесленным способом. Но это не главная причина его дороговизны. Дело в том, что с 1 гектара аргановой рощи можно собрать всего 200 кг плодов, из которых получают всего 1 литр масла.

**Цель исследования.** Провести анализ литературных данных по экспериментальному изучению фармакологических свойств арганового масла.

**Материалы и методы.** Материалом исследования послужили экспериментальные и клинические научные статьи из медицинских журналов. Для достижения поставленной цели были использованы методы дискурсивного, текстового и сравнительного анализа.

**Результаты и обсуждения.** Фитохимический состав арганового масла представлен высоким содержанием витамина Е (по содержанию этого «витамина молодости» масло арганы в 3 раза превосходит оливковое масло), каротиноидами (предшественники витамина А), олеиновой жирной кислотой (Омега (Ω)-9) в количестве 40-60%) и линолевой (Ω-6) жирной кислотой (28-36%). Также в составе арганового масла присутствуют другие жирные кислоты (пальмитиновая - 13-16%, стеариновая 6-8%), феруловая кислота, полифенолы, фитостеролы, тритерпеновые спирты, а также мощный природный антиоксидант сквален. Наличие в аргановом масле биологически-активных соединений раскрывает широкий спектр фармакологический эффектов, что подтверждает анализ литературных источников.

Применение арганового масла приводит к существенному снижению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, а также способствует повышению эффективности комплексного лечения таких заболеваний. В составе арганового масла присутствует комплекс веществ (его составляющие – витамин

Е,  $\Omega$ -6 и  $\Omega$ -9 жирные кислоты, феруловая кислота), который способствует восстановлению нормального артериального давления и ритма сердца, снижению содержания холестерина в крови, улучшает реологические свойства крови и предупреждает развитие воспалительных процессов в сердце и кровеносных сосудах. Именно поэтому регулярное употребление в пищу масла арганы можно рекомендовать для профилактики и в составе комплексного лечения атеросклероза, артериальной гипертонии, ишемической болезни сердца, тромбозов, тромбофлебитов, варикозного расширения вен.

Повышает эффективность комплексного лечения инфекционно-воспалительных заболеваний бактериальной и грибковой этиологии. В составе арганового масла содержатся противовоспалительные соединения – каротиноиды, витамин Е, полифенолы, фитостеролы и полиненасыщенные жирные кислоты, а также сквален и феруловая кислота, обладающие бактерицидным действием. В борьбе с патогенными бактериями, вирусами и грибами также проявляют активность содержащиеся в аргановом масле тритерпеновые спирты.

Способствует повышению иммунитета, очищению организма от токсических веществ, препятствует преждевременному старению, снижает риск развития онкологических заболеваний. Аргановое масло является мощным источником антиоксидантов, способствующих укреплению иммунной защиты и весьма активных в борьбе с провоцирующими преждевременное старение и развитие онкологических заболеваний свободными радикалами (в числе антиоксидантов масла арганы – витамин Е,  $\Omega$ -6 и  $\Omega$ -9 жирные кислоты, сквален, полифенолы, феруловая кислота). Согласно недавним исследованиям американских ученых, олеиновая кислота, которой особенно богато аргановое масло, способна подавлять рост раковых клеток при онкологических заболеваниях молочной железы, желудка и кишечника.

Оказывает нормализующее действие на функциональное состояние женской половой сферы и мужской мочеполовой системы. Содержащиеся в значительном количестве в масле арганы витамин Е и каротиноиды играют важную роль в работе репродуктивной системы (в частности, эти вещества принимают активное участие в сперматогенезе, а также в синтезе женских и мужских половых гормонов).

Способствует улучшению работы органов зрения. Входящие в состав арганового масла  $\Omega$ -6 и  $\Omega$ -9 жирные кислоты, витамин Е и каротиноиды благотворно влияют на функциональное состояние зрительного аппарата, препятствуя развитию таких заболеваний как ксерофтальмия, блефариты, блефароконъюнктивиты,

«куриная слепота» (гемералопия), катаракта, глаукома, диабетическая ретинопатия, макулодистрофия (дегенерация желтого пятна сетчатки).

Обеспечивает улучшение утилизации пищевой глюкозы и повышение секреции гормона поджелудочной железы инсулина. Данное свойство арганового масла в значительной степени связано с присутствием в составе этой субстанции витамина Е,  $\Omega$ -6 и  $\Omega$ -9 жирных кислот, каротиноидов и феруловой кислоты.

Способствует улучшению функционального состояния печени и желудочно-кишечного тракта.

При наружном применении масло арганы улучшает кровообращение и микроциркуляцию крови, оказывает противовоспалительное действие, активизирует процессы грануляции и эпителизации, ускоряет заживление повреждений кожи, способствует устранению боли в мышцах и суставах (выраженное ранозаживляющее действие арганового масла обусловлено присутствием в его составе витамина Е, каротиноидов, сквалена и феруловой кислоты). Именно поэтому рекомендуется использовать наружно аргановое масло для массажа при подагре, остеохондрозе, артрите, артрозе, а также полезно делать аппликации с маслом арганы в составе комплексного лечения травматических повреждений кожи и дерматологических заболеваний (грибковые дерматозы, псориаз, нейродермит, сухая экзема, угревая сыпь, крапивница). При регулярном наружном применении арганового масла возможно избежать образования рубцов и шрамов после ожогов, порезов или после перенесенной ветряной оспы.

Регулярное внутреннее употребление масла арганы рекомендуется в составе профилактики и комплексного лечения сердечно-сосудистых заболеваний, заболеваний зрительного аппарата, болезни Альцгеймера, заболеваний органов репродуктивной системы (в том числе при различных нарушениях процесса сперматогенеза). Аргановое масло также эффективно в качестве вспомогательного средства при комплексном лечении различных инфекционно-воспалительных заболеваний.

Также полезно употребление в пищу арганового масла женщинам при климактерическом периоде, а также тем, кто страдает ожирением или сахарным диабетом I-го типа.

Стоит отметить, что масло арганы широко известно в косметологии как эффективное натуральное средство для ухода за поврежденными, ломкими и секущимися волосами. Восстанавливающее структуру тусклых и безжизненных волос, масло арганы придает им естественный здоровый блеск, мягкость и шелковистость, а также защищает волосы от вредного влияния факторов внешней среды (чрезмерное воздействие солнечных лучей, резкие перепады

температуры и т.п.). Питающее и увлажняющее кожу головы, улучшающее кровоснабжение волосяных луковиц, оказывающее противовоспалительное, антибактериальное и противогрибковое действие, нормализующее секрецию сальных желез кожи головы, аргановое масло может находить применение в составе комплексного лечения алопеции, жирной перхоти и себореи.

**Выводы.** В результате анализа литературных данных по изучению фармакологических свойств арганового масла было доказано, что данная растительная субстанция обладает достаточно широким спектром терапевтических эффектов за счет наличия в ее уникальной фитохимической комбинации биологически-активных соединений.

## THE EFFECT OF LOGANIC ACID, AN IRIDOID GLYCOSIDE EXTRACTED FROM *CORNUS MAS L.* FRUITS, ON PLASMA LIPID PROFILE IN EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS

<sup>1</sup>Kuchurka O.M., <sup>1</sup>Chaban M. O., <sup>1</sup>Brodyak I.V.,

<sup>2</sup>Kucharska A.Z., <sup>1</sup>Sybirna N.O.

<sup>1</sup>Ivan Franko National University of Lviv, Lviv, Ukraine

<sup>2</sup>Wrocław University of Environmental and Life Sciences, C.K. Wrocław, Poland

*alishkabond007@gmail.com*

**Introduction.** Dyslipidemia, the changes in blood plasma lipid profile, is a global healthcare problem and one of the consequences of diabetes mellitus (DM) causing severe complications, such as chronic inflammation and atherosclerosis. Antioxidative compounds have been proven to alleviate the conditions of patients with diabetes, specifically by adjusting lipid content in blood plasma. Cornelian cherry (*Cornus mas L.*) is a rich source of antioxidants. One of the main glycosides of its fruits, loganic acid, was proven effective against inflammation and diet-induced dyslipidemia.

**Aim of the study.** Investigate the impact of loganic acid (iridoid-rich fraction of yellow cornelian cherry fruits of cultivars "Yantarnyi" – BDPA 14131 and 'Flava' – BDPA 8795) on blood plasma lipid profile of rats with streptozotocin-induced DM.

**Materials and Methods.** The study was conducted on Wistar male rats with starting weight 120–150 g. Experimental DM was induced by an intraperitoneal injection of streptozotocin at a dose of 55 mg per kg bw dissolved in citrate buffer solution (pH 4,5). Starting from the 10<sup>th</sup> day after the induction of diabetes, the loganic acid was administered orally to diabetic rats at a dose of 20 mg per kg bw daily during 14 days. After the experimental period, animals of control and diabetic groups and the diabetics administered loganic acid were decapitated with the use of

anesthesia, and the biomaterials for further analysis were collected. The plasma levels of total cholesterol, triglycerides, high density lipoproteins (HDL) and low density lipoproteins (LDL) were determined using commercial reagents "Filisit-Diagnostics" (Dnipro, Ukraine).

**Results and Discussion.** The induction of streptozotocin-induced DM is accompanied with increase of cholesterol and triglyceride levels in blood plasma of the animals; it is also followed by reduction of HDL levels and elevation of LDL levels, which has been confirmed by our results. The administration of loganic acid led to decrease in total cholesterol, triglycerides and LDL content and significant increase in HDL.

As far as blood plasma lipid profile indexes are important clinical biomarkers, it is possible to evaluate the influence of applied medicine on patients with diabetes by analyzing the changes in their values. Loganic acid, as an antioxidant compound, has a property to improve glycemic control and upregulate several transcriptional factors involved in intracellular signaling pathways, which, in turn, results in improved lipid profile indexes.

**Conclusions.** We have ascertained the antiatherogenic effect of loganic acid in streptozotocin-induced DM.

## THE ANTIOXIDATIVE EFFECTS OF EXTRACTS DERIVED FROM STALKS AND ROOTS OF *CHELIDONIUM MAJUS L.* USING THE *IN VITRO* HUMAN BLOOD MODEL

Nataniel Stefanowski, Halyna Tkachenko, Natalia Kurhaluk

Institute of Biology and Earth Sciences, Pomeranian University in Słupsk,  
Słupsk, Poland

*natanielstefanowski89@gmail.com*

**Introduction.** An imbalance between oxidants and antioxidants in favor of the oxidants, potentially leading to damage, is termed "oxidative stress" (Chen and Zhong, 2014). Oxidants are formed as a normal product of aerobic metabolism but can be produced at elevated rates under pathophysiological conditions (Sies, 2015; Kudryavtseva et al., 2016). Reactive oxygen species (ROS) are intermediaries produced by normal oxygen metabolism (Daenen et al., 2019). ROS can play, and in fact, they do, several physiological roles (i.e., cell signaling), and they are normally generated as by-products of oxygen metabolism. Despite this, environmental stressors (i.e., UV, ionizing radiations, pollutants, and heavy metals) and xenobiotics (i.e., antiproliferative drugs) contribute to greatly increase ROS production, therefore causing the imbalance that leads to cell and tissue damage (oxidative stress) (Pizzino et al., 2017). Oxidative stress is

important in the development of chronic degenerative diseases including coronary heart disease, cancer, aging, etc. (Burton and Jauniaux, 2010; Sies, 2015).

Antioxidants are defined as compounds that can delay, inhibit, or prevent the oxidation of oxidizable materials by scavenging free radicals and diminishing oxidative stress (Brieger et al., 2012; Petruk et al., 2018). Antioxidants contained in natural phytochemicals are gaining increasing attention and are now being used therapeutically to scavenge ROS and consequently mitigate many of the effects caused by oxidative stress (Liou and Storz, 2010; Krylatov et al., 2018; Pisoschi et al., 2016; Dai and Mumper, 2010; Unuofin and Lebelo, 2020). A number of naturally occurring chemical substances and phytochemicals (polyphenols, terpenoids, nitrogen-containing alkaloids, and sulfur-containing compounds) in plants of the *Papaveraceae* family exhibit antioxidant activity (Gilca et al., 2010). *Chelidonium majus* L. (family Papaveraceae), or greater celandine, is an important plant in western phytotherapy and in traditional Chinese medicine. Greater celandine is a short-lived hemicryptophyte (Samatadze et al., 2020). From April to October, the plant produces umbellate inflorescences with 2–6 flowers, which have 4 bright yellow petals and two whitish, early dropping sepals. The fruit is an elongated (3 cm), pod-shaped, multi-seeded capsule, dehiscent with two valves. The whole plant contains yellow to orange latex. Greater celandine is native in Europe, the western and central part of Asia, and northern Africa. *C. majus* grows in the lowlands and foothills in leafy forests, in brushwood, parks, gardens, on the roadsides, and around buildings (Zielińska et al., 2018). Crude extracts of *C. majus*, as well as purified compounds derived from it, exhibit a broad spectrum of biological activities (antiinflammatory, antimicrobial, antitumoral, analgesic, hepatoprotective and antioxidant) that support some of the traditional uses of *C. majus* (Zielińska et al., 2018; Nawrot et al., 2016). Screening of *C. majus* for other biological activities including antioxidant and anti-inflammatory activities is essential and may be effective for searching the preventive agents in the pathogenesis of some metabolic diseases.

**Aim.** The current study investigated the effects of extracts derived from stalks and roots of *C. majus* collected from rural and urban agglomerations on levels of 2-thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) as biomarkers of lipid peroxidation in the human blood after incubation with the extracts *in vitro*.

**Materials and methods. Collection of Plant Materials.** Plant materials of *C. majus* (stalks and roots) were harvested from natural habitats on the territory of the Kartuzy district (54°20'06"N 18°12'05"E) in the Pomeranian province (northern part of Poland). Raw materials were collected from urban and rural agglomerations.

**Preparation of Plants Extracts.** Freshly collected stalks and roots were washed, weighed, crushed, and homogenized in 0.1M phosphate buffer (pH 7.4) (in proportion

1:19, w/w) at room temperature. The extracts were then filtered and used for analysis. The extracts were stored at  $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$  until use.

**Human blood samples.** Blood (10-20 ml) was obtained from normal volunteers *via* venipuncture (4 males and 5 females aged 28-58-years old). The Research Ethics Committee of the Regional Medical Commission in Gdańsk (Poland) approved the study (KB-31/18). All patients provided written informed consent before the start of the study procedures. Human erythrocytes from citrated blood were isolated by centrifugation at 3,000 rpm for 10 min and washed two times with 4 mM phosphate buffer (pH 7.4) and then re-suspended using the same buffer to the desired hematocrit level. Cells stored at  $4\text{ }^{\circ}\text{C}$  were used within 6 h of sample preparation. Blood samples were incubated with 4 mM phosphate buffer (pH 7.4) (control) and pre-incubated with the extracts (5 mg/mL) at  $37^{\circ}\text{C}$  for 60 min. This reaction mixture was shaken gently while being incubated for a fixed interval at  $37^{\circ}\text{C}$ . Phosphate buffer for positive control was used.

**2-Thiobarbituric Acid Reactive Substances (TBARS) assay.** The level of lipid peroxidation was determined by quantifying the concentration of 2-thiobarbituric acid reacting substances (TBARS) with the Kamyshnikov (2004) method for determining the malonic dialdehyde (MDA) concentration. This method is based on the reaction of the degradation of the lipid peroxidation product, MDA, with TBA under high temperature and acidity to generate a colored adduct that is measured spectrophotometrically. The  $\mu\text{mol}$  of MDA per L was calculated using  $1.56 \cdot 10^5\text{ mM}^{-1}\text{ cm}^{-1}$  as the extinction coefficient.

**Statistical analysis.** The mean  $\pm$  S.E.M. values were calculated for each group to determine the significance of the intergroup difference. All variables were tested for normal distribution using the Kolmogorov-Smirnov and Lilliefors test ( $p > 0.05$ ). The significance of differences between the values (significance level,  $p < 0.05$ ) was examined using the Kruskal–Wallis  $H$  test (Zar, 1999). All statistical calculation was performed on separate data from each individual with STATISTICA 8.0 software (StatSoft, Krakow, Poland).

**Results and discussion.** Lipid peroxidation end product determination is a widely used marker of oxidative stress (Xiong et al., 2020; Morita et al., 2016). Malondialdehyde (MDA) and 4-hydroxy-2-nonenal (HNE) represent the most investigated end product of lipid oxidation (Hazell et al., 1994). MDA, alkenals, and alkadienals constitute the 2-thiobarbituric acid reactive substances (TBARS), which can react with two equivalents of 2-thiobarbituric acid (TBA) to give a pink adduct complex, easily measured by a spectrophotometric or fluorimetric assay (Socrier et al., 2017). The values of lipid peroxidation by-products in human blood after *in vitro* incubation with root and stalk extracts of *C. majus* collected from rural and urban agglomerations are shown in Figure 1.



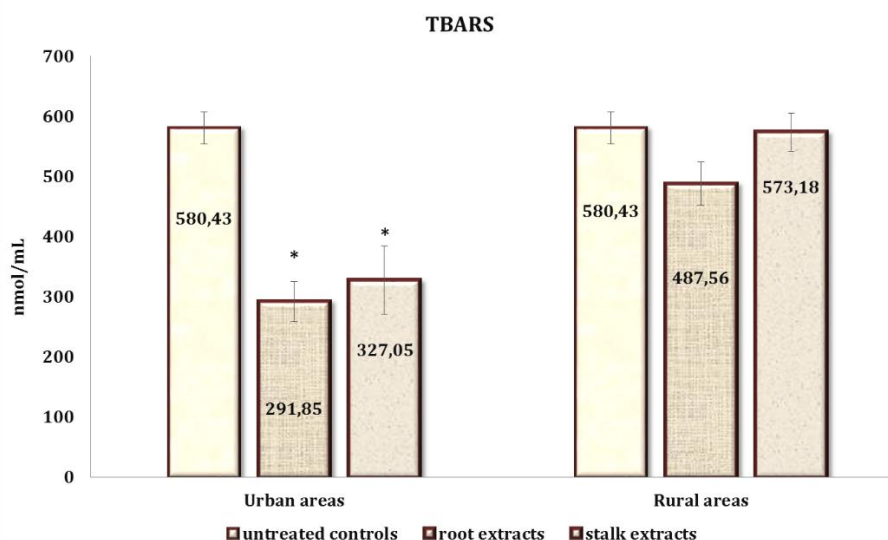


Fig. 1. The TBARS content as a biomarker of lipid peroxidation in the human erythrocytes suspension after *in vitro* incubation with extracts obtained from stalks and roots of *C. majus* collected from rural and urban areas of Pomeranian regions (northern Poland) (n = 9).

\* – changes were statistically significant ( $p < 0.05$ ) compared to the untreated control (phosphate buffer as a control sample).

Significant changes for TBARS level between the value in the untreated samples and the human blood after incubation with extracts derived from stalks of *C. majus* collected from urban areas were noted ( $580.43 \pm 27.0$  nmol/mL vs.  $291.85 \pm 33.56$  nmol/mL). There was a 50% decrease ( $p < 0.05$ ) in levels of lipid peroxidation byproducts compared to the control samples. Similarly, TBARS level between the untreated samples and human blood after incubation with extracts derived from stalks of *C. majus* collected from urban agglomerations was lower by 44% ( $580.43 \pm 27.0$  nmol/mL vs.  $327.05 \pm 56.26$  nmol/mL). We obtained different results after analyzing extracts of greater celandine collected from rural areas. Statistically insignificant decrease in TBARS levels was observed when blood samples were incubated with root and stalk extracts derived from the *C. majus* collected from rural agglomerations ( $487.56 \pm 36.02$  nmol/mL for roots and  $573.18 \pm 31.91$  nmol/mL for stalks) compared to the untreated samples ( $580.43 \pm 27.0$  nmol/mL). There was a decrease in TBARS levels by 16% ( $p > 0.05$ ) and 1.25% ( $p > 0.05$ ), respectively, compared to the control samples.

**Conclusions.** Thus, extracts obtained from both the stalk and root of *C. majus* collected from only urban agglomerations caused a significant decrease in the level of lipid peroxidation byproducts after incubation with the human blood *in vitro*. In conclusion, the antioxidative effects of extracts derived from *C. majus* in the human blood suspension will be further studied in detail. The pronounced effect of *C. majus* extract, probably, could be attributed to its secondary metabolites content, e.g. alkaloids, polyphenols, and flavonoids contents. The obtained information may be

useful in the clinical usage of plants in medicine. Hence, extensive research is needed for further investigation towards compound isolated, toxicological studies, and clinical trials of the effective compounds. Finally, these findings justify the traditional uses of *C. majus* for therapeutic purposes in medicine and veterinary.

## ВПЛИВ РОСЛИННОГО ЗБОРУ НА БІЛКОВИЙ ОБМІН У ЩУРІВ З ДЕКСАМЕТАЗОН-ІНДУКОВОНОЮ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЮ

Савич А.О., Марчишин С.М.

Тернопільський національний медичний університет

імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

*alonasavych@gmail.com*

**Вступ.** Цукровий діабет (ЦД) є хронічним ендокринним захворюванням, що супроводжується порушенням усіх ланок метаболізму – вуглеводного, жирового та білкового. ЦД 2 типу – одна з пріоритетних проблем ВООЗ, оскільки епідеміологічна ситуація погіршується з року в рік, адже кількість хворих невинно зростає, що збільшує смертність та інвалідизацію населення через розвиток діабетичних ангіопатій. Окрім цього, за офіційною інформацією Міжнародної федерації діабету (2019), прогнозується, що до 2040 року число хворих зросте до 642 мільйонів.

Тому оптимізація існуючої фармакотерапії, пошук та вивчення нових засобів для профілактики та лікування цієї хвороби та її небезпечних ускладнень є актуальним питанням фармації та медицини.

Одним з ефективних напрямків фармакотерапії ЦД 2 типу є використання засобів рослинного походження, що є виправданим методом лікування, оскільки має деякі переваги, а саме – відносно низька токсичність, помірний фармакологічний ефект, широкий спектр фармакологічних властивостей та економічна вигідність. Особливої уваги заслуговують поєднання різних лікарських рослин, оскільки такі фітосуміші можуть мати більше біологічно активних речовин, що впливатимуть на різні ланки патогенетичного механізму розвитку ЦД 2 типу та його ускладнень.

**Мета дослідження.** Таким чином, метою нашого дослідження було вивчити вплив рослинного збору на білковий обмін у щурів з дексаметазон-індукованою інсулінорезистентністю.

**Матеріали та методи.** Об'єктом для дослідження був рослинний збір, до складу якого входять кропиви листки, кульбаби корені, чорниці пагони, шипшини плоди та м'яти перцевої листки.

Дослідження проводили на білих статевозрілих щурах-самцях масою 180-200г, що були розведені у розпліднику віварію ЦНДЛ Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, де утримувалися у відповідних умовах при постійній температурі  $22\pm 1^\circ\text{C}$ , вологості 40-70% та 12-годинному циклі світло/темрява. Протягом всього періоду експерименту тварини отримували стандартний режим харчування та воду *ad libitum*.

Інсулінорезистентність, яка є основним механізмом розвитку ЦД 2 типу, викликали підшкірними ін'єкціями розчину дексаметазону (KRKA, Словенія) 0.1 мг/кг/добу протягом 15 днів. Інтактна група тварин отримувала ін'єкції NaCl 0,9% у відповідному режимі. Піддослідна група тварин отримувала лікування у вигляді водного екстракту (1:10) даного рослинного збору у дозі 12 мл/кг/добу протягом 15 днів. Як препарати порівняння використовували водний екстракт (1:20) офіційного збору «Арфазетин» (ПрАТ «Віола», Україна) у дозі 9 мл/кг/добу та суспензію метформіну (SANDOZ®, Німеччина) 60 мг/кг/добу в аналогічному режимі. Для проведення біохімічного аналізу збирали кров з хвостової вени. Вміст загального білка визначали біуретовим методом.

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили методами варіаційної статистики за допомогою критерію Манна-Уїтні. Розходження вважали статистично значущим при  $p < 0,05$ .

**Результати та обговорення.** Введення дексаметазону щурам спричиняло порушення білкового обміну, що проявлялося зниження вмісту загального білка ( $55,1\pm 0,79$  г/л) у сироватці крові на 17% відносно інтактної групи ( $66,59\pm 1,54$  г/л),  $p < 0,05$ . Введення водного екстракту рослинного збору сприяло покращенню білкового метаболізму за рахунок підвищення вмісту загального білка крові ( $68,64\pm 0,29$  г/л) на 21% у порівнянні з тваринами з контрольної групи,  $p < 0,05$ . За результатами дослідження було встановлено, що даний рослинний збір за ефективністю щодо регуляції білкового метаболізму поступався препарату порівняння таблеткам метформіну ( $78,24\pm 0,18$  г/л), проте перевершував офіційний збір «Арфазетин» ( $64,81\pm 0,22$  г/л).

**Висновки.** Одержані результати фармакологічного дослідження свідчать про здатність рослинного збору, до складу якого входять кропиви листки, кульбаби корені, чорниці пагони, шипшини плоди та м'яти перцевої листки, регулювати білковий обмін у тварин, що зазнав порушення на тлі інсулінорезистентності індукованої дексаметазоном.

## ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИОКСИДАНТНОЇ АКТИВНОСТІ СЕРЕД ПОХІДНИХ 3-БЕНЗИЛ-8-ПРОПІЛКСАНТИНУ

Александрова К.В., Михальченко Є.К.

Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя, Україна  
*ekm0989@gmail.com*

**Вступ.** У дослідженнях останніх років встановлено, що у патогенезі більшості захворювань (хвороби серцево-судинної, нервової системи, печінки, легень та ін.), що визначають основну частку смертності та інвалідизації населення, важливу роль відіграє оксидативний стрес, який включає вільнорадикальне (ВРО) та перекисне окислення, що призводять до пошкодження мембран і загибелі клітин.

Накопичення в клітині активних форм кисню (АФК) чинить згубний вплив на її складові, такі як нуклеїнові кислоти, білки та ліпіди. Таким чином, це може спричинити такі захворювання, як атеросклероз, цукровий діабет, ішемічний інсульт та передчасне старіння. Пошук антиоксидантних сполук, які можуть порушувати патологічні біохімічні процеси на різних стадіях оксидативного стресу і, отже, своєчасне надання профілактичного та терапевтичного ефекту, є важливою сферою для сучасних фармацевтичних наук.

Незважаючи на велику кількість експериментальних досліджень, більшість препаратів у клінічній практиці не дали очікуваного результату. Тому фармакологічні засоби метаболічної корекції станів, зумовлених оксидативним стресом, необхідно інтенсивно розробляти. Останнім часом все більшу увагу привертають синтетичні препарати з властивостями антиоксидантів. Одержання нових речовин має відбуватись за алгоритмом, що, насамперед, враховував би *in silico* розрахунки предикторів біодоступності та токсичності майбутньої сполуки, що є підставою для синтезу та вивчення антиоксидантної дії *in vitro* та *in vivo*.

**Метою дослідження** був пошук сполук з антиоксидантними властивостями серед новосинтезованих ксантинів.

**Матеріали та методи.** Дослідження антиоксидантних властивостей похідних 3-бензил-8-пропілксантину проводилось за допомогою методів *in vitro*: пригнічення окислювальної модифікації білків, ініціювання перекисного окислення ліпідів та інгібування NO<sup>•</sup>радикалу.

Для виявлення глибини патологічного процесу та ступеню розвитку оксидативного стресу в клітинах визначають окислені амінокислотні залишки білків, які утворюються при ініціації вільнорадикального окислення реактивом Фентона *in vitro*, за реакцією з 2,4-динітрофенілгідразином (2,4-ДНФГ).

Ініціація окислювальної модифікації білка здійснюється в гомогенаті

серця нелінійних білих щурів за допомогою Реактива Фентона. До 250 мг гомогенату тканини додавали 7 мл 0,5 М фосфатного буфера (температура розведення 5°C) і центрифугували при 11000 g протягом 30 хвилин (при 10°C). До 0,1 мл підготовленого супернатанту додавали 0,1 мл досліджуваних сполук (у концентраціях  $10^{-3}$ ,  $10^{-5}$  або  $10^{-7}$  моль/л, що відповідає концентрації найбільш поширених внутрішньоклітинних метаболітів), 0,1 мл 2,8% розчину ферум (II) сульфату, 0,1 мл 4% розчину перекису водню та інкубували при 37 °C протягом 2 годин. Потім додавали 0,1 мл 20% трихлороцтової кислоти і центрифугували протягом 30 хвилин при 3000 об/хв (15°C). До розчину, який залишився після центрифугування, додавали 1 мл 2,2% розчину 2,4-динітрофенілгідразину (приготовленого в 7% розчині соляної кислоти), інкубували протягом 1 години при 37°C і центрифугували протягом 10 хвилин при 3000 об/хв. Осад промивали 3 мл етилацетату. Після висихання додавали 3 мл 8 М розчину сечовини і 1 мл 2 М розчину соляної кислоти. Після цього виміряли оптичну щільність отриманого розчину спектрофотометрично при 274 та 363 нм (контрольний розчин – 0,5 М фосфатний буфер). В якості еталону порівняння використовують емоксипін. Визначають відповідно альдегідфенілгідразони (АФГ) та кетонфенілгідразони (КФГ), які характеризують у випадку спонтанної ОМБ ступінь окисної деструкції білкової молекули, а при індукованій ОМБ свідчать про виснаження резервно-адаптаційних можливостей організму.

Антиоксидантну активність (АОА) обчислювали наступним рівнянням:

$$АОА = \frac{E_d - E_k}{E_k} \cdot 100\%,$$

де  $E_d$  – екстинція дослідної проби;

$E_k$  – екстинція контрольної проби.

**Результати та обговорення.** Вихідна сполука 3-бензил-8-пропілксантин показала виражену антиоксидантну дію, яка перевищувала АОА референс-препарату – емоксипіну на 47,27%.

3-Бензил-8-пропілксантиніди-7 при концентрації  $10^{-3}$  моль/л були більш активнішими, ніж референсний препарат. При концентраціях  $10^{-5}$  моль/л та  $10^{-7}$  моль/л ці сполуки виявляли АОА вищу, ніж активність емоксипіну. Найбільш активними сполуками серед цієї групи були натрій 3-бензил-8-пропілксантин-7-ід та піперазин 3-бензил-8-пропілксантин-7-ід.

Введення в положення 7 залишку ацетатної кислоти приводило до незначного посилення антиоксидантної дії в порівнянні з вихідним 3-бензил-8-пропілксантином. Група солей 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти

була менш активною у порівнянні з групою ксантинів-7, проте їх показники АОА наближаються або перевищують еталон порівняння – емоксипін.

**Висновки.** За результатами експерименту було встановлено, що антиоксидантні властивості сполук більшою мірою залежать від структури та природи замісників у положенні 7, а для усіх солей – від характеру катіону.

Таким чином, проведені дослідження є експериментальним підґрунтям для подальшого пошуку потенційних антиоксидантів в ряду 3,8-дизаміщених похідних ксантину.

## **ФУНКЦІОНАЛЬНА АКТИВНІСТЬ ІМУНОКОМПЕТЕНТНИХ КЛІТИН ЗА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ У РАЗІ ВВЕДЕННЯ КОНЦЕНТРАТУ ЧЕРВОНОГО ВИНОГРАДНОГО ВИНА, ЗБАГАЧЕНОГО ПРИРОДНИМ КОМПЛЕКСОМ ПОЛІФЕНОЛІВ**

**Сабадашка М., Морозович А., Герцик Д., Стецюк В., Сибірна Н.**

Львівський національний університет імені Івана Франка, Львів, Україна

*mariya.sabadashka@lnu.edu.ua*

**Вступ.** Природні поліфеноли є потенційними поліфункціональними агентами, які можуть стати основою для нових антидіабетичних препаратів, що коригуватимуть порушення клітинного імунітету.

**Мета роботи:** дослідити механізми імуномодулюючої дії концентрату з червоного виноградного вина, збагаченого природним поліфенольним комплексом (концентрат ПК) за експериментального цукрового діабету (ЕЦД).

**Матеріали та методи.** Дослідження проводили на білих щурах самцях лінії Вістар масою 150–200 г згідно зі «Загальними принципами роботи на тваринах» (Київ, 2001). Концентрат ПК вводили щоденно перорально у перерахунку 45 мг поліфенольних сполук на 1 кг маси тіла впродовж 14 днів контрольним тваринам і тваринам зі стрептозотоцин-індукованим ЕЦД. Досліджували фагоцитарну активність лейкоцитів периферичної крові та перитонеальних макрофагів, яку оцінювали за фагоцитарним індексом (ФІ, кількість активних фагоцитів) і фагоцитарним числом (ФЧ, середня кількість фагоцитованих неопсонізованих дріжджів в 1 активному фагоциті) через 30 та 120 хв інкубації без та за стимулювання трипептидом fMLP, виявляли катіонні лізосомальні білки, активність мієлопероксидази та NADPH-оксидази. Статистичну обробку результатів здійснювали з допомогою програми Microsoft Excel, обчислюючи t-критерій Стьюдента.

**Результати та обговорення.** Встановлено підвищення ФІ та ФЧ лейкоцитів крові та перитонеальних макрофагів через 30 та 120 хв інкубації без

та за додавання fMLP за ЕЦД у разі введення концентрату ПК порівняно з показниками за ЕЦД. Спостерігали збільшення рівня катіонних білків, активності мієлопероксидази у лейкоцитах і макрофагах за цих умов. Стимулювання клітин fMLP не зумовлювало достовірних змін показників. Виявлено зниження активності NADPH-оксидази за спонтанного та індукованого НСТ-тесту в лейкоцитах та макрофагах за ЕЦД при введенні концентрату ПК порівняно з даними за патології.

**Висновки.** У результаті проведених досліджень доведено позитивний коригуючий вплив концентрату ПК як засобу з імуномодулюючою дією за ЕЦД, однак молекулярні механізми його дії потребують подальшого вивчення.

## **ПРОТИМІКРОБНА ДІЯ ГУСТИХ ЕКСТРАКТІВ ПОЛІФЕНОЛІВ *RUBUS IDAEUS* НА ГРАМПОЗИТИВНІ МІКРООРГАНІЗМИ**

**Андрєєва І.Д., Осолодченко Т.П., Завада Н.П.**

ДУ «Інститут мікробіології та імунології імені І.І. Мечникова  
Національної академії медичних наук України», Харків, Україна

*idandreyeva@gmail.com*

**Вступ.** Рослинні поліфеноли мають широкий спектр біологічної активності. Повідомлення про антибактеріальні властивості поліфенолів рослинного походження спонукають до нових досліджень цих речовин з метою створення на їх основі нових протимікробних засобів.

**Мета дослідження** – визначення активності сумарних поліфенолів малини звичайної (*Rubus idaeus*) щодо грамполозитивних мікроорганізмів шляхом первинного мікробіологічного скринінгу.

**Матеріали та методи.** У рамках первинного мікробіологічного скринінгу досліджено протимікробну активність 10-ти зразків екстрактів поліфенольних сполук, які були вилучені з малини звичайної (*Rubus idaeus*) віком від 3-х до 5-ти років стосовно грамполозитивних мікроорганізмів. Досліджені по 2 зразки екстрактів суми поліфенолів, виділених з деревини та листя, 4 зразки екстрактів макухи ягід та 2 зразки суміші екстрактів макухи ягід та деревини малини звичайної. Екстракцію фенольних сполук, їх детектування та аналіз проведено у Національному фармацевтичному університеті МОЗ України. Екстракція поліфенолів з рослинної сировини проведена за методом мацерації при кімнатній температурі впродовж 14 діб. У якості екстрагентів застосовані 96,0% етанол та вода. Співвідношення рослинної сировини і екстрагента складало 1:1 (мас.:об.). Отримані витяжки піддавали очищенню, упарюванню впродовж 6-ти годин та висушіванню при кімнатній температурі впродовж 24 годин. Наявність суми

поліфенолів визначали спектрофотометричним методом на спектрофотометрах СФ-46 та СФ-56 при довжині хвилі 270 нм. З отриманих густих екстрактів поліфенолів готували 1,0% водяні розчини. Для мікробіологічних досліджень використано грампозитивні тест-штами, загальноприйняті при первинному визначенні протимікробної дії (*S. aureus* ATCC 25923 та *B. subtilis* ATCC 6633), які було отримано з лабораторії загальної мікробіології з Музеєм мікроорганізмів ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова Національної академії медичних наук України». Антимікробну активність досліджуваних зразків визначали дифузійним методом «колодязів» з вимірюванням діаметрів зон затримки росту мікроорганізмів з використанням агару Мюлера-Хинтона. Мікробне навантаження становило  $10^7$  мікробних клітин на 1 мл середовища і встановлювалося за стандартом McFarland. При оцінці антибактеріальної активності досліджуваних рослинних екстрактів застосовували такі критерії: відсутність зон затримки росту мікроорганізмів навколо лунки, а також зони затримки до 10 мм вказує на те, що мікроорганізм не чутливий до внесеного в лунку препарату або концентрації антимікробної речовини; зони затримки росту діаметром 10-15 мм вказують на малу чутливість культури до випробовуваної концентрації антимікробної речовини; зони затримки росту діаметром 15-25 мм розцінюються, як показник помірної чутливості мікроорганізму до концентрації випробовуваної речовини; зони затримки росту, діаметр яких перевищує 25 мм, свідчить про високу чутливість мікроорганізмів до випробовуваної концентрації антимікробної речовини. При постановці дослідів додатково проводили контролі росту культури в середовищі без досліджуваних речовин у розчиннику, контролі чистоти суспензії мікроорганізму та стерильності середовища. Експерименти проведені у трьох повторях.

**Результати та обговорення.** За результатами проведених досліджень встановлено, що ступінь чутливості тест-штамів грампозитивних мікроорганізмів до переважної більшості екстрактів поліфенолів малини звичайної (*Rubus idaeus*) був помірним. Висока чутливість *S. aureus* ATCC 25923 встановлена до 20,0% досліджених зразків та *B. subtilis* ATCC 6633 – до 40,0%. Діаметри зон затримки росту *S. aureus* ATCC 25923 коливалися у діапазоні від  $(18,3 \pm 0,5)$  мм до  $(29,7 \pm 0,5)$  мм, *B. subtilis* ATCC 6633 – від  $(20,3 \pm 0,5)$  мм до  $(33,7 \pm 0,5)$  мм. Найактивнішими виявились екстракти поліфенолів деревини та листя малини звичайної, екстраговані за допомогою води з додаванням емульгатору твін-80. Вони проявили високу протимікробну активність стосовно обох досліджених референт-штамів грампозитивних мікроорганізмів (діаметри зон затримки росту в діапазоні від  $(29,7 \pm 0,5)$  мм до  $(34,3 \pm 0,5)$  мм).



**Висновки.** За результатами первинного мікробіологічного скринінгу 10-ти густих екстрактів суми поліфенолів з різних частин малини звичайної (*Rubus idaeus*) встановлено їх переважно помірний протимікробний ефект стосовно тест-штамів грам-позитивних мікроорганізмів. Найактивнішими виявились екстракти з деревини та листя малини, екстраговані за допомогою води з додаванням емульгатору твіну-80. Результати проведених досліджень доводять перспективність вивчення протимікробних властивостей поліфенольних сполук малини звичайної (*Rubus idaeus*) з кінцевою метою розробки на їх основі нових протимікробних засобів.

## **ГОРМОНАЛЬНИЙ ФОН ХІРУРГІЧНИХ ХВОРИХ У ДИНАМІЦІ ОПЕРАЦІЙНОГО ЛІКУВАННЯ**

**Александрова К.В., Федотов Є.Р., Шкода О.С.**

Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя, Україна

*biolog7771@ukr.net*

**Вступ.** Кортикостероїди (КС) безпосереднім образом беруть участь у фізіологічній відповіді на гострий стрес, пов'язаний з хірургічним втручанням, травмою чи інфекцією. Секреція кортизолу зростає у декілька разів безпосередньо після впливу ушкоджуючого фактору. У випадку ослаблення даної відповіді шанси на виживання значно знижені, вимагаючи замісної терапії. Ця обставина дозволяє вважати кортизол найважливішою фракцією КС людини, і розцінювати динаміку його концентрації як маркер реакції КС на ушкодження. Лімфоїдна тканина є традиційною мішенню для стероїдних гормонів кори наднирників. Їх високі концентрації гальмують імунну відповідь, знижуючи кількість лімфоцитів у крові і викликаючи інволюцію лімфоїдної тканини. Можливо, ці зміни пов'язані з переходом лімфоцитів із судинного русла до кісткового мозку, лімфоїдну тканину чи селезінку. Наприклад, розвиток лімфопенії обумовлений не стільки загибеллю лімфоцитів, скільки їх виходом з циркуляції: Т-лімфоцити рециркулюють у кістковий мозок, гальмується вихід тімоцитів (Т-лімфоцитів) з тимусу, В-лімфоцитів з кісткового мозку. При тривалому впливі КС гнітється продукція лімфоїдних клітин у лімфоїдних органах - знижується маса тимусу, селезінки, лімфатичних вузлів. Максимальне спустошення лімфоїдних органів спостерігається через дві доби після впливу КС. Це сприяє подальшому розвитку лімфопенії, причому ефект зростає тим швидше, чим вище концентрація КС.

Тиреоїдні гормони беруть участь у диференціюванні клітин, які розвиваються, і регулюють обмінні процеси. Трийодтиронін (Т3) і тироксин (Т4)

прийнято вважати найважливішими у групі тиреоїдних гормонів. У літературі широко висвітлюється їх роль у регуляції метаболізму, розвитку і диференціюванні тканин.

**Мета дослідження.** Оцінити вплив системи нейро-гормональної регуляції на функціональну активність імунної системи під час операційної травми за допомогою патогенетичного підходу, що дозволяє враховувати основні стадії імуногенезу: активацію, проліферацію, диференціювання і міграцію лімфоцитів.

**Матеріали та методи.** У 34 хворих вивчався вплив операційної травми на функціональний стан імунної системи. У всіх хворих на основних етапах знеболювання, хірургічного лікування й у найближчому післяопераційному періоді визначалася концентрація кортизолу і гормонів тиреоїдного комплексу. Функціональну активність імунної системи досліджували з використанням комплексу патогенетичних методів, що оцінюють стан імунної системи людини за рівнем новоутворення і міграції лімфоцитів у внутрішньому середовищі організму і характеризують основні етапи гісто- і імуногенезу лімфоцитів: активацію, проліферацію, диференціювання і міграцію лімфоцитів в організмі на момент обстеження: 1) люмінесцентного з використанням акридинового оранжевого, що дозволяє оцінювати стан білок-синтетичної активності імунокомпетентних клітин; 2) цитогенетичного - по аналізі кількості лімфоцитів, які складають клас (КЛ) без асоціацій акроцентричних хромосом (КЛ О ААХ) і з двома акроцентриками в асоціаціях (КЛ 2 ААХ), у сумі (КЛ О+2 ААХ); 2) цитоморфометричного - по аналізі кількості лімфоцитів, які складають КЛ із діаметром клітин до 6,0 мкм (КЛ  $\leq 6,0$  мкм); 3) авідного розеткового - по аналізі кількості лімфоцитів, що приєднали більш 8 еритроцитів барана (КЛ  $\geq 8$  ЕБ).

Усі показники реєстрували на наступних етапах загальної анестезії і хірургічного лікування: 1-й етап – контроль (вихідний стан), 2-й етап – 30-40 хвилин після премедикації; 3-й етап – через 30-40 хвилин після індукції й інтубації трахеї; 4-й етап – травматичний етап операції; 5-й етап – кінець операції; 6-й етап – наступний день після операції; 7-й етап – тиждень після операції.

**Результати та обговорення.** Достовірне збільшення концентрації кортизолу при обстеженні хірургічних хворих відзначено лише на 2-ому етапі обстеження (140% передопераційного рівня), що пояснюється психоемоційною напругою пацієнтів в очікуванні оперативного втручання. Безпосередньо після інтубації зміст кортизолу знижувався до 110%, що не виходить за межі стрес-норми і на даному етапі вказує на достатню профілактику інтубаційного стресу та ефективний анестезіологічний захист на етапах введення в наркоз – перехід на ІВЛ. Концентрація кортизолу і надалі залишалася на колишньому рівні, можливо, як наслідок адекватного анестезіологічного захисту.

Аналізуючи динаміку концентрації тиреоїдних гормонів (табл. 1), слід зазначити зниження змісту Т4 на другому етапі обстеження до 77%, і незначне зменшення Т3 до 90%, імовірно як результат супресивної дії кортизолу на гормони тиреоїдного комплексу. Наступне зрушення спостерігалось на 7 етапі, вже як збільшення концентрації Т4 і Т3 (120% і 125% відповідно), що свідчить про адекватну активацію секреції гормонів, з анаболічною дією при розвитку анаболічної фази стрес-реакції у відповідь на операційну травму.

Динаміка більшості показників стану імунної системи відповідала зміні гормонального рівню хірургічних хворих. Так, через 30-40 хвилин після премедикації (перед індукцією) функціональна активність лімфоцитів вірогідно знизилася у порівнянні з передопераційним рівнем. Ймовірною причиною даного зниження, є гальмування міграції активованих лімфоцитів у лімфоїдних органах під впливом глюкокортикоїдних гормонів, що викидаються у кров наднирниками в перші хвилини реакції організму на стресор (початок передопераційного періоду).

*Таблиця 1*

Показники концентрації гормонів у крові хірургічних хворих  
за етапами обстеження (n = 34).

Етап обстеження	Кортизол, нмоль/л	Трийодтиронін, нмоль/л	Тироксин, нмоль/л
1	509,46±57,17	4,15±0,46	171,47±21,37
2	714,63±88,39	3,79±1,30	131,70±17,89
3	563,17±62,79	5,02±0,66	129,66±15,30
4	583,15±63,99	4,72±0,79	145,21±19,96
5	591,52±83,02	4,17±0,68	143,75±13,86
6	559,65±63,34	4,46±0,64	167,88±20,28
7	540,14±86,62	5,18±1,68	205,65±37,79

Примітка:

- 1-й етап - контроль (вихідний стан);
- 2-й етап – 30-40 хвилин після премедикації;
- 3-й етап - через 30-40 хвилин після індукції та інтубації трахеї;
- 4-й етап - травматичний етап операції;
- 5-й етап - кінець операції;
- 6-й етап - наступний день після операції;
- 7-й етап - тиждень після операції.

Однак уже через 30-40 хвилин після індукції та інтубації цей показник (перед операцією) повернувся до вихідного рівня, що можна розцінити як повернення активованих лімфоцитів в загальну рециркуляцію у результаті

позитивної дії анальгезії. Операція є сильним стресовим впливом на організм, крім того, в організмі з'являється велика кількість антигенів і аутоантигенів з ушкоджених тканин. Організм відповідає мобілізацією імунної системи, у результаті чого активність лімфоцитів збільшується на 47,78% у порівнянні з початковим рівнем. До кінця операції даний показник продовжує підвищуватися до максимальних значень і зростає на 72,2% у порівнянні з початковим рівнем, відбиваючи максимальну напругу імунної системи появою в загальній рециркуляції пула активованих лімфоцитів з залишковими ознаками активації білоксинтетичної системи при імуногенезі у лімфоїдних органах. Імовірніше всього збільшення активності лімфоцитів відбулося за рахунок перерозподілу клітин у загальну рециркуляцію з депо (селезінка, кістковий мозок, лімфовузли, печінка).

**Висновки.** 1. Динаміку рівню кортизолу у крові хірургічних хворих можна розцінювати як маркер реакції КС на ушкодження. 2. Достовірне збільшення концентрації кортизолу на 2-ому етапі обстеження може бути пояснено психоемоційною напругою пацієнтів в очікуванні оперативного втручання. 3. Збільшення концентрації Т4 і Т3 на 7 етапі свідчить про адекватну активацію секреції гормонів з анаболічною дією при розвитку анаболічної фази стрес-реакції у відповідь на операційну травму.

## **АКТИВНІСТЬ МОДИФІКОВАНИХ ПОХІДНИХ КВЕРЦЕТИНУ ДЕРЕВИНИ *RUBUS IDAEUS* ЩОДО ГРАМПОЗИТИВНИХ МІКРООРГАНІЗМІВ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ПЕРВИННОГО МІКРОБІОЛОГІЧНОГО СКРИНІНГУ**

**Андреева І.Д., Осолодченко Т.П., Завада Н.П.**

ДУ «Інститут мікробіології та імунології імені І.І. Мечникова  
Національної академії медичних наук України», Харків, Україна

*idandreyeva@gmail.com*

**Вступ.** Флавоноли є найбільш поширеними представниками флавоноїдів в природі. Кверцетин є одним з найбільш відомих і добре вивчених флавонолів. У зв'язку із широким спектром фармакодинаміки та низькою токсичністю препарати кверцетину давно привертають увагу дослідників. Робляться різноманітні спроби посилити лікарські властивості флавоноїдів шляхом хімічних модифікацій або використання засобів підвищення їх біодоступності.

**Мета дослідження** – визначення активності модифікованих похідних кверцетину деревини малини звичайної (*Rubus idaeus*) стосовно грампозитивних мікроорганізмів.

**Матеріали та методи.** Проведено первинний мікробіологічний скринінг 35 екстрактів кверцетину, вилученого з деревини малини звичайної (*Rubus idaeus*) та

його модифікованих похідних. Усі модифікації кверцетину були отримані за допомогою біохімічних методів та охарактеризовані у Національному фармацевтичному університеті МОЗ України. Екстрагування природного кверцетину проведено 96,0% етанолом. Визначення вмісту кверцетину у витяжках проведено спектрофотометричним методом. Вивчалися зразки з вмістом кверцетину 1,0%, 2,0% та 5,0% у сухому залишку. Досліджено вплив на ступінь протимікробної активності модифікації кверцетину, а саме його формальювання та сукцилювання різного ступеню, а також додаткової модифікації за допомогою амінокислот лізину та аргініну. Досліджено 3 зразки природного кверцетину, по 6 зразків формальюваних та сукцилюваних модифікацій кверцетину та по 10 зразків кверцетину, додатково модифікованого амінокислотами. Серед похідних кверцетину, додатково модифікованих амінокислотами, було 12 зразків формальюваного кверцетину та 8 зразків його сукцилюваних різновидів. Для мікробіологічних досліджень використано грампозитивні тест-штами, які є загальноприйнятими при первинному визначенні протимікробної дії (*S. aureus* ATCC 25923 та *B. subtilis* ATCC 6633). Антимікробну активність досліджуваних зразків визначали дифузійним методом «колодязів» з вимірюванням діаметрів зон затримки росту мікроорганізмів на агарі Мюлера-Хінтона. Мікробне навантаження становило  $10^7$  мікробних клітин на 1 мл середовища і встановлювалося за стандартом McFarland. Синхронізацію культур проводили за допомогою низької температури (4°C). У роботу брали 18-24-х годинну культуру мікроорганізмів. При оцінці антибактеріальної активності досліджуваних зразків застосовували такі критерії: відсутність росту або наявність зони затримки росту до 10 мм розцінювалися як відсутність чутливості, 10–15 мм – як низька, 15–25 мм – як помірна і перевищення 25 мм – як висока чутливість мікроорганізму до випробувальної речовини. Експерименти проведені у трьох повторах.

**Результати дослідження.** За результатами первинного мікробіологічного скринінгу зразків природного кверцетину, вилученого з деревини *Rubus idaeus*, встановлено помірну чутливість *S. aureus* ATCC 25923 та *B. subtilis* ATCC 6633 щодо 1,0% природного кверцетину (діаметри зон затримки росту відповідно  $(17,7 \pm 0,5)$  мм та  $(17,0 \pm 0,0)$  мм). Протимікробна дія 2,0% та 5,0% природного кверцетину стосовно досліджених грампозитивних тест-штамів мікроорганізмів була помірною (діаметри зон затримки росту у діапазоні від  $(17,0 \pm 0,0)$  мм до  $(22,3 \pm 0,5)$  мм). Встановлено помірну активність усіх формальюваних та сукцилюваних модифікацій кверцетину деревини малини звичайної щодо обох досліджених тест-штамів мікроорганізмів (діаметри зон затримки росту у діапазоні від  $(18,0 \pm 0,0)$  мм до  $(23,3 \pm 0,5)$  мм). Більшість зразків модифікованого кверцетину із додаванням амінокислот виявилися високо активними стосовно

обох тест-штамів грампозитивних мікроорганізмів. *S. aureus* ATCC 25923 був високо чутливим до 75,0% формальованих та до усіх сукцильованих, *B. subtilis* ATCC 6633 – до 83,3% формальованих та до 100,0% сукцильованих похідних кверцетину, модифікованих амінокислотами. В цілому високу чутливість *S. aureus* ATCC 25923 встановлено до 85,0% зразків кверцетину, додатково модифікованого амінокислотами, *B. subtilis* ATCC 6633 – до 90,0% зразків. Концентрації складових модифікацій не впливали на ступінь протимікробної активності досліджених зразків модифікованого кверцетину, екстрагованого з деревини малини звичайної. Діаметри зон затримки росту грампозитивних мікроорганізмів під впливом модифікацій кверцетину з амінокислотами знаходились у діапазоні від (25,3±0,5) мм до (27,7±0,5) мм.

**Висновки.** Доведено перспективність пошуку та дослідження нових модифікацій кверцетину деревини малини звичайної (*Rubus idaeus*) з метою створення на їх основі нових протимікробних засобів.

## БІОХІМІЧНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ АТЕРОСКЛЕРОЗУ

**Александрова К.В., Рудько Н.П., Крісанова Н.В.**

Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя, Україна

*biochem@zsmu.zp.ua*

**Вступ.** Атеросклероз та його ускладнення, такі як інфаркт і інсульт, продовжують залишатися однією з основних причин захворюваності і смертності в усіх країнах світу, особливо в Україні. Ця патологія, незважаючи на тривале вивчення, продовжує залишатися з багатьох позицій незрозумілою, що призвело до існування великої кількості гіпотез і теорій атерогенезу та ускладнень атеросклерозу.

**Мета дослідження.** Проведення аналізу сучасного бачення біохімічних механізмів атерогенезу та засобів, які використовуються у лікуванні даної патології.

**Результати та обговорення.** У 2011 році було випущено Європейські рекомендації з корекції порушень ліпідного обміну під егідою Європейських товариств кардіології та атеросклерозу. У них знайшли відображення останні досягнення в області профілактики, діагностики та терапії атеросклерозу. Перш за все, істотно змінилася оцінка категорій ризику. Зокрема, усіх хворих з клінічними проявами атеросклерозу у даний час рекомендується відносити до категорії дуже високого ризику.

Атеросклероз - хронічне захворювання, що характеризується специфічним ураженням артерій еластичного і м'язово-еластичного типів, розростанням сполучної тканини в поєднанні з ліпідною інфільтрацією внутрішньої оболонки, що приводить до органних та загальних порушень кровообігу. В основі

атеросклерозу насамперед лежать два взаємопов'язані процеси: порушення метаболізму і транспорту ліпідів та запалення судинної стінки, ініційоване різними факторами, і пов'язане з аутоімунними механізмами. Причиною розвитку аутоімунних реакцій є модифікація (окислення, глікозилювання тощо) молекул плазми крові і, внаслідок цього, набуття ними аутоантигенних властивостей. Серед безлічі теорій виникнення атеросклерозу, найбільш популярною вважається теорія виникнення патологічних змін у відповідь на пошкодження судинної стінки. Під пошкодженням розуміється не лише і не стільки механічна травма ендотелію, а його дисфункція, яка проявляється підвищенням проникності і адгезивності, а також збільшенням секреції прокоагулянтних та факторів констрикції судин. Дисфункція ендотелію може бути наслідком впливу безлічі різних чинників: інфекційних агентів (зокрема, вірусів герпесу), токсичних сполук (наприклад, компонентів тютюнового диму у курців), гіперпродукції гормонів (наприклад, гіперінсулінемія при інсулін-незалежному цукровому діабеті), гемодинамічних чинників (артеріальна гіпертензія), вироблення антитіл проти окислених ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ).

Відповідно до сучасних уявлень про атерогенез, саме модифіковані складові ЛПНЩ є, безумовно, атерогенними і при підвищенні їх рівня можна закономірно очікувати підвищення ризику розвитку і прогресування атеросклерозу. У цьому випадку формування антитіл проти окислених ЛПНЩ має розглядатися як певний механізм, спрямований на елімінацію окислених ЛПНЩ і попередження їх негативних ефектів. Однак, за даними літературних джерел останніх років, підвищений титр антитіл до окислених ЛПНЩ, асоціюється не з виникненням а прогресуванням атеросклерозу і навіть розглядається в якості маркера серцево - судинних захворювань. Пояснення цьому феномену запропоновано таке: при нормальному функціонуванні аутоімунітету вироблення антитіл проти деякої кількості окислених ЛПНЩ з утворенням імунних комплексів призводить до їх елімінації з кровотоку. У випадку надмірної активації перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) або недостатній потужності системи антиоксидантного захисту, окислювальній модифікації піддається значно більша кількість ЛПНЩ, і у цьому випадку реакція імунної системи має неадекватний характер. У цих випадках відбувається гіперпродукція антитіл до модифікованих ЛПНЩ з підвищеним афінітетом, які прискорюють розвиток атеросклерозу. Саме тому збільшення кількості антитіл до окислених ЛПНЩ асоціюється з прискореним прогресуванням атеросклерозу і більш важким перебігом захворювання. Окислені ЛПНЩ виявляються в атеросклеротичних бляшках при розвитку атеросклерозу різних локалізацій. Саме трансформовані перекисним окисненням

ЛПНЩ поглинаються макрофагами за участю, так званих, скевенджер-рецепторів, що призводить до трансформації їх у пінисті клітини.

Ліпопротеїди високої щільності (ЛПВЩ) також займають особливе становище у патогенезі атеросклерозу. Вони мають антиатерогенні властивості, що було доведено як у досліджах на трансгенних мишах, так і у клінічних спостереженнях. Найбільш поширена теорія, що пояснює антиатерогенну дію ЛПВЩ, носить назву теорії «зворотного транспорту холестерину». Відповідно до цієї теорії, ЛПВЩ, що циркулюють у крові, захоплюють з мембран клітин периферичних тканин надлишок холестеролу і транспортують його до печінки для перетворення у жовчні кислоти. Одним з найбільш важливих ефектів ЛПВЩ, що впливають на патогенез атеросклерозу, є їх антиоксидантні властивості. Притаманні ЛПВЩ антиоксидантні властивості пов'язані з наявністю у них ферменту параоксонази. Зміна активності цього ферменту, у тому числі обумовлена і генетично, може призводити до ослаблення захисної функції ЛПВЩ проти окислення ЛПНЩ.

Істотне місце в Європейських рекомендаціях з корекції порушень ліпідного обміну відводиться додатковим методам обстеження з метою виявлення атеросклерозу, що протікає без клінічних проявів. Йдеться в першу чергу про впровадження у клінічну практику методів ультразвукового дуплексного сканування сонних артерій, мультиспіральної комп'ютерної томографії (МСКТ) для оцінки кальцинозу коронарних артерій і ряду інших неінвазивних методів оцінки стану судинної стінки.

Що стосується біохімічних маркерів атеросклерозу, то в Європейських рекомендаціях важлива роль відводиться визначенню холестеролу ліпопротеїнів високої щільності та підвищеного рівня тригліцеридів в якості маркерів атерогенної дисліпопротеїнемії, особливо у хворих з цукровим діабетом та метаболічним синдромом. З іншого боку, у багатьох провідних клініках світу все частіше стали визначати нові лабораторні параметри в якості додаткових маркерів серцево-судинного ризику: високочутливий С-реактивний білок, ліпопротеїн-асоційовану фосфоліпазу А-2, апобілки Апо А-1, апо В - 100, ліпопротеїн (а).

Методи лікування ускладнень атеросклерозу, як медикаментозні, так і хірургічні, є симптоматичними. Однією з першочергових завдань є пошук нових можливостей лікування атеросклерозу, враховуючи, що це захворювання служить передумовою для виникнення незворотних змін, таких як ішемічна хвороба серця, стеноз ниркових артерій, аневризми аорти, ішемічний інсульт і багатьох інших.

В Європейських рекомендаціях приділяється важливе місце терапії дисліпідемії. Терапія статинами залишається основним підходом для нормалізації ліпідного обміну і досягнення цільового рівня холестеролу ліпопротеїнів низької



щільності. Окреслена ніша для інших гіполіпідемічних препаратів. Пацієнтам з атеросклеротичним ураженням артерій призначають засоби, які знижують рівень холестеролу у крові за рахунок зниження активності продукуючого його метаболічного шляху, за рахунок зниження всмоктування або активації виведення з організму холестеролу та його похідних. Також використовуються антигіпертонічні, антитромботичні засоби, комплекси вітамінів та антиоксидантів.

**Висновки.** Дослідження механізмів розвитку та прогресування атеросклерозу з урахуванням складу атеросклеротичних бляшок, біохімічних показників крові хворих дозволить наблизитися до розуміння механізмів розвитку патологічних процесів і надалі розробляти лікарські препарати для успішної профілактики та лікування атеросклерозу. Подальші дослідження на молекулярному рівні сприятимуть розробці точних алгоритмів для фармакотерапевтичних впливів на атеросклеротичний процес.

## **АКТИВНІСТЬ МОДИФІКОВАНИХ ПОХІДНИХ КВЕРЦЕТИНУ ДЕРЕВИНИ *RUBUS IDAEUS* ЩОДО ГРАМНЕГАТИВНИХ МІКРООРГАНІЗМІВ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ПЕРВИННОГО МІКРОБІОЛОГІЧНОГО СКРИНІНГУ**

**Осолодченко Т.П., Андрєєва І.Д., Рябова І.С.**

ДУ «Інститут мікробіології та імунології імені І.І. Мечникова  
Національної академії медичних наук України», Харків, Україна  
*idandreyeva@gmail.com*

**Вступ.** Кверцетин є одним з найбільш відомих і добре вивчених флавоноїдів, який має багато позитивних властивостей. Проте можливість використання протимікробних властивостей кверцетину та його похідних не визначено.

**Мета дослідження** – визначення активності модифікованих похідних кверцетину деревини малини звичайної (*Rubus idaeus*) стосовно грамнегативних мікроорганізмів шляхом первинного мікробіологічного скринінгу.

**Матеріали та методи.** Проведено первинний мікробіологічний скринінг 35 екстрактів кверцетину, вилученого з деревини малини звичайної (*Rubus idaeus*) та його модифікованих похідних. Усі модифікації кверцетину були отримані за допомогою біохімічних методів та охарактеризовані у Національному фармацевтичному університеті МОЗ України. Екстрагування природного кверцетину проведено 96,0% етанолом. Визначення вмісту кверцетину у витяжках проведено спектрофотометричним методом. Вивчалися зразки з вмістом кверцетину 1,0%, 2,0% та 5,0% у сухому залишку. Досліджено

вплив на ступінь протимікробної активності модифікації кверцетину, а саме його формальювання та сукцилювання різного ступеню, а також додаткової модифікації за допомогою амінокислот лізину та аргініну. Досліджено 3 зразки природного кверцетину, по 6 зразків формальюваних та сукцилюваних модифікацій кверцетину та по 10 зразків кверцетину, додатково модифікованого амінокислотами лізином та аргініном. Серед похідних кверцетину, додатково модифікованих амінокислотами, було 12 зразків формальюваного кверцетину та 8 зразків його сукцилюваних різновидів. Для мікробіологічних досліджень використано грамнегативні тест-штами, які є загальноприйнятим при первинному визначенні протимікробної дії (*E. coli* ATCC 25922, *P. vulgaris* ATCC 4636 та *P. aeruginosa* ATCC 27853). Антимікробну активність досліджуваних зразків визначали дифузійним методом «колодязів» з вимірюванням діаметрів зон затримки росту мікроорганізмів з використанням агару Мюлера-Хинтона. Мікробне навантаження становило  $10^7$  мікробних клітин на 1 мл середовища і встановлювалося за стандартом McFarland. Синхронізацію культур проводили за допомогою низької температури (4°C). У роботу брали 18-24-х годинну культуру мікроорганізмів. При оцінці антибактеріальної активності досліджуваних рослинних екстрактів та їх модифікацій застосовували такі критерії: відсутність росту або наявність зони затримки росту до 10 мм розцінювалися як відсутність чутливості, 10–15 мм – як низька, 15–25 мм – як помірна і перевищення 25 мм – як висока чутливість мікроорганізму до випробувальної речовини. Експерименти проведені у трьох повторях.

**Результати дослідження.** За результатами первинного мікробіологічного скринінгу зразків природного кверцетину, вилученого з деревини малини звичайної (*Rubus idaeus*), встановлено помірну чутливість *E. coli* ATCC 25922 до 1,0% природного кверцетину (діаметр зони затримки росту  $(16,0 \pm 0,0)$  мм). Референт-штами *P. vulgaris* ATCC 4636 та *P. aeruginosa* ATCC 27853 були мало чутливі до 1,0% природного кверцетину деревини малини звичайної (діаметри зон затримки росту відповідно  $(14,0 \pm 0,0)$  мм та  $(14,3 \pm 0,5)$  мм). Протимікробна дія 2,0% та 5,0% природного кверцетину стосовно усіх досліджених грамнегативних тест-штамів мікроорганізмів була помірною (діаметри зон затримки росту у діапазоні від  $(16,0 \pm 0,0)$  мм до  $(18,0 \pm 0,0)$  мм). Встановлено помірну активність усіх формальюваних та сукцилюваних модифікацій кверцетину деревини малини звичайної щодо усіх досліджених грамнегативних тест-штамів мікроорганізмів (діаметри зон затримки росту у діапазоні від  $(15,7 \pm 0,5)$  мм до  $(21,3 \pm 0,5)$  мм). Понад третини з досліджених сукцилюваних похідних кверцетину, додатково модифікованого амінокислотами (37,5%), виявились високо активними стосовно тест-штаму *E. coli* ATCC 25922 (діаметри

зон затримки росту у діапазоні від  $(25,0 \pm 0,5)$  мм до  $(25,3 \pm 0,5)$  мм). Стосовно решти досліджених тест-штамів грамнегативних мікроорганізмів усі 20 досліджених зразків кверцетину, додатково модифікованого амінокислотами, виявили помірну протимікробну дію з діапазоном зон затримки росту від  $(20,0 \pm 0,0)$  мм до  $(25,0 \pm 0,0)$  мм. Концентрації складових модифікацій не впливала на ступінь протимікробної активності досліджених зразків модифікованого кверцетину, екстрагованого з деревини малини звичайної (*Rubus idaeus*).

**Висновки.** Результати проведеного дослідження доводять перспективність модифікацій кверцетину деревини малини звичайної (*Rubus idaeus*) з метою пошуку речовин з високими протимікробними властивостями.

## ОКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНИЙ СТАН ГЕПАТОЦИТІВ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ НЕФРОПАТІЇ ТА ЗАСТОСУВАННЯ ГЛУТАТІОНУ

**Ференчук Є.О.**

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

*yelena\_f@ukr.net*

**Вступ.** Ниркові дисфункції призводять до оксидативного стресу у клітинах, супроводжуються токсичним ураженням організму, можуть викликати метаболічні зміни у печінці. Питання лікування та попередження захворювань гепато-ренальної системи шляхом використання природних антиоксидантів є актуальним для сучасної науки та медицини.

**Мета дослідження.** З'ясування впливу глутатіону на оксидантно-антиоксидантний стан печінки щурів за умов експериментальної нефропатії.

**Матеріали та методи.** Експериментальні дослідження проведено на 131 нелінійному білому статевозрілому щурі-самці масою 160-180 г. Нефропатію модельовано шляхом одноразового внутрішньочеревинного введення фолієвої кислоти (Sigma-Aldrich) у дозі 250 мг/кг. Нефропатію підтверджували морфологічно. Глутатіон (Sigma-Aldrich) вводили інтрагастрально упродовж трьох та семи днів у дозі 100 мг/кг.

**Результати та обговорення.** У гепатоцитах експериментальних груп тварин, за швидкістю утворення ТБК-активних продуктів, було встановлено інтенсивне неензиматичне перекисне окислення ліпідів: зростання вмісту ТБК-активних продуктів на 17% на 3-й день та на 27% на 7-й день експерименту в порівнянні з показниками контролю.

Вміст глутатіону у печінці тварин з нефропатією знижувався на 33% на 3-й експериментальний день, та на 23% – на 7-й, порівняно до показників

контролю. Зниження кількості антиоксиданта є індикатором порушення редокс-статусу клітин, що впливає на стійкість гепатоцитів до оксидативного пошкодження. Застосування глутатіону, як на 3-й, так і на 7-й день експерименту, приводило до норми досліджувані показники.

Також було встановлено зниження глутатіонпероксидази на 3 експериментальну добу на 11,6%, на 7 добу – на 36,5%, що свідчить про зменшення внутрішньоклітинної концентрації глутатіону за умов нефропатії, і зниження стійкості організму до окиснювального ураження. На 3-ю добу після введення глутатіону глутатіонпероксидазна активність зросла на 7%, а після 7-денного введення глутатіону – на 23% порівняно з групою тварин із нефропатією.

За умов нефропатії в гепатоцитах тварин спостерігається й зниження активності глутатіон-S-трансферази: на 22,5% – 3 день та на 9% – на 7 експериментальний день дослідження, порівняно з контролем. При семиденному застосуванні глутатіону показники активності ензиму наблизилися до значень контролю.

**Висновки.** За умов нефропатії, викликаній високою дозою фолієвої кислоти, спостерігалися зміни у гепатоцитах тварин; виявлено взаємозв'язок між оксидант-антиоксидантною системою печінки та розвитком дисфункції нирок. Спостерігався позитивний ефект застосування глутатіону, що обумовлено його протизапальними, антиапоптозними і антиоксидантними властивостями.

## **ПРОТИМІКРОБНА ДІЯ ГУСТИХ ЕКСТРАКТІВ ПОЛІФЕНОЛІВ *RUBUS IDAEUS* НА ГРАМНЕГАТИВНІ МІКРООРГАНІЗМИ**

**Осолодченко Т.П., Андрєєва І.Д., Рябова І.С.**

ДУ «Інститут мікробіології та імунології імені І.І. Мечникова  
Національної академії медичних наук України», Харків, Україна

*idandreyeva@gmail.com*

**Вступ.** Пошук вискоєфективних препаратів з протимікробними властивостями серед природних біологічно-активних речовин набуває все більшої актуальності. Рослинні поліфенольні сполуки поєднують у собі низьку токсичність з високою фармакологічною активністю.

**Мета дослідження** – визначення активності сумарних поліфенолів малини звичайної (*Rubus idaeus*) стосовно грамнегативних мікроорганізмів шляхом первинного мікробіологічного скринінгу.

**Матеріали та методи.** У рамках первинного мікробіологічного скринінгу досліджено протимікробну активність 10-ти зразків екстрактів поліфенольних сполук, які були вилучені з малини звичайної (*Rubus idaeus*) віком від 3-х до 5-ти

років стосовно грампозитивних мікроорганізмів. Досліджені по 2 зразки екстрактів суми поліфенолів, виділених з деревини та листя, 4 зразки екстрактів макухи ягід та 2 зразки суміші екстрактів макухи ягід та деревини малини звичайної. Екстракцію фенольних сполук, їх детектування та аналіз проведено у Національному фармацевтичному університеті МОЗ України. Екстракція поліфенолів з рослинної сировини проведена за методом мацерації при кімнатній температурі впродовж 14 діб. У якості екстрагентів застосовані 96,0% етанол та вода. Співвідношення рослинної сировини і екстрагента складало 1:1 (мас.:об.). Отримані витяжки піддавали очищенню, упарюванню впродовж 6-ти годин та висушуванню при кімнатній температурі впродовж 24 годин. Наявність суми поліфенолів визначали спектрофотометричним методом на спектрофотометрах СФ-46 та СФ-56 при довжині хвилі 270 нм. Отримані густі екстракти поліфенолів розчиняли у стерильній дистильованій воді та готували 1,0% розчини. Для мікробіологічних досліджень використано грамнегативні тест-штами, які є загальноприйнятим при первинному визначенні протимікробної дії (*E. coli* ATCC 25922, *P. vulgaris* ATCC 4636 та *P. aeruginosa* ATCC 27853), які було одержано з лабораторії загальної мікробіології з Музеєм мікроорганізмів ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова Національної академії медичних наук України». Антимікробну активність досліджуваних зразків визначали дифузійним методом «колодязів» з вимірюванням діаметрів зон затримки росту мікроорганізмів з використанням агару Мюлера-Хинтона. Мікробне навантаження становило  $10^7$  мікробних клітин на 1 мл середовища і встановлювалося за стандартом McFarland. Синхронізацію культур проводили за допомогою низької температури (4°C). При оцінці антибактеріальної активності досліджуваних рослинних екстрактів застосовували такі критерії: відсутність зон затримки росту мікроорганізмів навколо лунки, а також зони затримки до 10 мм вказує на те, що мікроорганізм не чутливий до внесеного в лунку препарату або концентрації антимікробної речовини; зони затримки росту діаметром 10-15 мм вказують на малу чутливість культури до випробовуваної концентрації антимікробної речовини; зони затримки росту діаметром 15-25 мм розцінюються, як показник помірної чутливості мікроорганізму до концентрації випробовуваної речовини; зони затримки росту, діаметр яких перевищує 25 мм, свідчить про високу чутливість мікроорганізмів до випробовуваної концентрації антимікробної речовини. При постановці дослідів додатково проводили контролі росту культури в середовищі без досліджуваних речовин у розчиннику, контролі чистоти суспензії мікроорганізму та стерильності середовища. Експерименти проведені у трьох повторах. Статистичну обробку результатів проводили з використанням загальноприйнятих методів параметричної статистики.

**Результати та обговорення.** За результатами проведених досліджень встановлено, що ступінь чутливості тест-штамів грамнегативних мікроорганізмів до переважної більшості екстрактів поліфенолів з малини звичайної (*Rubus idaeus*) був помірним. Висока чутливість *E. coli* ATCC 25922 та *P. aeruginosa* ATCC 27853 встановлена до 20,0% досліджених екстрактів, *P. vulgaris* ATCC 4636 – до 10,0%. Діаметри зон затримки росту *E. coli* ATCC 25922 коливалися у діапазоні від (17,3±0,5) мм до (29,3±0,5) мм, *P. vulgaris* ATCC 4636 – від (17,3±0,5) мм до (27,3±0,5) мм, *P. aeruginosa* ATCC 27853 – від (19,3±0,5) мм до (26,7±0,5) мм. Найактивнішими виявились поліфеноли, екстраговані з деревини та листя малини звичайної за допомогою води з додаванням емульгатору твін-80. Вони проявили високу протимікробну активність стосовно майже усіх досліджених референтних штамів грамнегативних мікроорганізмів (діаметри зон затримки росту в діапазоні від (24,3±0,5) мм до (34,3±0,5) мм).

**Висновки.** За результатами первинного мікробіологічного скринінгу екстрактів поліфенолів *Rubus idaeus* доведено доцільність подальшого поглибленого вивчення протимікробних властивостей найактивніших з досліджених екстрактів з метою їх модифікації та розробки на їх основі нових протимікробних засобів.

## ДОСЛІДЖЕННЯ ГІПОЛІДЕМІЧНОЇ АКТИВНОСТІ 8-АМІНОЗАМІЩЕНИХ 7-β-ГІДРОКСИ-γ- (4'-ХЛОРОФЕНОКСИ)ПРОПІЛ-3-МЕТИЛКСАНТИНУ

**Черчесова О.Ю., Іванченко Д.Г.**

Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя, Україна

*ivanchenko230181@gmail.com*

**Вступ.** За оцінкою Міжнародної федерації діабету, 25% дорослого населення у світі має метаболічний синдром (МС). МС визначається як сукупність взаємопов'язаних фізіологічних, біохімічних, клінічних і метаболічних факторів, які безпосередньо підвищують ризик атеросклеротичних серцево-судинних захворювань, цукрового діабету II типу та смертності від цих хвороб. Інсулінорезистентність, вісцеральне ожиріння, атерогенна дисліпідемія, ендотеліальна дисфункція, генетична сприйнятливність, підвищений артеріальний тиск, гіперкоагулюючий стан та хронічний стрес – це кілька факторів, які призводять до розвитку МС.

Дисліпідемія характеризується спектром ліпідних аномалій, які характеризуються порушенням структури, метаболізму та біологічної активності як атерогенних ліпопротеїнів, так і антиатерогенних. Здебільшого

вважається, що дисліпідемія, пов'язана з резистентністю до інсуліну, є прямим наслідком збільшення секреції ЛПДНЩ (ліпопротеїни дуже низької щільності) печінкою. ЛПДНЩ метаболізуються як залишкові ліпопротеїни та ЛПНЩ (ліпопротеїни низької щільності), які можуть сприяти формуванню атероми. Ці аномалії тісно пов'язані з підвищеним окисним стресом та ендотеліальною дисфункцією, тим самим посилюючи прозапальний характер макросудинної атеросклеротичної хвороби.

На сьогоднішній день виділяють профілактичні заходи та фармакологічне лікування МС. Фармакологічне лікування слід розглядати для тих пацієнтів, чий фактори ризику адекватно не зменшуються профілактичними заходами та змінами способу життя. Відомо, що різноманітні похідні ксантину та аденіну виявляють гіполіпідемічну дію.

Отже, можна зробити висновок, що проблема розробки оригінальних вітчизняних препаратів гіполіпідемічної дії є перспективною та актуальною.

**Метою** даної роботи є пошук перспективних гіполіпідемічних засобів серед 8-амінозаміщених 7- $\beta$ -гідрокси- $\gamma$ -(4'-хлорофенокси)пропіл-3-метил-ксантину.

**Матеріали та методи.** Молекулярні дескриптори для отриманих речовин розраховували за допомогою комп'ютерних програм ALOGPS та DRAGON. Біологічні властивості синтезованих сполук розраховувались за допомогою GUSAR та ACD/Percepta Platform.

Молекулярний докінг був проведений з використанням програми AUTODOCK. В якості мішені використовували кристалічну структуру ланестерин 14 $\alpha$ -деметилази (CYP51A1). Кристалічна модель мішені завантажена з сайту Protein Data Bank.

Гіпохолестеролемічну активність вивчали при експериментальній гіперліпідемії, яку створювали за короткотривалою моделлю Jowsufszai-Siddigi (пероральне зондове введення дорослим щурам-самцям лінії Вістар вагою 220-280 г холестеролу у добовій дозі 40 мг/кг та фактору порушення ліпідного метаболізму й посилення всмоктування стероїдів в кишечнику – 0,125% олійного розчину ергокальциферолу в добовій дозі 8 мл/кг). Водну суспензію ксантинів в дозі 50 мг/кг додавали *per os* через одну годину після введення гіперліпідогенної суміші протягом 5-ти днів. На шостий день після наркотизації етиловим етером здійснювали забір крові з біфуркації аорти. Формували також групи тварин: інтактні (введення дистильованої води 30 мл/кг), контрольні (введення суміші холестерол-ергокальциферол без додавання препаратів) та щури, яким вводили еталонні препарати (аторвастатин, фенофібрат). Кров центрифугували при 1500 об/хв, виділяли сироватку. В сироватці крові щурів визначали вміст загального

холестеролу за методом Ілька. В якості еталону порівняння використовували аторвастатин у дозі 10 мг/кг та фенофібрат у дозі 60 мг/кг.

**Результати та обговорення.** Для досягнення поставленої мети нами, під керівництвом проф. Романенка, був розширений ряд 8-амінозаміщених 7- $\beta$ -гідрокси- $\gamma$ -(4'-хлорофенокси)пропіл-3-метилксантину. Будова отриманих речовин доведена сучасними методами аналізу: елементний аналіз, ІЧ-, ПМР-спектроскопія, хромато-мас-спектрометрія. Для синтезованих сполук індекс Ліпінські дорівнює 0, а за даними комп'ютерного прогнозу гострої токсичності для щурів та мишей речовини відносяться до IV класу токсичності за класифікацією Сидорова. Таким чином, подальші дослідження *in silico*, *in vitro*, *in vivo* є виправданими.

Для отримання інформації про четвертинну структуру комплексів синтезованих сполук з ферментом ланестерин 14 $\alpha$ -деметилазою був проведений молекулярний докінг. Встановлено, що N-[3-метил-7- $\beta$ -гідрокси- $\gamma$ -(4'-хлорофенокси)пропілксантиніл-8]аланін має найнижчу енергію зв'язування з ферментом. Подальші дослідження *in vivo* показали, що зазначена речовина знижує рівень загального холестерину на 36,7%. Слід зазначити, що пошук сполук з гіполіпідемічною активністю серед 8-амінозаміщених 7- $\beta$ -гідрокси- $\gamma$ -(4'-хлорофенокси)пропіл-3-метилксантину є перспективним, адже за показниками гіпохолестеринемічної активності виявлені сполуки, які не поступаються, а в деяких випадках активніші за еталони порівняння.

**Висновки.** Розширений ряд 8-амінозаміщених 7- $\beta$ -гідрокси- $\gamma$ -(4'-хлорофенокси)пропіл-3-метилксантину та вивчені спектральні характеристики синтезованих речовин. Проведені дослідження *in silico* показали, що отримані сполуки належать до IV класу токсичності та подальші експерименти *in vitro* та *in vivo* є виправданими. Використання докінгових досліджень дозволило відібрати перспективні гіпохолестеринемічні сполуки для подальших тестів *in vivo*. Встановлені певні закономірності у ряді «будова – дія». За результатами вивчення гіполіпідемічної активності синтезованих сполук рекомендовано до поглиблених досліджень N-[3-метил-7- $\beta$ -гідрокси- $\gamma$ -(4'-хлорофенокси)пропілксантиніл-8]аланін.





## **ЗБЕРЕЖЕНІСТЬ КРІОКОНСЕРВОВАНИХ З НЕПРОНИКАЛЬНИМИ КРІОПРОТЕКТОРАМИ СПЕРМАТОЗОЇДІВ МИШЕЙ З МОДЕЛЛЮ ЦИКЛОФОСФАМІДІНДУКОВАНОЇ ТЕСТІКУЛЯРНОЇ ТОКСИЧНОСТІ**

**Прокопюк В.Ю.**

Інститут проблем кріобіології та кріомедицини НАН України, Харків, Україна  
*v.yu.prokopiuk@gmail.com*

**Вступ.** Онкофертильність чоловіків є значною проблемою сучасності. Зберегти можливість мати дітей для чоловіків дозволяють методи кріоконсервування сперматозоїдів. Оскільки не всі пацієнти встигають зробити це до початку лікування, кріоконсервування сперматозоїдів після хіміотерапії є актуальним питанням. Застосування нетоксичних непроникних кріопротекторів, які входять до складу дозволених фармпрепаратів показало свою результативність для ряду клітин та тканин, але питання можливості їх застосування для сперматозоїдів є актуальним.

**Мета.** Визначити цілісність мембран та рухливість кріоконсервованих з непроникними кріопротекторами сперматозоїдів, отриманих від мишей з різним станом сперматогенезу.

**Матеріали і методи.** Для дослідження цілісності мембран та рухливості сперматозоїдів після кріоконсервування застосовували сперматозоїди мишей Balb/C отримані від мишей, яким моделювали патологію сперматогенезу, шляхом введення циклофосфаміду. Кріоконсервували сперматозоїди з застосуванням двохетапної програми (охолодження від кімнатної температури зі швидкістю 1°C/хв до -40°C з наступним зануренням у рідкий азот) з застосуванням кріопротекторів, що не проникають: полівінілпіролідон 6% (неогемодез), гідроксиетилкрохмаль 6% (реодез), сорбітол 6% (реосорбілакт), декстран 10% (реополіглюкін).

**Результати та обговорення.** Після інкубації з різними кріопротекторами, що не проникають, рухливість та цілісність мембран сперматозоїдів дещо зменшувалася. Ця тенденція спостерігалась в зразках, отриманих від здоровий мишей та від мишей з моделлю циклофосфамідіндукованої токсичності. Після кріоконсервування з вказаними кріопротекторами кількість сперматозоїдів не змінювалась, рухливість та цілісність мембран суттєво знижувались в однаковій мірі для сперматозоїдів, отриманих від здорових мишей та від мишей з моделлю патоспермії при застосуванні всіх застосованих кріопротекторів.

**Висновки.** Непроникальні кріопротектори у вигляді готових фармпрепаратів не забезпечують збереженість сперматозоїдів отриманих від здорових мишей та мишей з циклофосфамідіндукованою тестікулярною токсичністю за умов повільного охолодження.

## ВИЗНАЧЕННЯ АНТИОКСИДАНТНОЇ АКТИВНОСТІ ЗАМІЩЕНИХ 8-МЕТИЛЛІДЕНГІДРАЗИНОКСАНТИНІВ

Іванченко Д.Г., Пахомова О.О.

Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя, Україна

*ivanchenko230181@gmail.com*

**Вступ.** В останній час, спостерігається велика зацікавленість до визначення антиоксидантної активності лікарських форм та біологічно активних речовин. Це пов'язано з тим, що загальноприйнято вважати, що однією з основних причин найбільш небезпечних захворювань є окислювальний стрес.

Окислювальний стрес – це наслідок посилення генерації вільних радикалів та / або зниження фізіологічної активності антиоксидантного захисту від вільних радикалів. Вільні радикали є надзвичайно реакційноздатними сполуками, які містять один або декілька неспарених електронів на зовнішній орбіталі. Через їх високу реакційну здатність вони можуть приєднувати електрони інших речовин, що веде до утворення стійких сполук. Таким чином, атакована молекула втрачає свій електрон і стає сама вільним радикалом, починаючи ланцюговий реакційний каскад, який остаточно пошкоджує структуру та функції організму. Гіпоксія, гіпероксія, ішемія та запалення є основними механізмами гіперпродукції вільних радикалів. Після розвитку гіпоксії-ішемії, іони заліза, які каталізують продукцію гідроксильних радикалів за допомогою реакції Фентона і циклу Haber-Weiss, накопичуються в клітинах. Залізо і вільні радикали можуть привести до розривів ДНК, перекисного окиснення ліпідів і білків, запалення і апоптозу.

На сьогодні встановлено, що окислювальний стрес відіграє значну роль в патогенезі цукрового діабету, ішемічної хвороби, злоякісних новоутворень, хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона.

Споживання екзогенних антиоксидантів з рослинного, тваринного і мінерального джерел виявилось корисним для здоров'я людини і ефективним для зниження захворювань індукованих вільними радикалами. Антиоксиданти також пов'язані із зменшенням генерації вільних радикалів і покращенням антиоксидантного статусу у хворих, що може бути корисним для нормалізації функцій організму і лікування захворювань викликаних шкідливою дією вільних радикалів. В останні роки спостерігається підвищений інтерес до терапевтичного використання антиоксидантів в лікуванні захворювань пов'язаних з окислювальним стресом.

Виходячи із вищенаведеного, можна зробити висновок, що проблема розробки оригінальних вітчизняних препаратів антиоксидантної дії є перспективною та актуальною.

**Метою** даної роботи є пошук перспективних антиоксидантів серед заміщених 8-метиліліденгідразиноксантинів.

**Матеріали та методи.** Молекулярні дескриптори для отриманих речовин розраховували за допомогою комп'ютерних програм ALOGPS та DRAGON. Біологічні властивості синтезованих сполук розраховувались за допомогою GUSAR та ACD/Percepta Platform.

Для визначення антиоксидантної активності (АОА) синтезованих сполук використано метод зі стабільним хромоген-радикалом DPPH (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl). Також АОА визначалась на моделі неферментного ініціювання вільнорадикального окислення  $Fe^{2+}$ . В якості еталону порівняння використовували аскорбінову кислоту.

**Результати та обговорення.** З метою пошуку перспективних антиоксидантів серед похідних ксантину нами синтезований ряд неописаних раніше заміщених 8-метиліліденгідразиноксантинів. Будова синтезованих сполук підтверджена даними елементного аналізу, ІЧ- та ПМР-спектроскопії, мас-спектрометрії. Попередньо були проведені розрахунки молекулярних дескрипторів отриманих речовин. Було встановлено, що всі одержані сполуки відповідають вимогам «правил п'яти», тобто індекс Ліпінські для всіх речовин дорівнює 0. Надалі нами був розрахований показник гострої токсичності для щурів та мишей за допомогою комп'ютерних програм GUSAR та ACD/Percepta Platform. За цим показником синтезовані речовини належать до IV класу токсичності. Отже, результати проведених досліджень *in silico* показали перспективність проведення подальших досліджень *in vitro* та *in vivo*.

Дослідження антиоксидантної активності синтезованих похідних 8-гідразино-3-метил-7- $\beta$ -гідроксіетилксантинів показало, що за показником АОА більшість сполук не поступаються, а в деяких випадках активніші за еталон порівняння. Для подальших досліджень рекомендовані 8-п-етоксибензиліденгідразино-3-метил-7- $\beta$ -метоксіетилксантин та 8-(2'-бромо-3'-фенілпропеніліденгідразино)-3-метил-7- $\beta$ -метоксіетилксантин, які активніші за аскорбінову кислоту в концентраціях  $10^{-3}$ ,  $10^{-5}$  та  $10^{-7}$  моль/л. Слід зазначити, що встановлена кореляційна залежність показників АОА, отриманих за двома методами.

**Висновки.** Синтезовані неописані раніше в літературі похідні 8-гідразино-3-метил-7- $\beta$ -гідроксіетилксантинів та вивчені їх спектральні характеристики. Проведені дослідження *in silico* показали, що отримані сполуки належать до IV класу токсичності та подальші експерименти *in vitro* та *in vivo* є доцільними. За показниками АОА більшість сполук не поступаються, а в деяких випадках активніші за еталон порівняння. Встановлені певні закономірності в ряді «будова – дія». За результатами вивчення антиоксидантної активності синтезованих

сполук рекомендовано до поглиблених досліджень 8-п-етоксибензиліденгідразино-3-метил-7- $\beta$ -метоксіетилксантин та 8-(2'-бромо-3'-фенілпропеніліденгідразино)-3-метил-7- $\beta$ -метоксіетилксантин.

## АКТИВНІСТЬ ХІМАЗИ ТА ТОНІНУ У ЩУРІВ ПРИ СТИМУЛЬОВАНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ ЕМОЦІЙНОГО ТА ТОКСИЧНОГО ГЕНЕЗУ

<sup>1</sup>Самохіна Л.М., <sup>2</sup>Ломако В.В.

<sup>1</sup>ДУ «Національний Інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України»,  
Харків, Україна

<sup>2</sup>Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАН України, Харків, Україна  
*lub.samokhina@gmail.com*

**Вступ.** Гіпертонія є провідним фактором ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ) і щорічно спричиняє приблизно 9,4 мільйонів смертей у всьому світі. Хоча підвищений артеріальний тиск (АТ) є визнаним фактором ризику ССЗ, поширеність артеріальної гіпертензії (АГ) досі залишається неясною для більшості населення. Відомо, що гіпертонія - це складна сутність, на яку впливають генетичні фактори, стрес, фізична бездіяльність, дієта, ожиріння, вживання шкідливого алкоголю, тютюну, мікробіом, а також зростання віку, чоловіча стать, сімейний анамнез гіпертонії та цукровий діабет.

Надмірне споживання алкоголю становить близько 16% випадків АГ у всьому світі. Люди, що вживають алкоголь (15–30 г/добу), мають на 37% вищий ризик розвитку гіпертонії. Але фактори ризику вживання алкоголю, як і дієта та сімейний анамнез діабету, втратили незалежну здатність прогнозування гіпертонії при багатофакторному логістичному регресійному аналізі.

Лишаються недостатньо вивченими точні механізми, які ведуть від гіпертонії до поганого самопочуття. Однією з причин такого поганого розуміння є те, що патофізіологія АГ включає внески симпатичної нервової системи, ренін-ангіотензин-альдостеронової та імунної систем, кожна з яких є причиною її розвитку. Етанол та його метаболіти мають токсичний вплив на серцеві міоцити, серйозні фізіологічні наслідки вживання алкоголю включають дисфункцію мітохондрій та зміни кровообігу, запальну реакцію, окислювальний стрес та запрограмовану загибель клітин, а також анатомічні пошкодження серцево-судинної системи, особливо самого серця.

Особливу увагу привертає чутливість АГ до стресу, її контроль змінами в центральних і периферичних симпатичних регуляторних механізмах, що призводить до гемодинамічних змін та підвищення АТ. Показано, що розвиток стрес-чутливої гіпертензії у щурів супроводжується значними змінами у

співвідношенні метаболітів мозку і в параметрах кровотоку по магістральних артеріях. При цьому локальна ренін-ангіотензинова система (РАС) головного мозку, окислювальний стрес та нейрозапалення в кардіорегуляторних центрах стовбура мозку, ростральному вентролатеральному мозку та інших областях мозку, таких як гіпоталамічне паравентрикулярне ядро (PVN), є ключовими факторами посилення симпатичної активності. Добре встановлено, що симпатичне збудження та підвищення АТ є результатом підвищеного окислювального стресу та запалення в PVN, які збуджують нейрони PVN. В ініціюванні вивільнення прозапальних цитокінів та активних форм кисню при АГ важливу роль відіграє ангіотензин II (АІІ) - один з основних компонентів РАС. А серед ензимів, що каталізують утворення АІІ незалежно від ангіотензин-перетворюючого ензиму, особливе значення мають хімаза опасистих клітин та тонін, які локалізовані в тканинах головного мозку, легень, серця, печінки, нирок. Роль цих ензимів у формуванні патологічного стану гіпертензії на органно-системному рівні при її стимулюванні в результаті дії емоційного стресу та впливу алкоголю представляє особливий інтерес.

**Мета дослідження.** З'ясувати механізми участі хімази, тоніну при формуванні стрес-стимульованої гіпертензії (ССГ) і стимульованої алкоголем гіпертензії (САГ) у щурів.

**Матеріали та методи.** Робота виконана на білих безпородних аутбредних щурах-самцях (*Rattus norvegicus*) 6 і 24 міс (n = 6 у кожній групі), отриманих методом стадної рандомбредної системи розведення, які до початку експерименту містилися в умовах віварію при природному світловому режимі на стандартному раціоні *ad libitum*.

ССГ моделювали шляхом емоційного впливу одночасно у групи тварин (6 і 24 міс). Для цього використовували освітлену камеру, до підлоги якої був підведений електричний струм, замикання контактів для його подачі робили за допомогою маніпулятора. Поріг чутливості визначали для кожної тварини індивідуально, напруга не перевищувала 50 В. Вплив електричного струму здійснювали переривчасто (15 с - вплив, 45 с - перерва) протягом 30 хв з періодичністю - один сеанс раз на добу протягом 18 днів (3-х тижнів) до появи у щурів стійкого підвищення АТ.

САГ моделювали у 7-8-місячних щурів-самців «двохпляшковим» методом, за наявності вільного вибору між водою і розчином етанолу. Перший тиждень щури отримували 5% розчин етанолу, 2-ю - 10%, а 3-ю і до кінця експерименту - 15%. Загальний термін алкоголізації - 10 місяців. По закінченні даного терміну проводили контроль систолічного тиску з використанням медичного тонометра,

манжету накладали на хвіст. АТ у алкоголізованих щурів становив  $176,70 \pm 20,68$  мм рт.ст. проти  $130,00 \pm 12,25$  мм рт.ст. в контролі.

В якості контрольних груп використано щурів-самців 5-6-місячного і 1,5-річного віку. Тварин виводили з експерименту шляхом декапітації за допомогою гільйотини. Умертвіння щурів проводили за умов відсутності інших тварин. Після декапітації кров збирали в пробірки, відстоювали 10 хв при кімнатній температурі і центрифугували 15 хв при 5000g на MPW-331 (Mechanika Precyzyjna, Польща). Печінку перфузували охолодженим фізіологічним розчином 5-10 хв. Тканини кори мозку (КМ), легень, серця, печінки і нирок (300 мг) подрібнювали і гомогенізували в 3 мл 0.2 М Na-фосфатного буфера pH 7.2 при 4-6°C. Гомогенати тканин центрифугували протягом 10 хв при 6000 об / хв на центрифугі PC-6 (Dastan, Казахстан) при 4°C. Зразки сироватки крові (СК) і аліквоти 10%-х гомогенатів тканин до аналізу зберігали при -20 °С.

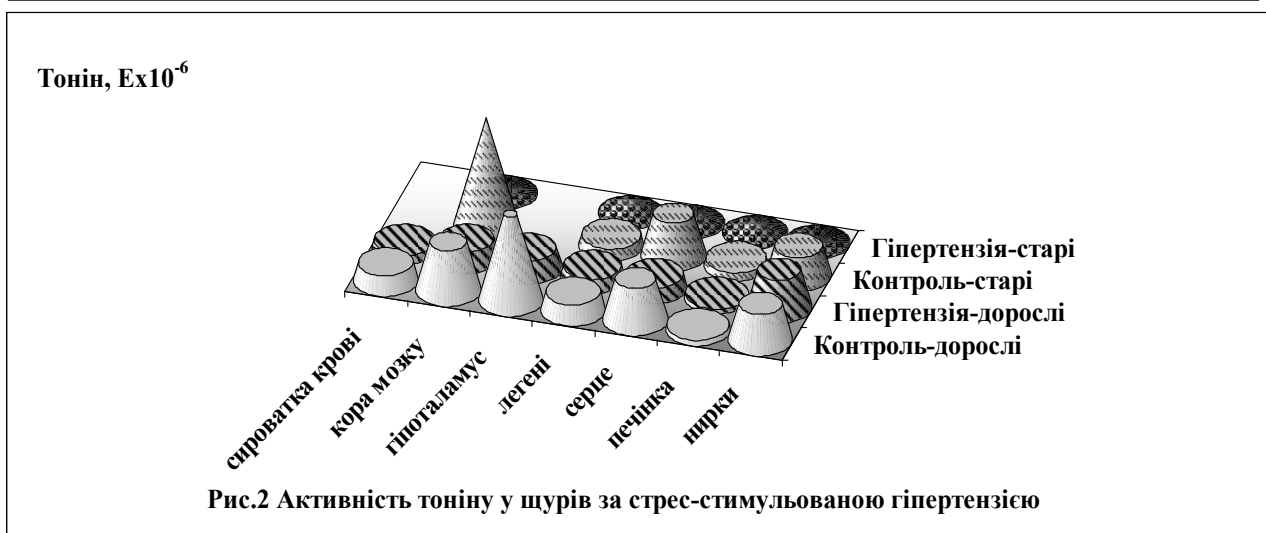
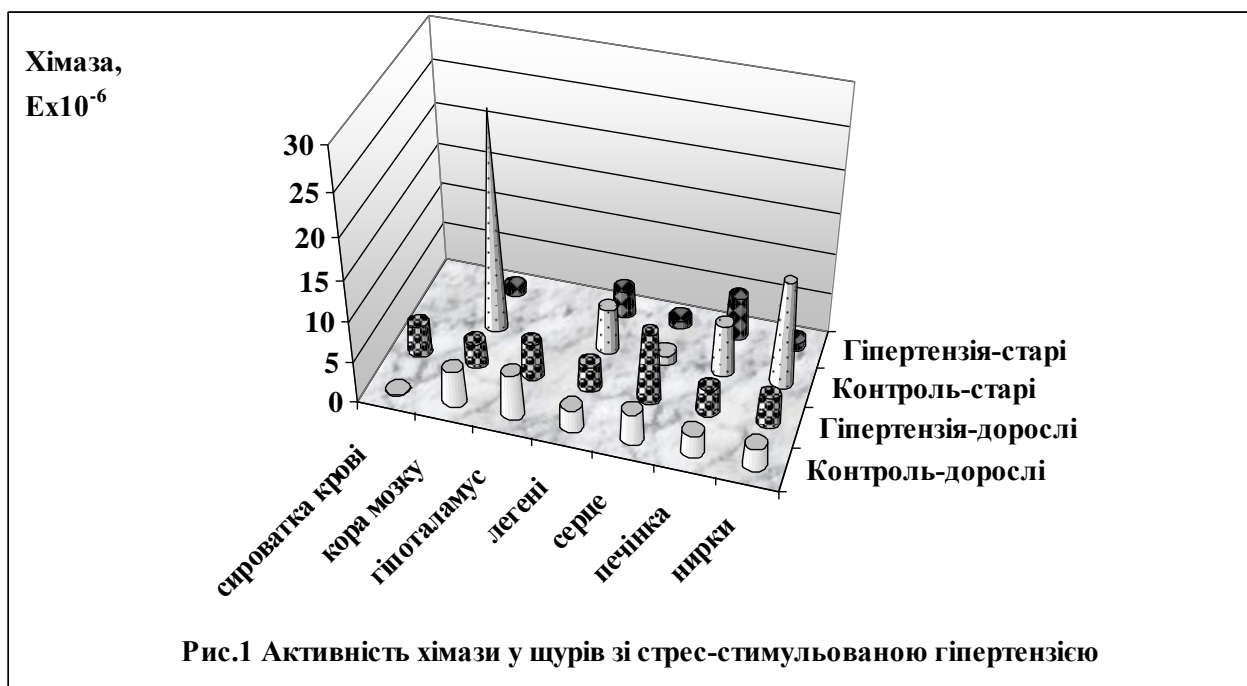
У СК і без'ядерних фракціях 10%-х гомогенатів тканин КМ, легень, серця, печінки і нирок визначали активність хімази, тоніну високочутливими ( $10^{-9}$ - $10^{-10}$  г) ензиматичними методами. Методи засновані на розщепленні імобілізованого на поверхні полістиролу комплексу маркерного ензиму (пероксидази хрону) і протеїнового субстрату.

Дослідження проведені відповідно до загальних етичних принципів експериментів на тваринах, схваленими I Національним конгресом з біоетики (20 вересня 2001 р., м. Київ, Україна) і узгодженими з положеннями Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальної і іншої наукової мети (Страсбург, 1985 р.), а також згідно рекомендаціям, що становлять один з розділів керівництва до дотацій і контрактів Національного інституту охорони здоров'я США (1975 р.) - принципи використання тварин.

В експериментах використовували соєвий інгібітор трипсину виробництва «Reanal» (Угорщина), пероксидазу хрону, фрагмент 4-8 АІІ, фірми «ICN» (США), альбумін сироватки бика, полістиролові плашки (Росія), фотометр-аналізатор імуноензимний Humareader, «Human» (Німеччина).

Статистичну обробку отриманих даних проводили за методом Стьюдента-Фішера з використанням програмного забезпечення Excel (Microsoft, США).

**Результати та обговорення.** У дорослих щурів зі ССГ у СК і серці виявлене підвищення активності хімази і зниження тоніну порівняно з контролем (Рис. 1, 2). У дорослих щурів також відзначене істотне зниження активності тоніну у тканинах мозку, що може бути взаємозалежне з більш високим його вихідним рівнем. Зміни активності хімази, тоніну в легенях, печінці і нирках дорослих щурів несуттєві.



Слід зазначити, що денатуровані, модифіковані в результаті впливу стресових факторів протеїни надходять у кров і активують нейтрофіли. В результаті генеруються реактивні форми кисню, що призводить до дегрануляції гранул нейтрофілів і виходу протеолітичних ензимів у кров. Активовані нейтрофіли, що інфільтрують тканини, сприяють стимулюванню в них вільнорадикального окислення. Вільні радикали у свою чергу можуть стимулювати синтез вазоактивного пептиду ендотеліну-1 у ендотеліальних і гладеньком'язових клітинах. Збільшення утворення ендотеліну-1 також може бути обумовлено підвищенням активності хімази, що є ендотелінперетворюючим ензимом. Можна також припускати збільшення активності реніну, що сприяє утворенню АІ, тому що хімаза утворює активний АІІ з АІ тільки при високих концентраціях АІ. Зниження активності тоніну може бути обумовлено його витратою на утворення АІІ з АІ і/чи

ангіотензиногену і може свідчити про більш раннє за часом включення тоніну у формування патологічного стану за даних умов.

Особливий інтерес уявляють собою отримані дані щодо змін в тканинах мозку. У результаті відповіді на зовнішні і внутрішні стимули дуже швидко виникають порушення в системі гіпоталамус-гіпофіз-наднирники, що формують першу лінію захисту організму, моніторують дії негативних чинників, які впливають на стабільність організму. Перебільшена активність зазначеної системи індукує розвиток гіперліпідемії, гіпертензії і т.д. Класично розвиток гіпертензії веде до органного ушкодження мозку, що супроводжується зниженням активності тоніну у дорослих щурів.

Відзначено низький рівень хімази у серці у старих тварин в контролі і при ССГ, і в КМ і нирках щурів зі ССГ, що може бути обумовлено меншою її локальною активністю і властивістю хімази щурів, як і собак, кроликів і мишей, розщеплювати АП на відміну від хімази людини, хом'яків.

Показано зниження активності як хімази, так і тоніну у старих щурів зі ССГ в КМ, що пов'язано скоріше за все з розвитком неспецифічної відповідної реакції на подразник внаслідок порушення, що виникає під дією стресового чинника і формується в емоційних гіпоталамо-лімбіко-ретикулярних структурах мозку. Гіпоталамічна область має великі двосторонні зв'язки з багатьма структурами мозку. Кінцевим пунктом призначення дії подразника є кора великих півкуль.

При ССГ показано також зниження активності як хімази в нирках, так і тоніну у серці і нирках, що може свідчити про їх витрачання на утворення АП або вичерпання функціональних можливостей зазначених ензимів з віком.

За умов САГ у старих щурів активність хімази, тоніну знижується суттєво стосовно хімази у всіх досліджених зразках, тоніну – лише в СК та печінці (табл. 1).

Таблиця 1

Активність хімази, тоніну у самців щурів за умов стимульованої алкоголем гіпертензії (САГ)

Показники	Досліджені Групи	Кора мозку	Сироватка крові	Легені	Серце	Печінка	Нирки
Хімаза, $E \times 10^{-4}$	Контроль	$0,322 \pm 0,060$	$0,122 \pm 0,031$	$0,207 \pm 0,083$	$0,209 \pm 0,087$	$1,28 \pm 0,42$	$0,14 \pm 0,05$
	САГ	$0,14 \pm 0,04^*$	0*	0*	0*	0*	0*
Тонін, $E \times 10^{-4}$	Контроль	$0,055 \pm 0,018$	$0,025 \pm 0,008$	$0,013 \pm 0,004$	$0,050 \pm 0,016$	$0,038 \pm 0,012$	$0,047 \pm 0,015$
	САГ	$0,004 \pm 0,001$	$0,009 \pm 0,003^*$	$0,011 \pm 0,003$	$0,025 \pm 0,008$	$0,010 \pm 0,003^*$	$0,027 \pm 0,008$

Примітка: \* - ступінь вірогідності відмінностей порівняно з контролем  $p < 0,05$ .



**Висновки.** Використання біохімічних маркерів хімази та тоніну для оцінки метаболічних порушень при експериментальному моделюванні патологічного стану ССГ та САГ дозволило виявити відмінності, які стосуються у старих щурів тканеспецифічного прояву зниження активності хімази, тоніну (КМ, серце, нирки) при ССГ на відміну від САГ (хімази у всіх зразках та тоніну в СК і печінці), останнє (зниження тоніну в печінці) свідчить про порушення біосинтезу протеїнів. У дорослих щурів ССГ призводить до розвитку специфічних патологічних змін, пов'язаних зі зниженням тоніну в СК, тканинах мозку і серці й активацією хімази в СК і серці, без прояву патологічних змін у нирках на відміну від старих щурів.

## **ОЦІНКА ВПЛИВУ НАПІВОЧИЩЕНОГО КАРАГЕНАНУ НА ЖИТТЄЗДАТНІСТЬ ТА МІТОХОНДРІАЛЬНУ АКТИВНІСТЬ КЛІТИН КІСТКОВОГО МОЗКУ**

**Ткаченко А.С., Прокопюк В.Ю., Оніщенко А.І.**

Інститут експериментальної та клінічної медицини Харківського  
національного медичного університету, Харків, Україна

*as.tkachenko@knmu.edu.ua*

**Вступ.** Європейське агентство з безпеки харчової продукції (EFSA) започаткувало програму з дослідження безпечності використання харчових добавок E407 та E407a, відомих як карагенани. Інтерес до цих гідроколоїдів, які використовуються в якості згущувачів, обумовлений наявністю широкого пласту даних щодо їхньої здатності індукувати запалення шлунково-кишкового тракту та викликати інсулінорезистентність.

**Метою дослідження** було визначення впливу напівочищеного карагенану (E407a) на життєздатність та мітохондріальну активність клітин кісткового мозку.

**Матеріали та методи.** Клітини кісткового мозку отримували з стегнової кістки 8 щурів популяції WAG. Згідно з протоколу, стегові кістки щурів виділяли, відокремлювали епіфіз та діафіз, після чого з кістки шприцом вимивали кістковий мозок, фільтрували через клітинний фільтр з розмірами пор 100 мкм та ресуспендували в середовищі RPMI 1640 з 10% фетальної бичачої сироватки та антибіотиком-антимікотиком. Клітини культивували з харчовою добавкою E407 в кінцевій концентрації 0-10 мг/мл протягом 24 годин в CO<sub>2</sub>-інкубаторі при температурі 37°C в атмосфері з 5% CO<sub>2</sub>. Метаболічну активність досліджували за допомогою МТТ тесту. Незалежні групи показників порівнювали за допомогою встановлення критеріїв Краскела-Уолліса та Данна.

**Результати.** Для кількісної оцінки впливу харчової добавки E407a на клітини кісткового мозку порівнювали показники оптичної щільності суспензій клітин. Встановлено, що статистично достовірні ( $p < 0,0001$ ) зміни даного параметру були зареєстровані при концентрації E407 200 мкг/мл та вище. В діапазоні концентрації 200 мкг/мл - 5 мг/мл цей показник був вдвічі більшим у порівняно зі зразками, що не зазнали впливу E407a, а у концентрації 10 мг/мл значення оптичної щільності було втричі більше, ніж у контролі. Такі результати МТТ тесту можуть свідчити про гіперактивацію мітохондрій, або збільшення загальної мітохондріальної маси внаслідок активації біогенезу мітохондрій.

**Висновки.** Таким чином, харчова добавка E407a не впливає на життєздатність клітин кісткового мозку, але підвищує активність мітохондрій у концентрації 200 мкг/мл та вище.

## VITAMIN A NORMALIZES HEMATOLOGICAL INDICATORS IN ANIMALS WITH CU - INDUCED LIVER FIBROSIS

Novikova A.V., Akzhigitov R.A., Komburley Yu.A.

V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

*nav\_kh@ukr.net*

**Introduction.** Liver fibrosis is a natural consequence of chronic liver disease, regardless of etiology. The main link in the development of fibrosis is the accumulation of hepatic collagen in the liver tissue. It is known to be formed in "activated" liver stellate cells, which change morphologically and functionally after the release of vitamin A from the cells. The effectiveness of treatment with modern drugs is not high and the development of biologically active substances capable of regulating fibrogenesis is urgent. It is known that the development of liver fibrosis is accompanied by "reorganization" of the parameters of the immune system, including the cellular link of immunity.

**Aim** of the investigation. In this regard, the aim of the work was to investigate the effect of vitamin A, which has an effect on stellate cells and can provide regulation of the cellular link of immunity. To solve this topical issue, the effect of vitamin A on some hematological parameters of animals with Cu-induced liver fibrosis was investigated.

**Materials and Methods.** The experiment was carried out on three-month-old male Wistar rats. To induce liver fibrosis, rats were injected intraperitoneally with a solution of copper sulfate at a concentration of 1 mg Cu / 100 g of body weight three times every 48 hours, as described in (Bozhkov A.I., 2017). Animals with Cu-induced liver fibrosis were injected per os with an oil solution of vitamin A at the rate of 300

IU / 100 g of body weight with an interval of 24 hours for 7 and 21 days. Investigated the hematological parameters of animals on an automatic analyzer Mindray BC - 2008 Vet (USA).

**Results and Discussions.** 7 days after the administration of the last dose of copper sulfate in the group of experimental animals, there was a decrease in the number of platelets and thrombocyte, respectively, as well as an increase in the number of monocytes and granulocytes, which may indirectly indicate the development of liver fibrosis. If animals with Cu-induced liver fibrosis received vitamin A at a dose of 300 IU / 100 g of body weight for 7 days, then they had an increased content of monocytes, and all other parameters, including the number of platelets and granulocytes, were at the level of the control group. In the group of intact animals that received only vitamin A, the change in hematological parameters was recorded at the level of blood cells, namely, an increase in the content of monocytes, granulocytes and leukocytes.

After 21 days from the beginning of vitamin A administration, all the studied parameters corresponded to the values of the intact control in all experimental groups.

**Conclusions.** Consequently, daily administration of vitamin A at a dose of 300 IU / 100 g of body weight induces an increase in phagocytic cells on day 7, and by day 21, even against the background of daily administration of this vitamin, normalization of hematological parameters of experimental animals was observed. It can be assumed that vitamin A can be recommended for the normalization of liver function in the case of toxic fibrosis.

## ЗНАЧЕННЯ ЕНЕРГЕТИЧНОГО СТАТУСУ ЕРИТРОЦИТІВ У ПРОЯВІ ЕФЕКТИВНОСТІ ХЛОРПРОМАЗИНУ ЗА СТРЕСОВИХ УМОВ

**Шпакова Н.М., Єршова Н.А., Шапкіна О.О., Ніпот О.Є., Орлова Н.В.**

Інститут проблем кріобіології та кріомедицини НАН України, Харків, Україна  
*cryo@online.kharkov.ua*

**Вступ.** АТФ є основним енергетичним джерелом в еритроцитах ссавців. Внутрішньоклітинний АТФ відіграє важливу роль у структурі та функціях мембрани еритроцитів. Вміст АТФ визначає ступінь фосфорилювання мембранних білків і ліпідів. Таке фосфорилювання модулює взаємодії бішару з цитоскелетом і впливає на стабільність мембрани. Зниження концентрації АТФ в еритроцитах супроводжується зміною динамічного стану ліпідного бішару, цитозольної білкової мережі, функціонування ряду ферментних і транспортних систем. Це може відбиватися на здатності еритроцитів протистояти стресовим навантаженням.

В процесі розморожування еритроцитів після кріоконсервування, їх мембрана піддається надмірному осмотичному навантаженню в процесі повернення клітини в фізіологічні умови. Для вивчення цього процесу створена модель постгіпертонічного шоку. В рамках цієї моделі, змінюючи вихідний стан клітин, температурні і осмотичні умови, вводячи додаткові речовини, можливо підбирати оптимальні умови для розморожування клітин.

**Мета дослідження.** Вивчити вплив хлорпромазину на рівень гемолізу контрольних та виснажених за АТФ еритроцитів кроля за умов постгіпертонічного шоку.

**Матеріали і методи.** Для дослідження використовували еритроцити, отримані з крові кролика. Роботу з тваринами проводили відповідно до «Загальних принципів експериментів на тваринах» (V Національний конгрес з біоетики, Київ, 2013). Після видалення плазми еритромасу двічі відмивали шляхом центрифугування при 1000 g протягом 3 хвилин у 10-кратному об'ємі фізіологічного розчину (NaCl 0,15 моль/л; Na-фосфатний буфер 0,01 моль/л, рН 7,4). Виснаження клітин за АТФ проводили за наступним методом. Еритроцити інкубували з 2-дезоксіглюкозою (10 ммоль/л) протягом 2 год при 37°C, після чого відмивали фізіологічним розчином. Постгіпертонічний шок здійснювали перенесенням еритроцитів з 2,0 моль/л NaCl в 0,15 моль/л NaCl при 0°C та при 37°C. Вміст гемоглобіну в супернатанті визначали спектрофотометрично. Для всіх зразків проводили обчислення середнього арифметичного значення і значення середньоквадратичної помилки ( $M \pm m$ ). Статистичну обробку отриманих експериментальних результатів проводили за допомогою програми «Statistica 6.0» («StatSoft Inc.», США).

**Результати та обговорення.** Отримані результати показали незначне зниження чутливості еритроцитів, виснажених за АТФ, до постгіпертонічного шоку порівняно з контрольними клітинами. Так, рівень гемолізу контрольних клітин у обраних експериментальних умовах складає  $64 \pm 6\%$  та  $39 \pm 4\%$  при 0°C та 37°C відповідно. Виснажені за АТФ еритроцити демонструють менше пошкодження –  $53 \pm 5\%$  та  $33 \pm 3\%$  при 0°C та 37°C відповідно.

Додавання амфифільної сполуки на етапі регідратації контрольних клітин знижує рівень гемолітичного пошкодження при 0°C, але не при 37°C. Рівень постгіпертонічного гемолізу у присутності хлорпромазину для них складає  $36 \pm 5\%$  при 0°C та  $69 \pm 7\%$  при 37°C. Тобто, можна сказати, що хлорпромазин проявляє захисну дію щодо еритроцитів кроля в умовах постгіпертонічного шоку при 0 °C, та чинить додаткову пошкоджуючу дію при 37°C. Еритроцити, що виснажені за АТФ, поведуть себе інакше. Рівень постгіпертонічного пошкодження виснажених за АТФ клітин в присутності хлорпромазину складає

$51 \pm 6\%$  при  $0^\circ\text{C}$  та  $76 \pm 8\%$  при  $37^\circ\text{C}$ . Тобто хлорпромазин не впливає на рівень постгіпертонічного гемолізу при  $0^\circ\text{C}$  та чинить додаткову пошкоджуючу дію при  $37^\circ\text{C}$  щодо клітин, виснажених за АТФ.

Відомо, що метаболічне виснаження еритроцитів призводить до сильнішої асоціації між спектрином і мембраною, оскільки виснаження за АТФ запобігає фосфорилуванню білка 4.1R, що сприяє зв'язуванню комплексу 4.1R-спектрин-актин та збільшує пружність мембрани. Це може бути причиною деякого зниження пошкодження еритроцитів за умов постгіпертонічного шоку еритроцитів, оскільки механічна тривкість мембрани підвищується.

Хлорпромазин є катіонною амфіфільною сполукою. Результати досліджень препарату підтверджують наявність домінуючих гідрофобних і значних додаткових електростатичних взаємодій при зв'язуванні хлорпромазину з мембраною. Ці дослідження демонструють переважну взаємодію між хлорпромазином і аніонними ліпідними компонентами, що розташовані у внутрішньому моношарі ліпідного бішару мембрани. Фосфатидилсерин – основний негативно заряджений ліпід у внутрішньому моношарі – має приблизно 60% негативного заряду ліпідів. Інші аніонні фосфоліпіди, такі як фосфатидилетаноламін, фосфатидилінозитол і поліфосфоінозитиди, є мінорними, але в сукупності вносять 40% чистого негативного заряду. Відомо, що при метаболічному виснаженні рівні поліфосфоінозитидів знижуються. Таким чином, невелика зміна молярних рівнів цих ліпідів може привести до достатніх змін аніонного заряду внутрішнього моношару ліпідного бішару. Це може знижувати зв'язування хлорпромазину з мембраною та слугувати поясненням відсутності захисної дії цієї амфіфільної речовини щодо клітин, виснажених за АТФ. Отримані дані узгоджуються з результатами дослідження щодо впливу тривалості зберігання крові на ефективність захисної дії амфіфільних речовин в умовах температурно-осмотичного стресу (дані не приведені). За результатами цього дослідження тривале гіпотермічне зберігання (більше 24 годин) призводить до зниження захисної дії хлорпромазину в умовах постгіпертонічного шоку еритроцитів, що може бути пов'язане з метаболічним виснаженням клітин.

**Висновки.** Таким чином можна зробити висновок, що метаболічне виснаження еритроцитів змінює їх фізико-хімічні характеристики, що впливає на результативність протоколів захисту клітин у стресових умовах.



## ВПЛИВ ЕКСТРАКТІВ ЧЕРВОНИХ І ЖОВТИХ ПЛОДІВ ДЕРЕНУ СПРАВЖНЬОГО (*CORNUS MAS L.*) НА АКТИВНІСТЬ АМІНОТРАНСФЕРАЗ ПЛАЗМИ КРОВІ ЩУРІВ ЗІ СТРЕПТОЗОТОЦИНОВИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ

<sup>1</sup>Чабан М., <sup>1</sup>Кучурка О., <sup>1</sup>Бродяк І.В., <sup>2</sup>Кухарська А., <sup>1</sup>Сибірна Н.

<sup>1</sup>Львівський національний університет імені Івана Франка, Львів, Україна

<sup>2</sup>Wrocław University of Environmental and Life Sciences, Wrocław, Poland

*4abanm@gmail.com*

**Вступ.** За цукрового діабету (ЦД) 1 типу основний ефект гіпоінсулінемії відображається на метаболізмі глюкози і полягає у запобіганні ефективному поглинанню та використанню глюкози як джерела енергії більшістю клітинами організму. Крім багатьох факторів, що впливають на рівень глюкози в крові, печінка відіграє особливо важливу роль у метаболізмі глюкози. У разі надлишку глюкози у крові, посилюється її транспорт у клітини печінки з подальшим перетворенням у глікоген, який депонується в гепатоцитах, який за необхідності легко зазнає глікогенолізу, що призводить до надходження вільної глюкози у кровоплин. Постійний дисбаланс між рівнями глюкози та інсуліну призводить до посилення синтезу глікогену та поглинання жирних кислот. В результаті надлишкове накопичення глікогену та жирів впливає на функції печінки, що призводить до погіршення глікемічного контролю на рівні цілого організму та порушення функціональної здатності печінки.

Різні ускладнення, пов'язані з діабетом, зумовлені зміною компонентів плазми та функціональною активністю клітин організму, тому пошук профілактичних засобів, які могли б покращити клінічний стан пацієнтів з ЦД, є актуальною проблемою сьогодення. В останні роки плоди дерену справжнього (*Cornus mas L.*) зумовили великий інтерес завдяки наявності у їхньому складі різноманітних біоактивних сполук та їхнім корисним властивостям, таким як антиоксидантна та протизапальна дії. Плоди *Cornus mas L.* можуть бути потенційними терапевтичними засобами або харчовою добавкою за гіперглікемічних станів, особливо за ЦД 1 типу.

**Мета дослідження.** Дослідити активність аланінамінотрансферази (АлАТ) й аспартатамінотрансферази (АсАТ) плазми крові щурів зі стрептозотоциновим ЦД за введення екстрактів червоних і жовтих плодів дерену справжнього.

**Матеріали та методи.** У дослідженні використовували щурів-самців лінії Wistar масою тіла 120–140 г. Діабет індукували внутрішньоочеревинним введенням стрептозотоцину (55 мг/кг маси тіла). Тварини було поділено на чотири груп. Перша (контроль – здорові тварини) та друга (ЦД – діабетичний контроль) групи тварин впродовж 14 днів перорально отримували питну воду об'ємом 1 мл.

Тваринам з ЦД третьої і четвертої груп перорально вводили екстракти червоних і жовтих плодів дерену, відповідно, у дозі 20 мг/кг маси тіла впродовж 14 днів. Після закінчення експериментального періоду тварин усіх груп декапітували під ефірним наркозом, проводили забір крові. Визначення активності аланінамінотрансферази й аспартатамінотрансферази здійснювали у плазмі крові згідно інструкції фірми-виробника “Філісіт-Діагностика” (Дніпро, Україна).

**Результати та обговорення.** Внутрішньоклітинні ензими АсАТ і АлАТ беруть участь у метаболічних процесах, що відбуваються в організмах ссавців. Велика кількість цих ензимів міститься в м’язах і тканинах вісцеральних органів – печінці, легені, нирках, селезінці, підшлунковій залозі. У крові здорових ссавців вміст АсАТ і АлАТ незначний. Однак за розвитку в зазначених органах патологічних процесів, що призводять до руйнування паренхіматозних клітин, ензими потрапляють у кров.

Експериментальні дослідження дали змогу встановити підвищення активності АлАТ та АсАТ у плазмі за експериментального ЦД. Зокрема, за діабету у плазмі крові тварин спостерігали підвищення активності АлАТ в 1,7 раза та АсАТ в 2,1 раза порівняно з контрольною групою. Коефіцієнт де Рітиса статистично достовірно відрізняється від контрольних показників, вказуючи на розвиток декомпенсаторних процесів у печінці за експериментального ЦД та порушення її функціональної здатності.

За введення тваринам з ЦД екстрактів плодів дерену справжнього, активність АлАТ і АсАТ знижується порівняно з діабетичним контролем. Коефіцієнт де Рітиса достовірно зростає у групах тварин з діабетом за введення екстракту червоних плодів. Зміни коефіцієнта де Рітиса у щурів зі стрептозотоциновим діабетом за введення екстрактів плодів спричинені тим, що активність АлАТ зазнає більш значних змін (знижується в 1,7 та 2,1 раза, відповідно, порівняно з діабетом), ніж активність АсАТ (знижується в 1,6 та 2,3 раза, відповідно, порівняно з діабетом). Такі зміни активності трансаміназ можна пояснити наявністю особливої групи біоактивних фітосполук у плодах *Cornus mas* L.: антоціанів, флавоноїдів та іридоїдів, які впливають на рівні цілого організму. Біоактивні фітосполуки, знижуючи концентрацію глюкози, покращують глікемічний контроль, що приводить до зменшення накопичення ліпідів у печінці, пригнічують розвиток запалення, зменшують оксидативний стрес у печінці та знижують рівень печінкових трансаміназ у плазмі крові.

**Висновки.** Екстракти плодів дерену справжнього (*Cornus mas* L.) проявляють гепатопротекторні властивості у разі введення тварин зі стрептозотозин-індукованим ЦД впродовж 14 днів у дозі 20 мг на кг маси тіла.

## АКТИВНІСТЬ ЕНЗИМІВ РЕГЕНЕРАЦІЇ ГЛУТАТІОНУ В ЕРИТРОЦИТАХ ЩУРІВ ЗА УМОВ НУТРИЄНТНОГО ДИСБАЛАНСУ

**Копильчук Г.П., Николайчук І.М., Сорока В.З.**

Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича,

Чернівці, Україна

*soroka.viktoriiia@chnu.edu.ua*

**Вступ.** Останнім часом на тлі незбалансованості харчового раціону макронутрієнтами все частіше виникають гострі та/або хронічні захворювання, прояви яких залежать від адаптаційних можливостей функціонування численних біохімічних систем організму.

Еритроцити, які постійно взаємодіють з киснем, містять ефективні антиоксидантні системи, здатні знешкоджувати активні кисневі метаболіти. Постійним джерелом АФК в еритроцитах виступає неензиматичне окиснення гемоглобіну в метгемоглобін.

В літературі описано, що співвідношення GSH/GSSG розглядають як об'єктивний тест прооксидантно/антиоксидантного балансу. Значення редокс-потенціалу GSH/GSSG в еритроцитах, які позбавлені спеціалізованих органел, близьке до інших диференційованих клітин. Тому вважають, що еритроцитарний редокс-індекс глутатіону може відображати статус антиоксидантної системи всього організму.

**Мета роботи** – дослідити основні компоненти системи регенерації глутатіону в еритроцитах щурів за умов дисбалансу нутрієнтів у харчовому раціоні.

**Матеріали і методи.** Дослідження проводили на білих безпородних щурах масою 120-160 г та віком 2,5-3 місяці. Утримання та всі маніпуляції здійснювали згідно з положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та наукових цілей» (Страсбург, 1986).

Модель дослідження передбачала поділ тварин на групи: I – щури, які споживали повноцінний напівсинтетичний раціон, запропонований Американським інститутом нутрієнтології (контроль); II – щури, яких утримували на низькопротеїновому раціоні; III – щури, які споживали високосахарозний раціон; IV – щури, які на тлі нестачі харчового протеїну отримували надлишок сахарози.

Визначення концентрації гемоглобіну проводили гемоглобінціанідним методом з використанням тест-набору реактивів «Філісіт-Діагностика» (Україна).



Вміст відновленого глутатіону (GSH) визначали з реактивом Елмана. Принцип методу ґрунтується на тому, що SH-групи глутатіону взаємодіють з 5,5'-дитіобіс-2-нітробензойною кислотою, внаслідок чого утворюється тіонітрофенільний аніон, кількість якого прямопропорційна вмісту сульфгідрильних груп GSH. Концентрацію окисленої форми глутатіону (GSSG) визначали за різницею вмісту загального та відновленого глутатіону.

Активність глутатіонредуктази (КФ 1.8.1.7, ГР) оцінювали за швидкістю окислення NADPH при довжині хвилі 340 нм.

Активність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (КФ 1.1.1.49, Г-6-ФДГ) реєстрували спектрофотометрично в спряженій системі окислення нікотинових коензимів.

Статистичний аналіз біохімічних показників проводили за допомогою програми *Microsoft Office Excel 2016* та *Statistica 6.0*. Значення, отримані в групах дослідних тварин, порівнювали з контролем за допомогою *t*-критерію Стьюдента. Рівень значущості, або ймовірність помилки становить  $p \leq 0,05$ .

**Результати і обговорення.** Результати досліджень показали зниження вмісту відновленого глутатіону з одночасним підвищенням рівня його окисленої форми в еритроцитах усіх дослідних груп щурів, причому найвираженіші зміни зареєстровано у тварин, які незалежно від кількості харчового протеїну споживали надлишок сахарози.

В наукових джерелах останніх років зазначається, що зміни в системі глутатіону в плазмі крові є наслідками запалення і цитолізу гепатоцитів, тоді як в еритроцитах – реакціями на оксидативний стрес. Еритроцити зі зниженим вмістом глутатіону легко піддаються дії окислювальних метаболітів, що призводить до преципітації гемоглобіну і відкладення його в еритроцитах у вигляді тілець Гейнца, підвищення проникності мембрани еритроцитів для натрію і води та пошкодження клітин. Внаслідок цього гем втрачає здатність зв'язуватися з киснем і транспортувати кисень до тканин, що призводить до розвитку гемічної гіпоксії.

Зменшення вмісту GSH в еритроцитах щурів за даних експериментальних умов можна пояснити з використанням двох підходів: по-перше, посиленням використання його в глутатіонтрансферазній та глутатіонпероксидазній реакціях, по-друге – зниженням активності глутатіонредуктази, що забезпечує перетворення GSSG у GSH. Дійсно, отримані нами результати щодо ГР засвідчують зниження активності даного ензиму в еритроцитах дослідних груп щурів порівняно з показниками контролю (найнижчі значення зареєстровано за умов споживання надлишку сахарози незалежно від надходження харчового

протеїну < в 15 разів порівняно з контролем) Встановлений нами факт, ймовірно, може бути пов'язаний з недостатньою взаємодією ензиму із коензимом NADPH.

Для еритроцитів єдиним джерелом отримання NADPH служить глюкозо-6-фосфатдегідрогеназна реакція пентозофосфатного шляху, де відбувається відновлення NADP<sup>+</sup>, необхідного для ГР. Слід зазначити, що в протеїнодефіцитних щурів статистично вірогідних відмінностей щодо активності Г-6-ФДГ порівняно зі значеннями контролю нами не зареєстровано. Водночас споживання надлишку сахарози незалежно від кількості харчового протеїну призводило до зниження Г-6-ФДГ активності в еритроцитах щурів дослідних груп у 3 рази порівняно з контролем.

Як регуляторний ензим, глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа знаходиться під гормональним контролем, зокрема, інсуліну. Зниження активності даного ензиму в організмі тварин, які споживали надлишок сахарози, може бути зумовлено порушеннями гормональної регуляції вуглеводного обміну. Так, в умовах недостатнього засвоєння глюкози настає енергетичне виснаження, що в свою чергу, призводить до посилення глюконеогенезу, і як наслідок, посилення гіперглікемії. Відомо, що пентозофосфатний шлях перетворює 10–20% глюкози в організмі за фізіологічних умов, що сприяє збільшенню вмісту в цих клітинах відновлених форм глутатіону та NADP<sup>+</sup>, які й задіяні в знешкодженні окислювачів. Водночас в умовах надлишкової концентрації глюкози всередині клітини (гіперглікоцитозу) цей шунт не спрацьовує, що можна розглядати як одну із причин недостатнього утворення NADPH.

**Висновки.** Отже, зниження вмісту відновленого глутатіону з одночасним підвищенням його окисленої форми за умов дисбалансу нутрієнтів у харчовому раціоні засвідчує функціональний зсув прооксидантно-антиоксидантного балансу в сторону окислення. Споживання надлишку сахарози на тлі аліментарної нестачі протеїну призводить до зниження глутатіонредуктазної та глюкозо-6-фосфатдегідрогеназної активностей, що зумовлює блокування першого етапу обміну глюкозо-6-фосфату в пентозофосфатному циклі, внаслідок чого зменшується кількість NADPH та, відповідно, відновленого глутатіону.



## **ВПЛИВ ФОТОБІОМОДУЛЯЦІЙНОЇ ТЕРАПІЇ НА РОЗВИТОК ОКСИДАТИВНО-НІТРАТИВНОГО СТРЕСУ В ЕРИТРОЦИТАХ ТА ПЛАЗМІ КРОВІ ЩУРІВ ЗА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ**

**Маслакова А.О., Кармаш О.І., Люта М.Я., Сибірня Н.О.**

Львівський національний університет імені Івана Франка, Львів, Україна

*a.maslakova1999@gmail.com*

**Вступ.** Відповідно до статистики Міжнародної діабетичної федерації станом на 2019 рік приблизно 4,2 мільйона людей у віці від 20 до 79 років померло від цукрового діабету (ЦД) та його ускладнень. ЦД належить до групи ендокринних захворювань та розвивається внаслідок появи інсулінорезистентності, абсолютної чи відносної недостатності інсуліну. Характерною особливістю ЦД є гіперглікемія, погіршення енергозабезпечення периферичних тканин, а також розвиток оксидативно-нітративного та карбонільного стресу, що відіграє вирішальну роль у прогресуванні різноманітних діабетичних ускладнень. Відкриття інсуліну Ф. Г. Бантінгом та Ч. Г. Бестом проклало шлях до початку інсулінотерапії, що значно збільшило тривалість життя хворих на ЦД, але все ще ведуться пошуки альтернативних методів лікування, які можуть поліпшити якість життя пацієнтів, зменшуючи розвиток хронічних діабетичних ускладнень. Одним з таких методів може стати фотобіомодуляційна терапія (ФБМТ), проте все ще існують невизначеності щодо фундаментальних її молекулярних та клітинних механізмів, що гальмує практичне застосування терапії. На сьогодні відомо, що ФБМТ позитивно впливає на перебіг загоєння ран за рахунок активації клітинного імунітету, посилення проліферації, міграції та життєздатності клітин, а також збільшення синтезу білків за допомогою активації JAK/STAT сигнального шляху. Також існують дослідження, які підтверджують здатність ФБМТ відновлювати функції пошкоджених оксидативно-нітративним стресом мітохондрій хворих на ЦД 2-го типу та збільшувати активність таких ферментів антиоксидантного захисту, як глутатіонредуктаза, глутатіонпероксидаза, супероксиддисмутаза та каталаза. Раніше проведені нами дослідження продемонстрували здатність ФБМТ посилювати транспорт глюкози та синтез АТФ, а також знижувати вміст окисномодифікованих білків у лейкоцитах та ТБК-позитивних продуктів, кінцевих продуктів глікації у плазмі крові щурів з експериментальним ЦД.

**Мета дослідження.** Метою роботи було дослідити ефект ФБМТ на вміст нітрит- та нітрат-аніонів як маркерів оксидативно-нітративного стресу в еритроцитах та плазмі крові, а також на активність індуцибельної та ендотеліальної NO-синтази в еритроцитах щурів за експериментального ЦД.

**Матеріали та методи.** Досліди проводили на білих безпородних щурах чоловічої статі масою 130-180 г, яких утримували у стандартних умовах віварію. Тварини були поділені на 4 групи: 1 – контроль, 2 – ЦД, 3 – контроль + ФБМТ, 4 – ЦД + ФБМТ. ЦД індукували внутрішньочеревинним введенням стрептозотоцину, розчиненого у 10 мМ цитратному буфері з розрахунку 6 мг на 100 г маси тіла. Опромінення проводили щоденно довжиною хвилі 630 – 660 нм упродовж 10 днів протягом 5 хвилин. Концентрацію глюкози визначали глюкозооксидазним методом за допомогою наборів реактивів фірми «Філіст-Діагностика», Україна. Концентрацію білка визначали за методом Лоурі. Метод визначення нітрит-аніонів полягав у визначенні інтенсивності забарвлення комплексу солі діазонію, утвореного у результаті реакції нітрит-аніону з сульфаніламідом та N-(1-нафтил)-етилендіаміном у кислому середовищі. Вміст нітрат-аніонів визначали за різницею між сумарним вмістом стабільних метаболітів NO та вмістом нітрит-аніонів. Для визначення сумарного вмісту метаболітів NO відновлювали нітрат-аніони до нітрит-аніонів використовуючи ванадій(III) хлорид ( $VCl_3$ ) у якості відновника. Активність NO-синтази (індуцибельної та ендотеліальної) визначали спектрофотометрично за кількістю утворених нітрит-аніонів у інкубаційному середовищі з мінімальною кількістю кофакторів для наближення активності ферментів до базального рівня активності в гемолізатах еритроцитів; L-аргінін додавали у надлишку, враховуючи його можливу утилізацію в аргіназній реакції. Статистичну обробку результатів дослідження проводили використовуючи t-критерій Стьюдента, за допомогою комп'ютерної програми Microsoft Excel XP 2016.

**Результати та обговорення.** На першому етапі наших досліджень ми встановили, що опромінення контрольних тварин спричиняє збільшення вмісту нітрат-аніонів у гемолізатах еритроцитів щурів порівняно з тваринами інтактної групи. З іншого боку, за дії ФБМТ у тварин з експериментальним ЦД відбувалось зниження вмісту нітрит-аніонів та нітрат-аніонів у гемолізатах еритроцитів порівняно з аналогічними показниками у неопромінених діабетичних тварин. Такі зміни у хворих ЦД можна пояснити за рахунок зменшення дифузії нітрит-аніонів у еритроцити, що корелює зі змінами рН плазми крові щурів, які відбуваються внаслідок впливу ФБМТ. З іншого боку, такі зміни можуть відбуватись за рахунок збільшення кількості зв'язаного оксиду нітрогену в червоних кров'яних клітинах, що пов'язано з посиленням активності глутатіонредуктази та глутатіонпероксидази під впливом ФБМТ з відповідним зниженням НАДФН, який необхідний для відновлення аскорбату. Відновлений аскорбат запобігає утворенню метгемоглобіну та NO у реакції нітрит-аніону з дезоксигемоглобіном, а це, у свою чергу, зменшує утворення нітрозилгемоглобіну.

Нітрозилгемоглобін утворюється під час взаємодії NO та дезоксигемоглобіну, який у вищеописаній ланцюговій реакції утворюється з метгемоглобіну за участі НАДФН-метгемоглобінредуктази.

На наступному етапі наших досліджень ми виявили, що вплив ФБМТ на контрольних тварин зумовлює збільшення вмісту нітрит-аніонів та нітрат-аніонів у плазмі крові порівняно з інтактними тваринами. Також у щурів з експериментальним цукровим діабетом унаслідок впливу ФБМТ у плазмі крові знижується вміст нітрит-аніонів та нітрат-аніонів порівняно з неопроміненими та хворими на цукровий діабет тваринами. Такі зміни насамперед пов'язані з впливом ФБМТ на лейкоцити, адже раніше отримані нами результати продемонстрували зниження вмісту окисномодифікованих білків у клітин лейкоцитарного ряду, а також зниження активності мієлопероксидази та вмісту ТБК-позитивних продуктів у плазмі щурів з експериментальним цукровим діабетом з діаметрально протилежною ситуацією у контрольній групі тварин.

На останньому етапі наших досліджень ми визначили, що за умов опромінення контрольних щурів відбувається зниження активності індукцибельної NO-синтази у гемолізатах еритроцитів порівняно з аналогічними показниками у контрольній групі тварин. З іншого боку, опромінення щурів з експериментальним ЦД сприяє зниженню активності ендотеліальної та індукцибельної NO-синтази у еритроцитах порівняно з аналогічними показниками у неопромінених діабетичних тварин. Такі зміни активності NO-синтази, ймовірно, не пов'язані з прямим впливом ФБМТ (перехід NO-синтази на вищій енергетичний рівень теоретично можливий під впливом опромінення з довжиною хвилі 450 нм), а більшою мірою є наслідком послаблення оксидативно-нітративного стресу за дії терапії.

**Висновки.** Отже, ФБМТ з використанням червоних світлодіодів зменшує прояви оксидативно-нітративного стресу в еритроцитах та плазмі крові щурів з експериментальним цукровим діабетом.



## КЛОНОГЕННИЙ АНАЛІЗ КЛІТИН ЛІНІЇ K562 МІЄЛОГЕННОЇ ЛЕЙКЕМІЇ ЛЮДИНИ ПІСЛЯ ВПЛИВУ ІОНІЗУЮЧОГО ОПРОМІНЕННЯ

**Чорна І.В.**

Сумський державний університет, Суми, Україна

*i.chorna@med.sumdu.edu.ua*

**Вступ.** Ефективність радіотерапії при лікуванні пухлин із часом обмежується виникненням радіорезистентних клонів ракових клітин. Іонізуюче випромінювання спричиняє загибель клітин, головним чином, унаслідок пошкодження ДНК та індукції апоптозу. Виникнення радіорезистентності ракових клітин є результатом генних мутацій та порушення експресії генів, що приймають участь у регуляції апоптозу та репарації ДНК.

**Мета дослідження.** Вивчення репродуктивної загибелі клітин лінії K562 мієлогенної лейкемії людини після впливу іонізуючого випромінювання.

**Матеріали та методи.** Клітини лінії K562 вирощували в середовищі RPMI 1640 за присутності 10% декомплементованої ембріональної сироватки великої рогатої худоби і 50 мкг/мл гентаміцину. Культивовані клітини підтримували в зволоженій атмосфері з 5% CO<sub>2</sub> при 37°C. Клоногенний аналіз був використаний для визначення репродуктивної загибелі клітин після дії іонізуючого випромінювання. Після опромінення в дозі 4 Гр клітини інкубували протягом 10 діб для формування колоній, після чого колонії фіксували (льодяна оцтова кислота, метанол, дистильована вода у співвідношенні 10:10:80) та зафарбовували 0,5% спиртовим розчином метиленового синього. Підрахунок колоній здійснювали за допомогою стереомікроскопу. Під час підрахунку колоній брали до уваги ті, що склались щонайменше із 50 клітин.

**Результати.** Клоногенна ефективність (співвідношення кількості утворених колоній до кількості висіяних клітин) становила  $84,5 \pm 9,5\%$  для неопромінених клітин лінії K562, тоді як клоногенна ефективність опромінених клітин становила  $15,8 \pm 1,4\%$  (10 днів інкубації після опромінення в дозі 4 Гр). Життєздатність клітин (співвідношення ефективності клонування опроміненого зразка до ефективності клонування контрольних клітин) становила 19%. Дія рентгенівського опромінення (4 Гр) призводила до інгібування росту клітин K562, що зумовлене, головним чином, пригніченням їхньої проліферативної активності, а не інтерфазною загибеллю (апоптоз, некроз).

**Висновки:** подальше дослідження мінливості клонів клітин K562, одержаних внаслідок дії іонізуючого опромінення, дозволить провести селекцію резистентних до дії генотоксичних факторів клітин та є перспективним для з'ясування молекулярних механізмів виникнення радіорезистентності.

## EFFECT OF ENCAPSULATION INTO ALGINATE HYDROGEL ON HUMAN MESENCHYMAL STROMAL CELLS PERFORMANCE AND METABOLIC MODE

<sup>1</sup>Trufanova N.A., <sup>1</sup>Hubenia O.S., <sup>2</sup>Siervatovska Ye.R., <sup>2</sup>Kot Yu.H., <sup>1</sup>Petrenko A.Yu

<sup>1</sup>Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine,  
NAS of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

<sup>2</sup>V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

*n.a.trufan@gmail.com*

**Introduction.** Alginate encapsulation are used to form conditions for 3D culture of mesenchymal stromal cells (MSCs), provide immunoisolation, enhance cell paracrine potential. In our previous works we have shown the possibility of alginate encapsulation application for the short-term storage of MSCs at ambient temperature. The protective effect has been demonstrated for broad range of mammalian cells, but the possible mechanisms of this phenomenon are still discussed.

**Aim.** To study cell cycle, metabolic activity, and resistance to oxidative stress of human mesenchymal stromal cells (MSCs) in monolayer and after encapsulation in alginate microspheres (AMS).

**Materials and Methods.** The experiments were performed on human dermal MSCs derived from adult donors after their informed consent in compliance with the rules of biomedical ethics and the requirements of the IPC&C Ethics Committee. Cell were cultured at 37°C, 5% CO<sub>2</sub>, and 95% humidity in culture medium consisted of Minimal Essential Medium- $\alpha$  modification with 10% fetal bovine serum, 50  $\mu$ g/ml penicillin, 50  $\mu$ g/ml streptomycin, and 0.2 mM L-glutamine. Alginate encapsulation was performed by electrospaying. Cells Cell cycle was analyzed with Premo™ FUCCI Cell Cycle Sensor kit, metabolic activity was measured by Alamar Blue test and MTT test, mitochondrial membrane potential was assessed with fluorescent dye JC-1, reactive oxygen species level was assessed with Abcam Cellular ROS Kit, oxidative stress was induced by addition of hydrogen peroxide in different concentrations.

**Results and Discussion.** MSCs showed ability to proliferate under 2D culture conditions and were on different stages of cell cycle in case of availability of sufficient area for growth. MSCs were viable but did not proliferate in AMS. It was revealed that MSCs became arrested in G1 phase in 48 hrs after encapsulation. Alginate encapsulation decreased basal metabolic activity in MSCs, cells in AMS had decreased mitochondrial membrane potential. Encapsulated cells also showed lower basal ROS level and higher resistance to hydrogen peroxide compared to monolayer.

**Conclusions.** Alginate encapsulation results in cell cycle arrest, metabolic activity and ROS production decrease, enhance the resistance to oxidative stress in human MSCs.

## ДЕЯКІ БІОХІМІЧНІ ЗМІНИ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ЛАБОРАТОРНИХ ТВАРИН ІЗ ПРОСТАТОПАТІЄЮ

Белкіна І.О., Величко Н.Ф., Мараховський І.О., Коренєва Є.М.,  
Чистякова Е.Є., Смоленко Н. П., Кустова С.П.,  
Бойко М.О., Бондаренко В.О.

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології  
імені В.Я. Данилевського НАМН України», Харків, Україна  
*reprodukt@ukr.net*

**Вступ.** У промисловорозвинутих країнах світу приблизно від 10 до 15% подружжь безплідні, при цьому, приблизно, у 50% цих випадків, це обумовлено чоловічим фактором [Kumari S et al, 2021]. Чинниками гіпофертильності десь у половини безплідних пар є аномальні параметри сперми, які спостерігаються і при простатопатіях, що складають значну частину репродуктопатій. Однак, існує 30-40% безплідних пар, у яких фактори, пов'язані з чоловічим здоров'ям, не визначаються. В ідіопатичних випадках безпліддя, де параметри сперми є нормальними, причиною гіпофертильності можуть бути кілька інших факторів, таких як окислювальний стрес, ендокринні фактори тощо [World Health Organization, 2021], це обумовлює актуальність визначення рівнів статевого гормону тестостерону та вміст стабільних метаболітів циклу оксиду азоту в сироватці крові тварин з метою пошуку біохімічних параметрів порушення плідності тварин, що супроводжують захворювання передміхурової залози.

**Матеріали та методи.** Дослідження проводилися на статевозрілих самцях щурів масою 250-300г популяції Вістар. Щури утримувалися у стандартних умовах віварію при природному освітленні, питному режимі *ad libitum* та раціоні, який рекомендовано для даного виду тварин.

Статевозрілих щурів було рандомізовано на групи: ХП (без лікування), ХП+Простатилен (per rectum введення 0,5% гелю Простатилену), Контрольними вважались хібнооперовані тварини (група Контроль).

Простатилен, який використовують для лікування хронічного абактеріального простатиту, застосовували у вигляді 0,5% гелю [патент №145632 (UA)].

Абактеріальне запалення передміхурової залози моделювали шляхом кріотравмування вентральної частини за допомогою кріозасобу Wartner (виробник Omega Pharma International, Бельгія). Через два тижні після операції починали лікування впродовж 21 дня (ректальне (per rectum) введення простатилену здійснювали в об'ємі 0,5 мл. Тварин виводили з експерименту шляхом швидкої декапітації на 36 добу після операції. У сироватці крові



визначали вміст загального тестостерону (Тс), стабільних метаболітів циклу оксиду азоту (NOx).

**Результати та обговорення.** Абактерійне запалення передміхурової залози шляхом її кріотравмування призводило до нітрозивного стресу та андрогенного дефіциту у самців щурів. У нашому дослідженні вміст оксиду азоту збільшувався у щурів групи ХП на 55% у порівнянні з контрольними значеннями ( $7,87 \pm 0,19$  мкмоль/л у групі ХП проти  $5,08 \pm 0,31$  мкмоль/л у контролі). Дефіцит загального Тс у сироватці крові самців складав 35% відносно контрольних тварин ( $13,1 \pm 0,6$  нмоль/л проти  $20,3 \pm 0,9$  нмоль/л у контрольних тварин).

Збільшення вмісту оксиду азоту призводить до накопичення супероксиду та підвищення утворення пероксинітриду, збільшуючи проникність судин та гематопростатичного та гемотестікулярного бар'єрів, порушуючи мікрогемодинаміку передміхурової залози. Зростання вмісту NOx, що спостерігалось в сироватці крові самців групи ХП може вказувати на розвиток запалення простати (Г.В. Зайченко та ін., 2014), що могло позначитися на рівні статевих гормонів.

Застосування простатилену при корегуванні хронічного простатиту покращувало ці біохімічні показники в сироватці крові самців щурів: спостерігалось поліпшення антиоксидантного захисту та нормалізація вмісту Тс. Вміст NOx у групі ХП+Простатилен становив  $5,22$  мкмоль/л, а Тс  $19,0$  нмоль/л, що наближалось до показників контрольної групи хибнооперованих щурів.

**Висновки:** 1. Кріотравмування вентральної частини передміхурової залози призводить до її запалення, що позначається на збільшенні нітрозинового стресу та андрогенному дефіциті. 2. Застосування Простатилену у вигляді 0,5% гелю має позитивний вплив на антиоксидантний захист та вміст статевих гормонів. 3. Визначення біохімічних параметрів сироватки крові (вмісту стабільних метаболітів циклу оксиду азоту та загального тестостерону) може застосовуватися при динамічних спостереженнях порушення плідності тварин, що супроводжують захворювання передміхурової залози.



## ХОЛЕСТЕРОЛ - РАННІЙ МАРКЕР НЕФРОПАТІЇ

Горбач Т.В., Мартинова С.М., Гопкалов В.Г.

Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

*biochem15@ukr.net*

**Вступ.** Раннє виявлення захворювання нирок - ключова проблема нефрології. Відомо, що при різних захворюваннях нирок істотно порушується ліпідний обмін, підвищується концентрація холестерину (ХС). Можливість використання ХС як маркера патології не вивчена.

**Мета дослідження.** В умовах експериментальної моделі вивчити можливу маркерну роль холестерину.

**Матеріали та методи.** У роботі використовували щурів-самців популяції Вістар масою 150 - 180 г, що містяться в стандартних умовах віварію. Моделювання гломерулонефриту вироблялося шляхом одноразового введення нефротоксичних сироваток в дозі 1,5 мл/100 г маси тварини. Титр антиниркових антитіл сироватки в реакції пасивної гемаглютинації становив 1: 2560, в реакції зв'язування комплементу - 1: 1280. На 4-е (латентна фаза,) 8-е (розпал захворювання) і 20-е (ремісія) добу щурів виводили з експерименту шляхом декапітації. Контрольній групі щурів замість нефротоксичних сироваток вводили фізрозчин. Активність органоспецифічного ферменту трансамідази і концентрацію загального холестерину у сироватці крові визначали спектрофотометричними методами.

**Результати та обговорення.** На 4-у добу активність трансамідази (ТА) практично не змінювалася, концентрація ХС достовірно збільшувалася ( $4,32 \pm 0,23$  мМ/л проти  $3,26 \pm 0,18$  у щурів контрольної групи. У гострій фазі захворювання активність ТА збільшувалася у 2 рази ( $0,85 \pm 0,03$  мМ/л проти  $0,42 \pm 0,02$  у щурів контрольної групи, концентрація ХС досягала  $7,89 \pm 0,21$  мМ/л. На 20-у добу експерименту активність ТА знижувалася, але залишалася достовірно вище, ніж у контрольній групі ( $0,61 \pm 0,04$  мМ/л). Концентрація холестерину також залишалася вищою, ніж у щурів контрольної групи, але практично не відрізнялася від рівня на 4-у добу. Як видно з отриманих нами даних, динаміка концентрацій відомого маркера і холестерину мають практично однаковий характер. Мабуть це пов'язано з тим, що активовані клітини гломерулярного епітелію, як показано в наших роботах раніше, секретують ІЛ-1 $\beta$  (що сприяє дестабілізації мембран і витоку ТА) і ФНП-а, який підсилює синтез печінкового холестерину шляхом індукції експресії гена ГМГКоА редуктази і зниження катаболізму холестерину в печінці за рахунок пригнічення холестерол-7альфа-гідроксилази (ключовий ензим в синтезі жовчних кислот).

**Висновки.** Концентрація загального холестерину в сироватці крові може бути маркером розвитку нефропатії.

## РЕАКЦІЯ КЛІТИННОГО ГЕНОМУ НА ОХОЛОДЖЕННЯ

Строна В.І., Юрченко Т.М.

Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАН України, Харків, Україна

*Invrepin@gmail.com*

**Вступ.** Проблема вивчення структури і функції ядерного апарату клітини при дії охолодження не вирішена до теперішнього часу. Аналіз літератури свідчить, що основна увага при вивченні дії гіпотермії і заморожування-відтаювання приділялася вивченню мембран, лізосом, мітохондрій і т.п. Оскільки ядро знаходиться всередині клітини і не відчуває безпосереднього негативного впливу ряду фізико-хімічних факторів (зміна рН, кристалізація, гіперконцентрація солей і т.п.), склалося уявлення про кріостійкість ядра і стабільності генотипу клітин після дії холоду. Однак, складно уявити, що при охолодженні змінюються структури вищого порядку (третинні, четвертинні) білків і незмінними залишається структура хроматину в ядрі.

**Мета.** Вивчити вплив гіпотермічного зберігання ізольованих клітин, які перевіраються, і подальшої реабілітації на біосинтетичні процеси в клітині і ядрі в таких екстремальних умовах..

**Матеріал і методи.** Для з'ясування ряду питань реакції клітин на дію температурного чинника в якості моделі була обрана культура клітин, які перевіраються (епітеліоподібні клітини нирки теляти). У даній ситуації клітину можна розглядати як автономно існуючий організм з системою тільки внутрішньоклітинної регуляції. Ці особливості клітинних культур дають можливість досліджувати дію різних факторів, в даному випадку температури, безпосередньо на клітину, визначити спрямованість біосинтетичних процесів, а також спостерігати за характером і інтенсивністю проліферативної активності.

Клітини культивували на суміші середовищ 199 і гідролізата лактальбуміна (1: 1) з додаванням 10% сироватки теляти. При досягненні стану конфлюентності і заповненні підкладки клітинами флакони поміщали при температурі +4°C на 2 години. Потім флакони з моношаром повертали в умови нормотермії (+37°C) і протягом доби реабілітації через певні інтервали часу вилучали флакони з термостата, знімали клітини з підкладки сумішшю версена з 10% розчином трипсину, суспензію клітин піддавали різного роду обробці для проведення біохімічних та радіоізотопних досліджень. Моношар клітин для аналізу проліферативної активності і патологій ділення фарбували гематоксиліном Караччі. Відбір проб для аналізу синтезу ДНК, РНК, білків здійснювали через 1, 3, 5, 16 і 24 години реабілітації. У якості міченого попередника для аналізу синтезу ДНК, РНК, білків використовували <sup>3</sup>H-тімідін, <sup>14</sup>C-оротову кислоту, <sup>14</sup>C-гідролізат білка хлорели (за 1 годину до зазначених вище термінів дослідження в

ростове середовище вводили ізотоп в концентрації 0,1 МБк / мл, імпульсне мічення). Питому радіоактивність визначали у фракції ДНК, РНК, білків після хімічного фракціонування клітин за методом Шмідта-Тоннхаузера (нанесення аліквот на фільтри). Концентрацію цих речовин визначали спектрофотометрично при певних довжинах хвиль. Рахунок радіоактивності проводили у толуоловом сцинтиляторі на лічильнику Бекман (США).

**Результати та обговорення.** Встановлено, що навіть нетривале охолодження клітинної суспензії до +4°C (2 години) знижує мітотичний індекс (МІ) (в контролі 87%, після охолодження - 32%) з одночасним збільшенням на 25% числа патологічних мітозів - к-мітоз з укороченими і потовщеними хромосомами, як результат пошкодження мітотичного апарату клітини: порушується розбіжність центріолей, дезорганізується веретено поділу. Пошкодження мітотичного апарату призводить і до розсіювання хромом в метафазі, що є також однією з найбільш частих патологій розподілу після охолодження. Отже, зниження температури навіть протягом 2 годин є сильним дратівливим агентом, що викликає видимі порушення основної функції клітин – її здатності до поділу. Процес цей оборотний і через 2 доби росту проліферативна активність нормалізується, патологічні клітини елімінують. Це викликано тим, що ми охолоджували клітини стаціонарних культур, які здатні витримувати в 3-4 рази більше сублетальних ушкоджень, викликаних холодом, ніж клітини, які знаходяться в логарифмічній фазі росту, що пояснюється переважанням в зростаючих культурах клітин в періоді G1, S, більш чутливих до температури, ніж клітин, готових до поділу (G2).

Виникає питання, які механізми, які глибинні процеси лежать в основі видимих проявів на клітинному рівні наслідків охолодження. У зв'язку з цим, вивчення топологи хроматину при дії охолодження може з'явитися першим кроком в розкритті молекулярних механізмів функціонування геному при переході і виході клітин зі стану анабіозу. Ступінь компактизації хроматину є досить суттєвим фактором у функціональному відношенні. Особливий інтерес представляє вивчення структури хроматину в складі ядра *in situ*, оскільки самі методи виділення порушують структурну організацію хроматину. Найбільш прийнятним підходом для вирішення даного завдання стало використання сучасного методу вивчення структури хроматину *in situ*, заснованого на явищі самопоглинання бета-випромінювання від інкорпорованого радіоактивного джерела (<sup>3</sup>H-тимідину) в залежності від модифікації структури хроматину.

Встановлено, що при зміні температури, при якій знаходяться клітини, які вирости на підкладці, від фізіологічної (+37°C) до субоптимальних (+10°C) не спостерігається значних відмінностей розміру конденсованих структур

хроматину. В температурному інтервалі  $+10^{\circ}\text{C}$  –  $+4^{\circ}\text{C}$  відбувається різка конденсація: розмір компактних утворень збільшується при цьому більш ніж в 2 рази в порівнянні зі структурою хроматину клітин, що знаходяться в нормальних умовах культивування.

Як відомо, зміна стану хроматину при будь-якому впливі і невідповідність його стану в даній клітині в нормі є ознакою патології. Зміна топології хроматину змінює можливість впізнавання ферментами репарації пошкоджень ДНК. Це призводить до наростання пошкоджень в ДНК і є однією з істотних причин нестабільності хромосом. Така ситуація реалізується, якщо хроматин переходить в структурний стан, що характеризується більшою конденсованістю, ніж це має місце в нормі для даного типу клітин. Цей феномен ми і спостерігаємо при охолодженні клітин нижче  $+10^{\circ}\text{C}$ .

Виходячи з отриманих даних про те, що при  $+4^{\circ}\text{C}$  відбувається збільшення ступеня конденсації хроматину, тобто клітина переходить в новий функціональний стан, представляє інтерес з'ясування питання, як реалізуються в клітині процеси біосинтезу в таких екстремальних умовах.

Глибока гіпотермія призводить до повного пригнічення синтезу ДНК в клітинах, який залишається на рівні 0,6-0,1% протягом усього терміну охолодження. У той же час, синтез білків становить 12-15%, тобто в процесі холодового впливу приросту синтезу білків в клітинах на спостерігається.

Синтез РНК, що становить 3-5% від контролю в перші 1-3 години охолодження, потім зростає до 15% до 5-ї години інкубування і залишається, приблизно, на цьому рівні протягом 24 годин. Вміст РНК в клітинах знижується на початку охолодження (5 годин) до 83%, а потім, з моменту посилення синтезу РНК йде і її накопичення в клітинах і до 7-ми годин охолодження її вміст становить 133% від контролю. Спостережуване пригнічення біосинтетичних процесів в охолоджених клітинах є природним процесом. Оскільки при  $+4^{\circ}\text{C}$  різко конденсується хроматин і пригнічується його транскрипційна активність, ми і спостерігаємо інгібування процесів матричних біосинтезів.

Загальновідомо, що у відповідь на альтерацію в клітині синтезуються «стресові білки», які мають унікальну локалізацію - вони виявлені тільки в ядрі, хроматині, розчинної фракції. У зв'язку з цим, було вивчено синтез ядерних білків при зниженні температури від оптимуму до субнульових. Зниження температури призводить до пригнічення синтезу не тільки клітинних, а й ядерних білків. Виявилось, що питома радіоактивність білків ізольованих ядер становить 98% від питомої радіоактивності сумарних білків клітин (в контролі). В охолоджених клітинах синтез клітинних білків становить 12% від контролю, в ядрах він збільшується до 58% і в більш ніж у 1,5 рази перевищує рівень синтезу,

що визначається в процесі охолодження клітин. Таким чином, в умовах глибокої гіпотермії на тлі загального низького рівня синтезу (до 12%) синтезуються переважно ядерні білки. Були проведені дослідження щодо з'ясування, в яких фракціях ядерних білків йде цей синтез. Встановлено, що в інтервалі  $+37^{\circ}\text{C}$  –  $+4^{\circ}\text{C}$  синтез глобулінів, гістонів і негістонових білків (НГБ) знижується до 11-20% від синтезу в контролі. При  $+4^{\circ}\text{C}$  синтез глобулінів різко зростає до 56%, синтез гістонів і НГБ дещо знижується (до 7-10%). Слід зазначити, що в осаді після фракціонування ядер визначається високий рівень радіоактивності, який в 2 рази перевищує рівень контролю. Можливо, частина синтезованих білків, міцно пов'язана з ядерним матриксом перейшла в осад.

Для з'ясування, в яких фракціях хроматину йде накопичення білків при охолодженні клітин, було проведено фракціонування хроматину по розчинності. Питома радіоактивність білків, що входять до фракції хроматину I становить 39% від контролю, до фракції II - 66%. Ця фракція містить значно більше негістонових білків. У ядерному матриксі виявлено багато білків «теплого шоку», в даному випадку 55% від синтезу в контролі. Таким чином очевидно, що при глибокій гіпотермії, коли білковий синтез в клітинах незначний, основна маса синтезованих білків накопичується в ядрах, причому максимальна їх кількість знаходиться в транскрипційно активному хроматині.

**Висновки.** 1. Охолодження клітин до  $+4^{\circ}\text{C}$  призводить до зниження мітотичного індексу культури і збільшення числа клітин з патологіями ділення в період відновлення. 2. При охолодженні клітин в інтервалі температур  $+10^{\circ}\text{C}$  –  $+4^{\circ}\text{C}$  відбувається різка конденсація хроматину. 3. При  $+4^{\circ}\text{C}$  йде переважно синтез ядерних білків, які несуть, ймовірно, адаптивну функцію до дії холоду.



## **ВПЛИВ КОМБІНОВАНОГО ФІТОЗАСОБУ ПАНКРЕО-ПЛАНТ НА БАЛАНС ПОЛ-АОС ЗА УМОВ ГОСТРОГО ТЕТРАХЛОРМЕТАНОВОГО ГЕПАТИТУ**

**Цубанова Н.А., Трутаєва Л.М.**

Національний фармацевтичний університет,  
Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації, Харків, Україна  
*tsubanova19@gmail.com*

**Вступ.** Токсичні ураження печінки об'єднують лікарські, токсичні та комбіновані із алкоголем ушкодження печінки. Такі пошкодження зазвичай мають виражений дозозалежний характер розвитку гепатотоксичності, модифікують ковалентний зв'язок між клітинними компонентами та метаболітами ксенобіотиків, сприяють утворенню активних форм кисню всередині та поза гепатоцитів, активації шляхів передачі сигналу, які змінюють загибель клітин або механізм виживання, пошкодженню клітинних мітохондрій, що призводить до змін у генерації АТФ. Перелік оригінальних гепатопротекторів на фармацевтичному ринку України вкрай обмежений. Перспективним гепатопротектором може бути комбінований рослинний засіб Панкрео-плант із встановленою у попередніх дослідженнях мембранопротекторною дією.

**Мета дослідження.** Вивчити антиоксидантну дію комбінованого фітозасобу Панкрео-Плант за умов гострого тетрахлорметанового гепатиту.

**Матеріали та методи.** Тетрахлорметановий гепатит моделювали за стандартною методикою. Панкрео-Плант вводили у дозі 72 мг/кг препарат порівняння Силімарин (торгівельна назва «Легалон») у дозі 25 мг/кг.

**Результати та обговорення.** Експериментальний гепатит супроводжувався активацією процесів ПОЛ, про що свідчить достовірне підвищення проміжних (дієнових кон'югантів -ДК) і кінцевих (ТБК- реактанти) продуктів окиснення ліпідів у 2 -3 рази відносно інтактного контролю із одночасним зниженням пулу відновленого глутатіону (ВГ) та зменшенням активності каталази. Панкрео-Плант чинив виражену антиоксидантну активність: достовірно знижував вмісту ДК і ТБК- реактантів відносно групи контрольної патології, тимчасом як Силімарин знижував відповідні процеси пероксидації зі значно меншою ефективністю. Аналогічний вплив зареєстровано і на активність каталази: Панкрео-Плант був вірогідно ефективніше за Силімарин.

**Висновки.** Встановлено, що комбінований рослинний засіб Панкрео-Плант, у дозі 72 мг/кг, виявляє потужний антиоксидантний ефект, вищий за активність препарату порівняння Силімарину у дозі 25 мг/кг.

## ВПЛИВ НАНОЧАСТИНОК $GdYVO_4:Eu^{3+}$ НА МЕТАБОЛІЧНУ АКТИВНІСТЬ СПЛЕНОЦИТІВ

<sup>1,2</sup> Прокопюк В.Ю., <sup>1</sup>Оніщенко А.І., <sup>1</sup>Ткаченко А.С.

<sup>1</sup>Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

<sup>2</sup>Інститут проблем кріобіології та кріомедицини

Національної академії наук України, Харків, Україна

*vy.prokopiuk@kntu.edu.ua*

**Вступ.** Наночастинки, які можуть змінювати свої редокс-властивості після опромінення вважаються перспективним для лікування онкопатології у якості радіомодифікаторів або агентів для фотодинамічної терапії. Такі властивості продемонстровані для наночастинок  $GdYVO_4:Eu^{3+}$ . Однак вивченню їхньої клінічної ефективності повинна передувати оцінка цитотоксичності, перед усім на імунокомпетентних клітинах.

**Метою** дослідження було оцінити вплив активованих та не активованих ультрафіолетовим випромінюванням (УФ) наночастинок  $GdYVO_4:Eu^{3+}$  на метаболічну активність脾еноцитів.

**Матеріали та методи.** Спленоцити виділяли з селезінки щурів популяції WAG шляхом її подрібнення, гомогенізації, фільтрації через клітинний фільтр. Виділені спленоцити ресуспендували в середовищі RPMI 1640, збагаченому 10% фетальною бичачою сироваткою, інкубували з розчинами УФ активованих та не активованих наночастинок  $GdYVO_4:Eu^{3+}$  протягом 24 годин ( $n = 8$ ) у порядку зростання концентрацій (0-20-40-80-160-320 мкг/мл). Для оцінки цитотоксичності наночастинок використовували МТТ-аналіз. Після інкубації з МТТ та розчинення формазану у ДМСО поглинання вимірювали у зразках при 570 нм. Отримані числові дані були статистично оброблені з використанням критеріїв Крускала-Уолліса та Данна.

**Результати дослідження.** Всі концентрації наночастинок  $GdYVO_4:Eu^{3+}$  зменшували значення оптичної щільності зразків. Однак різниця була статистично незначною ( $p > 0,05$ ), що свідчить про відсутність цитотоксичної дії наночастинок на клітини селезінки.

**Висновки.** Концентрації УФ-активованих та не активованих наночастинок  $GdYVO_4:Eu^{3+}$  (0-320 мкг/мл) не впливають на життєздатність та метаболічну активність脾еноцитів.





## ДОСЛІДЖЕННЯ ВМІСТУ СЕРПІНУ А4 В КРОВІ У ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ КОЛІТОМ

**Наконечна О.А., Васильєва І.М., Бабенко О.В.**

Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

*Vasilevaira@ukr.net*

**Вступ.** Неспецифічний виразковий коліт (НВК) - це хронічне рецидивуюче захворювання, що призводить до важких ускладнень, зокрема діареї, кровотечі. Відомо, що пацієнти з НВК мають підвищений ризик розвитку раку кишківника (Neurath M.F., Travis S.P.M, 2012; Christensen B., Rubin D.T., 2016). Розповсюдження неспецифічного виразкового коліту спостерігається у населення в промислових країнах. Частіше ця хвороба виникає у молодого населення віком від 15-30 років (Karlan G.G., 2015). Серпіни - це найбільші кластери білкової природи, що інгібують серинові протеази (Wright H.T., 1993). У науковій літературі існують відомості, що серпіни А (позаклітинні) діють через регуляцію активності протеаз, при інвазії патогену, пошкодженні та запаленні (Olson S.T., Gettins P.G.W. 2011, Мкаоуар Н., Акермі Н., 2019). Серпіни контролюють суворо регульовані фізіологічні процеси, та їх дисфункція пов'язана з різноманітними захворюваннями (Мкаоуар Н. et al., 2019). Відомо 9 груп серпінів (А-І). Біологічна роль одного з представників - серпіну А4 (калістатин) – комплімент активації, сприяє стимуляція ангиогенезу, фібринолізу та апоптозу (Chao et al., 1996; Heit et al., 2013; Nallagangula et al. 2017). Мкаоуар Н. et al. (2019) у своїх дослідженнях показали, що у шлунково-кишковому тракті людини міститься підвищена кількість серпінів, що синтезуються мікробіотою. Таким чином підвищується інтерес до цих білків як нових маркерів запальних процесів кишківника.

**Мета дослідження.** Визначення рівня серпіну А4 у сироватці крові експериментальних тварин з модельованим неспецифічним виразковим колітом.

**Матеріали та методи.** В роботі було використано дванадцять статевозрілих лабораторних самців-щурів популяції WAG, вагою 225-240 гр. Тварини утримувалися у стандартних умовах віварію. Згідно умов дослідження, тварини були поділені на дві рівні групи, по шість тварин у кожній. Контрольна група (n=6) складалася з інтактних тварин, що вживали чисту питну воду. Експериментальна група (n=6) з НВК, який викликали пероральним введенням 2,5% розчину декстрансульфату натрію (ДСН) (Mr=40 Да). Протягом перших п'яти діб замінювали питну воду на ДСН, потім 7 діб давали питну воду, з 12 по 16 добу та з 24 по 28 добу від початку експерименту шури отримували 2,5% розчин ДСН, а з 28 по 38 день - питну воду. На 39 день тварин виводили з експерименту за допомогою гільйотинного ножа (Melgar S., Karlsson A., Michaelsson E., 2005). Усі маніпуляції з лабораторними тваринами проводили

згідно з Європейською конвенцією (Страсбург, 1986) та VIII Директиви 2010/63/EU по охороні тварин, використання в наукових цілях.

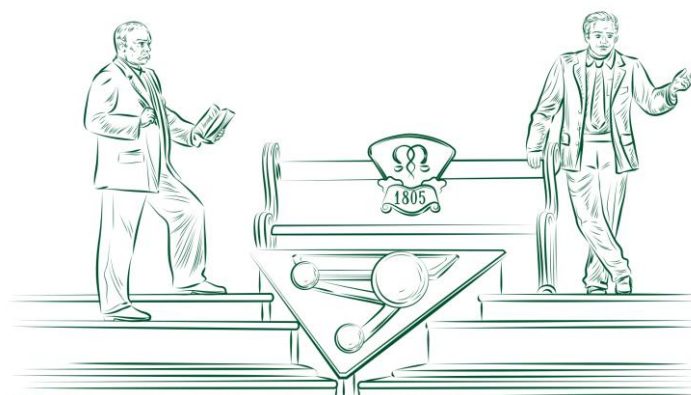
Вміст серпіну А4 у сироватці крові експериментальних тварин визначали імуноферментним методом за допомогою набору «Elabscience» (USA) з використанням імуноферментного аналізатору Stat Fax 1904.

Статистичну обробку даних проводили за допомогою програми Statistica-6, з використанням критерію Манна-Уїтні.

**Результати та обговорення.** Отримані результати свідчать про те, що при розвитку експериментального неспецифічного виразкового коліту у щурів значно підвищується у крові рівень серпіну А4: у середньому в 2,73 рази у порівнянні з цим показником у контрольній групі.

Виявлені нами підвищення рівня серпіну А4 у сироватці крові експериментальних тварин, при формуванні моделі виразкового коліту, може пояснювати розвиток запального процесу слизової оболонки товстої кишки. Але неможливо виключити факт, що підвищення рівня серпіну А4 пов'язано не лише з запальним процесом, викликаним розчином ДСН, але й зі зміною мікрофлори кишківника, розвитком дисбактеріозу. Підвищений рівень серпіну А4 може стимулювати фібриноліз, що сприяє кровотечі та запрограмованої загибелі клітин.

**Висновки.** Гіперсерпінемія у тварин з експериментальним колітом може використовуватися у клінічній практиці як біохімічний маркер запального процесу кишківника.



## ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНОГО И БЕЛКОВОГО ОБМЕНА В ПЕЧЕНИ НОВОРОЖДЕННЫХ КРЫСЯТ, ВНУТРИУТРОБНО ИСПЫТАВШИХ ВОЗДЕЙСТВИЕ СЛАБЫХ ЭЛЕКТРОМАГНИТНЫХ ПОЛЕЙ САНТИМЕТРОВОГО ДИАПАЗОНА

Денисенко С.А., Стеценко С.А., Гойдина В.С.

Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

*Svet.Deni@ukr.net*

**Введение.** Все организмы, включая человека, ежедневно подвергаются воздействию различных электромагнитных полей. Современный человек, помимо естественных электромагнитных полей (ЭМП), подвергается воздействию слабых ЭМП техногенного происхождения, которые возникают во время работы каждого электрического устройства. Несмотря на то, что ВОЗ не сделала окончательных выводов о вреде электромагнитного излучения (ЭМИ) для организма человека, имеются достаточные доказательства, что радиочастотное ЭМИ проникает в окружающую среду и поэтому упоминается в терминах «электро-загрязнение» и «электро-смог».

**Цель исследования** - изучение особенностей липидного и белкового обмена в печени новорожденных крысят, внутриутробно подвергавшихся воздействию ЭМИ сантиметрового диапазона.

**Материалы и методы.** Экспериментальное исследование проведено на крысах-самках линии WAG и их потомстве (новорожденные). Опытная группа подвергалась воздействию низкоинтенсивного ЭМИ сантиметрового диапазона ежедневно по 4 часа в течение 1 месяца до беременности и в течение всего периода беременности. Излучение энергии, выражаемое в плотности потока мощности в зоне, где находились беременные экспериментальные животные, составляло менее  $3 \text{ мВт/см}^2$  – это уровень, не вызывающий теплового эффекта. Полученное потомство выводилось из эксперимента в периоде новорожденности путем декапитации под легким эфирным наркозом. Животные содержались в стандартных условиях вивария. Постановка эксперимента проведена согласно требованиям, предъявляемым к экспериментам на животных (Украина, 2001, Страсбург, 1986). В печени новорожденных крысят определяли уровень общих липидов, триглицеридов и холестерина, а также активность АсАТ и АлАТ спектрофотометрическими методами, с помощью коммерческих наборов реактивов (РЕАГЕНТ, Украина).

**Результаты и обсуждение.** Установлено, что в печени крысят основной группы достоверно повышен уровень общих липидов (Кгр.  $2,78 \pm 0,09$  мг/г ткани, Огр.  $3,71 \pm 0,10^*$  мг/г ткани,  $p < 0,05$ ) и холестерина ( $0,51 \pm 0,03$  мг/г ткани, Огр.  $0,84 \pm 0,1^*$  мг/г ткани,  $p < 0,05$ ); уровень триглицеридов не имеет достоверных

отличий. Такие изменения липидного обмена могут свидетельствовать об изменении синтеза липопротеинов. Изучение активности  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы (мембранно-транспортного фермента), участвующего в транспорте аминокислот через мембрану гепатоцитов, выявило достоверное повышение активности – Кгр.  $13,8 \pm 0,5$  мкат/г белка, Огр.  $16,3 \pm 0,2^*$  мкат/г белка,  $p < 0,05$ . Исследование активности ферментов катаболизма аминокислот АсАТ и АлАТ выявило снижение их активности у крысят основной группы. АсАТ: Кгр.  $0,55 \pm 0,03$  мкМ/г белка, Огр.  $0,31 \pm 0,01^*$  мкМ/г белка,  $p < 0,05$ . АлАТ:  $0,48 \pm 0,03$  мкМ/г белка, Огр.  $0,29 \pm 0,02^*$  мкМ/г белка,  $p < 0,05$ . Из полученных данных можно предположить повышение транспорта аминокислот через мембрану гепатоцитов на фоне снижения их катаболизма, что может свидетельствовать об активации синтеза белков в печени, вероятно апо-белков, участвующих в формировании транспортных форм липидов.

**Выводы.** У новорожденных крысят, внутриутробно подвергавшихся действию слабых ЭМП сантиметрового диапазона в печени повышен синтез липидов и вероятно, формируется повышенное количество транспортных форм липидов, имеющих избыточное содержание холестерина.

## VARIABILITY SARS-COV-2 IGG TO S-PROTEIN IN DIFFERENT AGE PATIENTS

<sup>1,2</sup>Ohiienko S.L., <sup>2</sup>Ilchenko Yu. M., <sup>1</sup>Bondar A.Yu., <sup>1</sup>Bozhkov A.I.

<sup>1</sup>Research Institute of Biology, V.N. Karazin Kharkiv National University,  
Kharkiv, Ukraine

<sup>2</sup>Limited Liability Company «Medychnyi Tsentр Zdorovia», Kharkiv, Ukraine  
*ohiienko.svetlana@gmail.com*

**Introduction.** Coronavirus is a positive single-stranded RNA virus that was first infected in 1966 as the causative agent of acute respiratory diseases. These virus's entry into host cells is mediated by the transmembrane spike (S) glycoprotein that forms homotrimers protruding from the viral surface. As known, S glycoprotein binds to the ACE2 protein (angiotensin converting enzyme), which is located on the cell membrane, after which the virus enters the cell and replicates in it, after which the resulting viruses infect new cells. COVID-19 infection may develop post-covid effects. There are indications that a significant number of COVID-19 survivors develop longer term respiratory, cardiovascular and psychological sequelae. Many patients also suffer from fatigue, myalgia and memory impairment. One of the risk factors for organism's infection with the SARS-CoV-2 virus may be one of the reasons for the infection of

the organism with cytotoxic compounds. And finally, the role of the individual organism's response to SARS-COV-2 is completely unclear to us.

**The aim** of investigation was variability of IgM, IgG and S-protein content of patients with COVID-19 infection under age influence.

**Materials and Methods.** Blood samples positive for COVID-19 were collected from symptomatic patients who came to the emergency room of Medical center «MEDYCHNYI TSENTR ZDOROVIA». All serum specimens were de-identified. Patients were considered positive according to the results of the quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-qPCR). We used three commercial ELISA Vitrotest SARS-CoV-2 kits (Vitrotest®SARS-CoV-2 IgM, Vitrotest®SARS-CoV-2 IgG and Vitrotest®SARS-CoV-2 IgG QuantiSpike™) (Kyiv, Ukraine, hereafter called “Vitrotest”). All patients were divided into three age ones: >49 ages, 50-59 ages and 60-84 ages. Assays were performed following manufacturers' instructions, including duplicate testing. For each sample, the ratio between the mean optical density (OD) and the cut-off was calculated. Significant associations between variables were searched using chi-square test (or Fisher's exact test to prevent overestimation of statistical significance for small data sets). The significance threshold was set at  $p < 0.05$ .

**Results and Discussion.** An extremely S-protein high variability of SARS-COV-2 virus (from 1.8 to 14808 BAU / ml) was detected in 65 post-covid patients. At the same time, in 53% of patients under 49 years old, this indicator was 50 BAU / ml, in 16% it was about 250 BAU / ml, and in 30% it was more than 2000 BAU / ml. The pattern of distribution of post-covid patients of the second age group (50-59 years old) by the amount of S-protein differed from the first group (up to 49 years old). Thus, a relatively small amount of S-protein (up to 50 BAU / ml) was contained in 33% of patients, and S-protein in an amount up to 250 BAU / ml was in 53%. A high amount of S-protein (2000 BAU / ml) was found in 13% of patients. In the third age group of patients (60-84 years old), the pattern of distribution by the amount of S-protein was as follows. The minimum amount of S-protein was found in 25%, in the average amount it was in 55%, and in the highest concentrations it was in 18%. No direct correlation was detected between the S-protein content and the animals age. Determination of the content of IgM and IgG in these patients also showed no relationship.

**Conclusions.** It can be assumed that the studied parameters are independent and the greatest interest in understanding the characteristics of the response is the further study of the S-protein in post-covid patients.

## ВИЗНАЧЕННЯ ПАТОЛОГІЧНИХ ЗМІН В ОРГАНІЗМІ ЩУРІВ ПІСЛЯ ІМПЛАНТАЦІЇ МАТЕРІАЛІВ З ПОКРИТТЯМ НА ОСНОВІ ТАНТАЛА

<sup>1</sup>Наконечна О.А., <sup>2</sup>Смачило Р.М., <sup>3</sup>Дудін С.В., <sup>1</sup>Кислов О.В.

<sup>1</sup>Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

<sup>2</sup>ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії

імені В.Т. Зайцева НАМН України», Харків, Україна

<sup>3</sup>Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Харків, Україна

*Sandreoskas@gmail.com*

**Вступ.** Згідно з даними Міністерства охорони здоров'я України за останні 10 років хірургічне лікування гриж є одним із найбільш поширених операційних втручань у плановій хірургічній практиці. Від загального обсягу хірургічних втручань герніопластика складає близько 7-8% від загального планового обсягу, незважаючи на стрімкий розвиток малоінвазивних технологій. Однак, слід зазначити, що результати лікування гриж й досі залишаються невтішними. У післяопераційному періоді виникають ускладнення (4,3–46%), зокрема інтраабдомінальні спайкоутворення та гнійно-септичні процеси, які також можуть бути спричинені використанням пропіленових хірургічних сіток, та формування післяопераційних ускладнень впливає на клінічний прогноз та якість життя пацієнтів.

На теперішній час є необхідним обґрунтувати застосування матеріалів з покриттям на основі тантала для використання у хірургічній практиці. Тантал (Ta) є одним із найпривабливіших матеріалів для біомедичного застосування. Тантал, тантал нітрид (TaN) та покриття оксидом танталу (Ta<sub>2</sub>O<sub>5</sub>) демонструють високі електрохімічні та діелектричні властивості й характерну їм біологічну сумісність. Покриття на основі танталу у перспективі можуть стати одними з найбільш практичних способів поліпшення довготривалості, стабільності роботи біомедичних імплантатів та знизити ризик виникнення післяопераційних ускладнень. Тому морфологічне обґрунтування застосування імплантатів з покриттям на основі сучасного матеріалу, шляхом застосування нанотехнологій є вельми актуальною проблемою у хірургічній практиці.

**Мета роботи.** Визначення можливості розвитку спайкового та гнійно – септичних процесів на підставі імплантації матеріалів з нанесенням покриттів тантала, його оксиду, нітриду та нітрооксиду.

**Матеріали та методи.** В експериментальну групу увійшли 10 щурів – самців популяції WAG масою 250±10г, які були розподілені на 5 груп по дві особи. За допомогою хірургічного втручання було імплантовано пластини розміром 1,5x1,5см та товщиною 2 мм між черевною стінкою та різними відділами

кишківника. Анестезія проводилася за допомогою внутрішньочеревного шляху введення препарату «Релакс», у дозі 8мг/кг, діючою речовиною якого є пропофол (1%). Першій групі щурів було імплантовано пластини із нержавіючої сталі без покриття, другій групі – пластини з покриттям на основі тантала. Третій групі – пластини з покриттям на основі нітриду тантала, четвертій – з покриттям на основі нітрооксиду тантала, п'ятій – з покриттям на основі оксиду тантала. Впродовж 28 днів спостереження визначалися зміни загального стану, маси тіла щурів та характеру загоєння післяопераційної рани.

**Результати та обговорення.** При вивченні патоморфологічних особливостей кожної з груп після декапітації було визначено наступне: у першій групі експериментальних тварин після імплантування спостерігався процес спайкоутворення між імплантатом та відділами товстої кишки. Загоєння післяопераційної рани пройшло без патологічних змін. Загальна втрата маси тіла у даної групі склала 6%. У другій групі процес спайкоутворення не визначався. Органи черевної порожнини були без патологічних змін. Загальна втрата ваги склала 4%. У третій групі щурів відзначався процес спайкоутворення та гнійно – септичний процес у черевній порожнині. Загальна втрата ваги склала 12%. У четвертій групі спостерігалися множинні спайкоутворення в органах черевної порожнини (у першій особи – спайкоутворення імплантату з товстою кишкою та семенником, у другої – спайкоутворення між імплантатом, товстою кишкою та печінкою). Загальна втрата маси тіла у даної групі становила 4%. У п'ятій групі процес спайкоутворення визначався між імплантатом та товстою кишкою. Загоєння післяопераційної рани пройшло без патологічних змін. Загальна втрата маси тіла склала 4%.

**Висновки.** Таким чином, було встановлено, що використання імплантатів з покриттям тантала (Ta) не викликає патоморфологічних змін в органах черевної порожнини, та не провокує гнійно – септичних процеси у післяопераційному періоді.

Найбільш виражені патоморфологічні зміни були викликані після імплантації імплантів з покриттям нітриду тантала та нітрооксиду тантала, що підтверджує неможливість їх використання щодо поліпшення довготривалості та стабільності використання як біомедичних імплантів.



## ЗМІНИ ЕНДОКРИННОЇ ФУНКЦІЇ СІМ'ЯНИКІВ ЩУРІВ ПІД ДІЄЮ ЕЛЕКТРОННИХ СИГАРЕТ

**Попова Т.М., Губіна-Вакулик Г.І., Горбач Т.В., Наконечна О.А.**

Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

*popovatatyanamikh@gmail.com*

**Вступ.** Інтерес до репродуктивного здоров'я чоловіків викликаний даними, що свідчать про зростання частки чоловічого безпліддя в структурі безплідних шлюбів. Відомо, що куріння тютюнових сигарет призводить до зниження фертильності чоловіків. В останні десять років широку популярність серед курців набули електронні сигарети. На сьогодні є поодинокі результати досліджень впливу електронних сигарет на репродуктивну систему тварин. Вони свідчать про те, що використання електронних сигарет порушує морфологію сім'яного епітелію та сперматозоїдів. Однак, відсутні дані про вплив електронних сигарет на інкреторну активність сім'яників тварин.

**Метою роботи** було дослідження ендокринної функції сім'яників щурів за умов дії аерозолю електронних сигарет.

**Матеріали та методи.** Експеримент виконано на 20 щурах-самцях лінії WAG, віком 10 тижнів, вагою 109-121 г. Тварин розподілили на дві групи по 10 самців у кожній. Групу 1 склали інтактні щури. Аерозоль електронних сигарет інгаляційно вводили щурам групи 2 протягом 15 хвилин у день, упродовж 90 діб. Модель інтоксикації аерозолем електронних сигарет відтворювали з використанням камери Боярчука. Аерозоль електронних сигарет подавали через отвір у камері з одночасною подачею повітря. За 2 тижні до початку експерименту щурів поміщали в камеру з метою їх адаптації до нових умов.

Інкреторну активність сім'яників характеризували за допомогою відносної кількості, діаметру ядер та цитоплазми клітин Лейдіга. Клітини Лейдіга рахували в ділянках інтерстиція трикутної форми між сім'яними каналцями, в 20 випадкових полях зору. Для встановлення взаємозв'язку між морфологічними і фізіологічними критеріями активності клітин Лейдіга визначали концентрацію тестостерону в сироватці крові щурів методом імуноферментного аналізу з використанням стандартного набору «Вектор-Бест». Для статистичної обробки кількісних даних використовували програмне забезпечення Statistica 7.0, дані представлені як медіана (Me), верхній і нижній квантілі [Q25;Q75]. Відмінності між показниками вважали статистично значущими при  $p < 0.05$ .

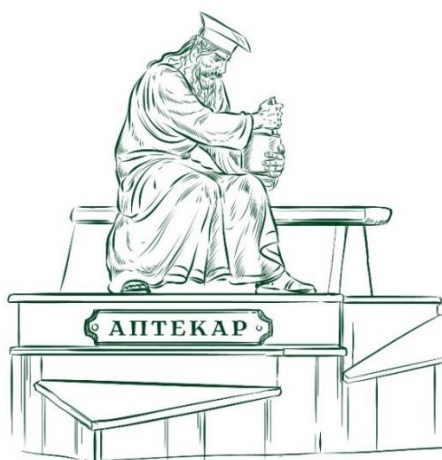
**Результати та обговорення.** Дослідження гістологічних препаратів сім'яників щурів групи 1 встановили, що серед клітин сперматогенного епітелію більшу частину складають сперматоцити II порядку і сперматиди, які знаходяться на різних етапах дозрівання. Строма має мережу капілярів і острівці з перевагою



клітин Лейдіга середнього і великого розміру, які знаходяться на різних стадіях синтезу гормонів. Кількість ендокриноцитів у щурів групи 1 становить  $Me = 34.3$  [33.2; 36.7] екз. Діаметр клітин Лейдіга –  $Me = 10.9$  [10.6; 11.0] мкм, а діаметр їх ядер –  $Me = 6.7$  [6.6; 6.8] мкм. При дослідженні сім'яників щурів групи 2 спостерігається десквамація сперматоцитів і сперматид. Строма виглядає об'ємною, набряклою, гормонально активні островці дрібні, з малою кількістю клітин Лейдіга  $Me = 26.3$  [23.1; 28.4] у порівнянні з групою 1 ( $p = 0.006$ ). Діаметр ядер клітин Лейдіга  $Me = 6.1$  [5.8; 6.3] мкм, як і розмір  $Me = 8.1$  [7.9; 8.3] мкм були достовірно меншими у порівнянні з групою 1 ( $p = 0.02$ ). Кількісний аналіз інкреторної активності сім'яників щурів групи 2 демонструє наступні зміни: на 24% зменшується частка великих ендокриноцитів, на 20% знижується частка середніх клітин Лейдіга у порівнянні з групою 1 ( $p = 0.03$ ). Зустрічаються клітини Лейдіга із хроматолізом у центральних локусах ядер, що свідчить про наявність апоптозу.

За результатами імуноферментного аналізу зареєстровано достовірне зниження концентрації тестостерону в сироватці крові щурів групи 2  $Me = 5.2$  [4.8; 5.6] нг/мл у порівнянні з показниками групи 1  $Me = 7.0$  [6.8; 7.3] нг/мл ( $p = 0.008$ ). Статистично значуще зниження тестостерону у щурів групи 2 можна пояснити зменшенням кількості активних клітин Лейдіга.

**Висновки.** Таким чином, зміни ендокринного апарату сім'яників щурів групи 2 мають депресивний характер, що підтверджується зменшенням кількості клітин Лейдіга, порушенням їх якісного складу і зниженням рівня тестостерону в сироватці крові тварин, що піддавалися тривалому інгаляційному впливу аерозоллю електронних сигарет.



## ОТДЕЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ У САМОК КРЫС

<sup>1</sup>Ломако В.В., <sup>2</sup>Самохина Л.М.

<sup>1</sup>Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины,  
Харьков, Украина

<sup>2</sup>ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины»,  
Харьков, Украина  
*victoria0regia@gmail.com*

**Введение.** Реализация множества процессов и функций в организме, в том числе формирование адаптивных реакций происходит с участием ограниченного протеолиза, являющегося одной из регуляторных посттрансляционных модификаций. Ограниченный протеолиз вызывает образование, инактивацию и модификацию биологически активных белков и пептидов, тем самым осуществляя контроль концентрации основных биологических регуляторов в тканях организма.

Свободнорадикальные процессы могут обуславливать развитие патологических процессов в клетках, особое значение при этом приобретает баланс про- и антиоксидантных систем, наилучшим образом находящих свое отражение в системе перекисного окисления липидов (ПОЛ), которая демонстрирует функциональное состояние клеток и их мембран. Промежуточные продукты ПОЛ обладают высокой реакционной способностью и, вступая во взаимодействие с внутриклеточными белками, образуют конечные флюоресцирующие продукты – основания Шиффа (ОШ).

Известно, что систематическое употребление алкоголя, даже в малых дозах, у людей постепенно приводит к развитию психической зависимости, перерастающей со временем в физическую зависимость, что сопровождается нарушением работы внутренних органов и развитием опасных заболеваний. Алкоголизм у женщин приводит к более тяжелым последствиям: он труднее поддается лечению, чем у мужчин, при алкоголизме беременной возникает риск рождения умственно и физически неполноценного ребенка. Поэтому изучение тонких механизмов патогенеза алкоголизма, в частности женского не теряет актуальности и в настоящее время.

**Цель исследования** – изучение активности протеиназ и их ингибиторов, а также содержания оснований Шиффа в тканях периферических органов самок крыс при хронической алкогольной интоксикации.

**Материалы и методы.** Работа выполнена на белых беспородных аутбредных самках крыс (*Rattus norvegicus*), которые до начала эксперимента содержались в условиях вивария при естественном световом режиме на стандартном рационе *ad libitum*. Эксперименты проведены в соответствии с

«Общими принципами работы на животных, одобренными III Национальным конгрессом по биоэтике» (Киев, 2007) и согласованными с положениями «Европейской Конвенции о защите позвоночных животных», используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986).

Хроническую алкогольную интоксикацию (ХАИ) начинали моделировать у 7-8 месячных животных «двухбутылочным» методом, при наличии свободного выбора между водой и раствором этанола. Первую неделю крысы получали 5% раствор этанола, 2-ю – 10%, 3-ю и до конца эксперимента – 15%. Общий срок алкоголизации – 10 месяцев, соответственно крысы с моделью ХАИ достигали 17-18 месячного возраста. Из эксперимента животных выводили путем декапитации.

В безъядерных фракциях 10% гомогенатов тканей легких, сердца, печени и почек определяли общую активность протеиназ (ОАП), активность нетрипсиноподобных протеиназ (НТПП) (в состав которых входят химаза, калликреин III или простатспецифический антиген, частично тонин, калликреин rK<sub>9</sub>), а также их ингибиторов –  $\alpha$ -1-ингибитора протеиназ ( $\alpha$ -1-ИП) и  $\alpha$ -2-макроглобулина ( $\alpha$ -2-МГ) высокочувствительными ( $10^{-9}$ - $10^{-10}$  г) энзиматическими методами. Методы основаны на расщеплении комплекса маркерного энзима (пероксидазы хрена) и протеинового субстрата, иммобилизованного на поверхности полистирола. В ходе протеолитической реакции происходят расщепление комплекса и десорбция субстрата с поверхности полистирола вместе с молекулами связанного с ним маркерного энзима. Кроме того определяли содержание ОШ в гептановых (нейтральные липиды) и изопропанольных (фосфолипиды) экстрактах (4:6) спектрофотометрическим методом.

Статистическую обработку данных проводили использованием t-критерия Стьюдента и программного обеспечения Excel 11.8412.8405 SP3 (Microsoft, США).

**Результаты и обсуждение.** Установлено, что ХАИ у самок крыс приводила к существенному снижению ОАП во всех изученных образцах тканей (в легких – почти в 6 раз, сердце – в 16 раз, печени – в 2,4 и почках – в 3,5 раза) и активности НТПП только в печени (в 13 раз) и почках (в 1,7 раза). Активность  $\alpha$ -1-ИП не изменялась. Отмечено резкое снижение активности ингибитора  $\alpha$ -2-МГ во всех изученных образцах тканей (в легких – почти в 41 раз, сердце – в 56 раз, печени – в 6,5 раза, почках – в 37 раз) (табл. 1).

При этом содержание ОШ в нейтральных липидах уменьшалось во всех изученных тканях, кроме легких (в сердце – в 2,4, печени – в 1,9 и почках – в 1,8 раза); в фосфолипидах концентрация ОШ уменьшалась только в сердце (в 1,2 раза) и печени (в 2,2 раза), а в образце ткани легких, напротив, она увеличивалась в 1,6 раза (табл. 2), что может указывать на высокий уровень оксидативного стресса в легких.

Таблиця 1

Активность протеиназ и их ингибиторов в тканях самок крыс при хронической алкогольной интоксикации, мг/л ч, ( $M \pm m$ )

Ткани	ОАП	$\alpha$ -1-ИП	НТПП	$\alpha$ -2-МГ
Контроль				
Легкие	0,023 $\pm$ 0,003	31,937 $\pm$ 0,036	0,012 $\pm$ 0,012	2,590 $\pm$ 1,071
Сердце	0,032 $\pm$ 0,003	31,975 $\pm$ 0,006	0,026 $\pm$ 0,005	2,550 $\pm$ 0,601
Печень	0,026 $\pm$ 0,002	31,970 $\pm$ 0,017	0,026 $\pm$ 0,008	1,180 $\pm$ 0,022
Почки	0,028 $\pm$ 0,002	31,979 $\pm$ 0,006	0,024 $\pm$ 0,005	1,861 $\pm$ 0,311
Алкоголь				
Легкие	0,004 $\pm$ 0,000*	31,77 $\pm$ 0,193	0,015 $\pm$ 0,003	0,063 $\pm$ 0,011*
Сердце	0,002 $\pm$ 0,000*	31,75 $\pm$ 0,095	0,017 $\pm$ 0,006	0,045 $\pm$ 0,014*
Печень	0,011 $\pm$ 0,002*	31,922 $\pm$ 0,05	0,002 $\pm$ 0,000*	0,181 $\pm$ 0,035*
Почки	0,008 $\pm$ 0,001*	31,611 $\pm$ 0,232	0,014 $\pm$ 0,002*	0,050 $\pm$ 0,009*

Примечания. \*- различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой  $p < 0,05$ ;  $n = 5$ .

Таблиця 2

Содержание оснований Шиффа в тканях самок крыс при хронической алкогольной интоксикации,  $\Delta E/\gamma$  ткани ( $M \pm m$ )

Ткани	В нейтральных липидах	В фосфолипидах
Контроль		
Легкие	1,20 $\pm$ 0,01	8,08 $\pm$ 1,08
Сердце	0,65 $\pm$ 0,02	2,56 $\pm$ 0,17
Печень	0,94 $\pm$ 0,04	1,78 $\pm$ 0,15
Почки	0,64 $\pm$ 0,08	2,38 $\pm$ 0,06
Алкоголь		
Легкие	1,18 $\pm$ 0,25	13,08 $\pm$ 0,9*
Сердце	0,25 $\pm$ 0,01*	2,06 $\pm$ 0,07*
Печень	0,48 $\pm$ 0,73*	0,78 $\pm$ 0,09*
Почки	0,35 $\pm$ 0,05*	2,45 $\pm$ 0,90

Примечания. \*- различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой  $p < 0,05$ ;  $n = 5$ .

Наблюдаемое при ХАИ снижение ОАП, активности НТПП и их ингибитора  $\alpha$ -2-МГ обусловлено выведением комплексов протеиназа- $\alpha$ -2-МГ из организма, что указывает на снижение интенсивности реакций

ограниченного протеолиза, которое может ускорять развитие патологических процессов и старение организма. Следует отметить, что максимальное снижения ОАП и активности  $\alpha$ -2-МГ наблюдается в ткани сердца, а минимальное – в печени. Рядом исследователей показано, что ацетальдегид, являющийся метаболитом алкоголя, не участвует в реализации негативных эффектов алкоголя на сердечно-сосудистую и вегетативную нервную системы вследствие его низкой концентрации в тканях *in vivo*. В то же время показано, что при гипертензии ткани сердца самок больше подвержены негативным эффектам алкоголя по сравнению с самцами.

На втором месте по интенсивности снижения реакций ограниченного протеолиза в системе ОАП/ $\alpha$ -2-МГ – легкие. И именно в легких отмечали повышение содержания ОШ в фосфолипидах. Активация процессов ПОЛ обеспечивает доступность липидных и белковых компонентов для действия фосфолипаз и протеаз, поскольку модификация клеточной мембраны повышает чувствительность белков к протеолизу и конформационным изменениям, а повреждение липидного бислоя мембраны имеет наиболее тяжелые последствия для клетки, что в данном исследовании проявлялось в ткани легких. Однако существует мнение, что свободнорадикальные процессы при невысокой их интенсивности могут способствовать иницированию эволюционно сложившихся и генетически детерминированных механизмов адаптивных реакций, направленных на повышение устойчивости организма к повреждающему действию неблагоприятных эндо- и экзогенных факторов.

Учитывая согласованность изменений ОАП и  $\alpha$ -2-МГ, следует обратить внимание на снижение активности НТПП в печени и почках при ХАИ, что может свидетельствовать об исчерпывании возможностей участия НТПП (в частности химазы и тонины) в образовании/расщеплении вазоконстрикторного пептида ангиотензина II. Тканеспецифический характер снижения активности нетрипсиноподобной протеиназы химазы обусловлен локальной активацией тучных клеток в печени и проявлением ее функциональной активности в почках. К тому же можно предположить, что меньшая степень снижения активности системы ОАП/ $\alpha$ -2-МГ в печени и почках обуславливается локальным участием НТПП в развитии метаболических нарушений. Следует отметить, что при этом происходит снижение содержания ОШ в сердце, печени и почках.

Рассогласованность функционирования этих систем при ХАИ приводит к сдвигу гомеостаза, вызывая множественные патологические и необратимые метаболические изменения, приводящие к гибели клетки.

**Выводы.** При хронической (в течение 10 месяцев) интоксикации этанолом у самок крыс наблюдается существенное снижение интенсивности ограниченного протеолиза в тканях сердца, легких, печени и почек, происходящее на фоне разнонаправленных тканеспецифических изменений концентрации конечных продуктов ПОЛ – оснований Шиффа. Так, концентрация ОШ снижается в сердце и печени как в нейтральных липидах, так и в фосфолипидах, в почках – только в нейтральных липидах, повышение же ОШ происходит только в ткани легких и только в фосфолипидах.

## ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕТВОРЕННЯ ОРНІТИНУ В ПЕЧІНЦІ ЩУРІВ ЗА УМОВ ДИСБАЛАНСУ НУТРИЄНТІВ У ХАРЧОВОМУ РАЦІОНІ

Копильчук Г.П., Николайчук І.М., Киричук Ю.Ю

Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича,

Чернівці, Україна

*kyrychuk.yuliia@chnu.edu.ua*

**Вступ.** Метаболічний фонд вільних амінокислот в організмі регулюють два джерела: екзогенний, що залежить від надходження та розпаду харчового протеїну, та ендогенний – від ступеня та інтенсивності розпаду протеїнів тканин різних органів. Нині досить часто обмежене надходження екзогенних протеїнів за умов нераціонального харчування, дефіциту есенціальних амінокислот компенсують надлишком споживання легкозасвоюваних вуглеводів, зокрема сахарози.

L-орнітин – непротеїногенна амінокислота, що відіграє важливу роль не лише в біосинтезі поліамінів, а й бере участь в реакціях синтезу сечовини. Перетворення орнітину відбувається або за участю орнітинтранскарбамоїлази (КФ 2.1.3.3, ОТК), що відповідає за нормальне функціонування циклу, або за участю орнітиндекарбоксилази (КФ 4.1.1.17, ОДК), з утворенням путресцину, який виступає попередником синтезу поліамінів, що регулюють процеси проліферації та диференціації клітин.

Враховуючи вищесказане, **метою даної роботи** було дослідити вміст орнітину та активність ензимів його обміну в субклітинних фракціях печінки щурів за умов дисбалансу макронутрієнтів у харчовому раціоні.

**Матеріали та методи.** Дослідження проводились на білих безпородних щурах віком 2,5-3 місяці та масою 120-150 г. Усі маніпуляції зі щурами здійснювали відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та наукових цілей» (Страсбург, 1986) та рекомендацій «Біоетичної експертизи доклінічних та інших наукових досліджень, що виконуються на тваринах» (Київ, 2006).

Напівсинтетичні раціони для тварин моделювали відповідно до рекомендацій *American Institute of Nutrition*. Контрольна група щурів споживала раціон, збалансований за всіма нутрієнтами. З метою створення аліментарної депривації протеїну щури отримували низькопротеїновий раціон, що містив 1/3 добової потреби білка. Дієту з високим вмістом сахарози моделювали відповідно до рекомендацій *Fernandes-Lima (2015)*. 4-та група тварин на тлі нестачі харчового протеїну споживала надмірну кількість сахарози.

Вміст орнітину в мітохондріальній та цитозольній фракціях печінки щурів визначали за кольоровою реакцією з нінгідринном у кислому середовищі при  $\lambda = 490$  нм. Активність орнітинтранскарбомілази в мітохондріальній фракції печінки оцінювали за утворенням цитруліну. Орнітиндекарбоксилазну активність досліджували за утворенням путресцину з використанням 2,4-динітро-1-фторбензолу при довжині хвилі 350 нм.

**Результати та обговорення.** Результати проведених досліджень засвідчують, що в цитозольній фракції усіх дослідних груп щурів спостерігається зниження вмісту *L*-орнітину порівняно з показниками контролю. Максимальне зниження рівня даної амінокислоти в цитозолі клітин печінки зареєстровано за умов обмеженого надходження екзогенного протеїну, незалежно від кількості сахарози в харчовому раціоні.

Попередніми дослідженнями наукової групи в розрізі даної тематики встановлено, що білкова недостатність супроводжується порушенням функціонування ензимів орнітинового циклу, який характеризується складним просторовим внутрішньоклітинним розділенням реакцій катаболізму амінокислот і синтезу сечовини поміж цитоплазмою і мітохондріями. Такий розподіл необхідний для того, щоб попередити можливість накопичення надлишку аміаку в крові. Враховуючи те, що *L*-орнітин є одним із продуктів аргіназної реакції, зниження активності даного ензиму за вказаних експериментальних умов, безсумнівно, пояснює зменшення концентрації досліджуваної амінокислоти.

Проте питання подальшого перетворення орнітину за участю орнітинтранскарбомілази, що відповідає за нормальне функціонування циклу, або за дії орнітиндекарбоксилази, з утворенням путресцину, який виступає попередником синтезу поліамінів, залишається нез'ясованим.

Нами встановлено, що в цитозольній фракції клітин печінки щурів, спостерігається аналогічна тенденція змін активності орнітиндекарбоксилази по відношенню до вмісту орнітину. Очевидним є той факт, що зниження досліджуваної ензиматичної активності пов'язано саме зі зменшенням субстрату даної реакції – *L*-орнітину. Окрім того, активність ОДК може швидко знижуватися у відповідь на різні негативні стимули. Це ґрунтується на її швидкому періоді напіврозпаду. Існують дані, що донори NO помітно пригнічують активність орнітиндекарбоксилази.

Щодо вмісту орнітину в мітохондріальній фракції клітин печінки щурів, то за модельованих нами експериментальних умов спостерігається інша тенденція змін концентрації досліджуваної амінокислоти. За умов споживання тваринами низькопротеїнового раціону фактично весь орнітин цитозоллю надходить у мітохондрії і лише мізерна його кількість використовується в ОДК реакції. Даний факт можна пояснити тим, що, ймовірно, за даних умов усі ресурси клітин печінки спрямовані на підтримання належного функціонування циклу сечовини.

Мітохондріальний орнітин за участю орнітинтранскарбамоїлази перетворюється в цитрулін, приєднуючи при цьому карбамоїльну групу. За умов споживання тваринами високосахарозного раціону більша кількість орнітину використовується в орнітиндекарбоксилазній реакції, оскільки в цитозолі клітин печінки щурів утворюється близько 4,8 мкмоль орнітину, а в мітохондрії надходить лише 1/4 його кількості. Такі зміни супроводжуються достовірним зниженням ОТК активності в мітохондріальній фракції клітин печінки дослідних щурів порівняно з показниками контролю.

**Висновки.** 1. Недостатність протеїну в харчовому раціоні виступає ключовим чинником зменшення вмісту орнітину з одночасним зниженням активності орнітиндекарбоксилази в цитозольній фракції клітин печінки щурів, що можна розглядати як передумову порушення біосинтезу поліамінів – регуляторів клітинної проліферації. 2. За умов аліментарної депривації протеїну фактично весь орнітин цитозоллю надходить у мітохондрії, що, вірогідно, спрямовано на підтримання належного функціонування циклу сечовини. Максимальне зменшення вмісту даної амінокислоти в мітохондріальній фракції печінки щурів та зниження орнітинтранскарбамоїлазної активності при споживанні надлишку сахарози очевидно пов'язане з посиленим використанням орнітину в ОДК реакції.





## **ВПЛИВ КРІОЕКСТРАКТУ ПЛАЦЕНТИ ТА МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ БЛОКАДИ РААС НА МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН НИРОК ЩУРІВ У ВІДДАЛЕНІ ТЕРМІНИ РОЗВИТКУ ХРОНІЧНОЇ НИРКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ**

**Рєпін М.В., Марченко Л.М., Говоруха Т.П., Чиж Ю.О., Строна В.І.**

Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАН України, Харків, Україна

*Invrepin@gmail.com*

**Вступ.** Хронічна ниркова недостатність (ХНН) належить до невиліковних патологій, патогенез яких характеризується поступовим, але неухильним руйнуванням ниркових структур. Дані літератури свідчать про складність патогенезу ниркового захворювання, що виявляється в зміні морфологічних і функціональних показників нирок, зниженні клубочкової фільтрації, дистрофічних явищах в печінці, міокарді, легенях, дисфункції ендотелію. Відомо, що до механізмів патогенезу ХНН, а також різних форм тубулоінтерстиціального нефриту обов'язково залучається ренін-ангіотензин-альдостеронова система (РААС). До лікарських препаратів, здатних значно впливати на її активність можуть бути віднесені інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ), блокатори рецепторів ангіотензину II, прямі інгібітори реніну та інгібітори рецепторів альдостерону. Сучасний підхід до лікування ХНН передбачає використання нефропротекторної терапії на ранніх етапах захворювання. Експериментальні дані свідчать, що застосування тканин і клітин фетоплацентарного комплексу здатне коригувати цілий ряд патологічних станів і може бути одним з нових напрямків лікування та профілактики ХНН, при цьому неспецифічний вплив на організм реципієнта проявляється однотиповою відповіддю – стимуляцією репаративних можливостей із включенням нервової, ендокринної та імунної систем. Кріоекстракт плаценти (КЕП), який має протизапальні та імуномодулюючі властивості, може компенсувати недоліки терапії іАПФ і спіронолактоном.

У наших попередніх дослідженнях показано, що введення аlogenного КЕП щурам на ранніх термінах гострої ниркової недостатності покращувало морфофункціональний стан нирок та затримувало розвиток інтерстиціального нефриту, приводило до «омолодження» крові, а також зменшувало ознаки ендотеліальної дисфункції. На нашу думку, комбінування КЕП із традиційними медикаментозними методами лікування може забезпечити стійку ремісію захворювання.

**Мета.** Дослідження впливу аlogenного кріоекстракту плаценти та медикаментозної блокади РААС на видільну функцію нирки та структуру її

тканини, формулу крові та стан ендотелію аорти у віддалені терміни розвитку хронічної ниркової недостатності.

**Матеріал і методи.** Дослідження проводили на 4-місячних нелінійних щурах самцях ( $n=60$ ) масою 200–250 г, яким для моделювання ниркової недостатності внутрішньом'язово вводили 50%-й розчин гліцеролу в дозі 10 мл/кг маси тіла. Тварини були розподілені на групи: контроль – інтактна ( $n = 5$ ); ХНН – модель ХНН ( $n = 15$ ); КЕП – модель ХНН з внутрішньом'язовим введенням КЕП по 0,5 мл тричі протягом тижня на другому тижні розвитку патології ( $n = 15$ ); МБ – модель ХНН із застосуванням медикаментозної блокади РААС (МБ) еналапрілом та спіранолактоном, які вводили *per os* у вигляді суспензії щоденно на 2 - 3- му тижнях розвитку патології ( $n = 15$ ); МБ+КЕП – модель ХНН із застосуванням МБ РААС, як й у групі МБ, та одночасним введенням КЕП на 2-му тижні розвитку патології за вищевказаними дозами ( $n = 15$ ). У групах 2 КЕП, 2 МБ та 2 (МБ+КЕП), відповідні лікувальні процедури було проведено 2-ма курсами: на другому та на дев'ятому тижнях розвитку патології. Розрахунок доз медикаментів проводили за формулою Риболовлева. Щурів виводили з експерименту із дотриманням етичних норм через 16 тижнів після введення гліцеролу. Оцінювали функціональні показники нирок: рівень креатиніну сечі і крові, швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), концентрації йонів  $K^+$  та  $Na^+$  в сироватці крові та сечі. Використовували гістологічні, електронно-мікроскопічні та морфометричні методи, а також проводили аналіз формули крові і розрахунок індексів лейкоцитарної інтоксикації та зрушення ядра.

За даними наших попередніх досліджень після введення гліцеролу у щурів розвивається гостра ниркова недостатність, яка у тварин, що вижили через 3 тижні переходить у хронічну фазу захворювання, що досягає піку до 8-го тижня експерименту. Морфологічні і функціональні зміни зберігаються до 16-го тижня спостереження.

**Результати та обговорення.** На 16-й тиждень спостереження концентрація креатиніну крові залишилась вище норми, а концентрація креатиніну у сечі – у 2,5 рази нижче норми. Добовий діурез нормалізувався, а ШКФ залишалась низькою. Отже, видільна функція нирок у нелікованих тварин із ХНН до 16-го тижня розвитку патології не відновилася (табл. 1).

Через 16 тижнів динаміка показників видільної функції нирок у тварин груп КЕП та МБ свідчила про стабілізацію видільної функції нирок у порівнянні з нелікованими тваринами (група ХНН), але не досягала норми. У щурів з комбінованим лікуванням (група МБ+КЕП) показники видільної функції нирок були найкращими серед усіх інших груп та наближалися до значень у тварин групи контролю. Введення КЕП, застосування медикаментозної блокади РААС, а також

комплексне лікування блокаторами РААС та кріоекстрактом плаценти, яке було проведено 2-ма курсами (на другому та дев'ятому тижнях розвитку патології), нормалізувало видільну функцію нирок і зупинило прогресування захворювання.

Таблиця 1

Функціональні показники нирок щурів з ХНН, після введення КЕП, медикаментозної блокади РААС та їх комбінації на 16 тижень розвитку патології

Група тварин	Креатинін крові, мкмоль/л	Креатинін сечі, ммоль/л	Добовий діурез, мл	ШКФ, мл/хв.
Контроль	46 ± 4,24	3,8±0,4	10±2,1	0,57±0,04
ХНН	61,7±2,5 <sup>1</sup>	1,44±0,3 <sup>1,3,4,5</sup>	11,2±2,2	0,18±0,06 <sup>1,3,4,5</sup>
КЕП 2 КЕП	58,5±0,3 <sup>1</sup>	2,46±0,5 <sup>1,2</sup>	9,5±1,1	0,28±0,01 <sup>1,2,5</sup>
	40,0 ±3,22 <sup>2</sup>	3,12±0,23 <sup>2</sup>	10,3±1,1	0,56±0,02 <sup>2,4</sup>
МБ 2 МБ	60,1±0,8 <sup>1</sup>	2,7±0,5 <sup>1,2</sup>	10,0±1,8	0,31±0,04 <sup>1,2,5</sup>
	46,0±4,27 <sup>2</sup>	2,98±0,19 <sup>2</sup>	10,0±1,1	0,45±0,05 <sup>1,2,3,5</sup>
МБ + КЕП 2 (МБ+КЕП)	50,3 ±0,5	3,2±0,6	9,5±2,1	0,41 ±0,05 <sup>1,2,3,4</sup>
	45,5±3,98 <sup>2</sup>	4,03±0,54 <sup>2</sup>	9,8±2,3	0,60±0,04 <sup>2,4</sup>

Примітки: 1 – значуще порівняно з групою контролю;

2 – значуще порівняно з групою ХНН;

3 – значуще порівняно з групою КЕП;

4 – значуще порівняно з групою МБ;

5 – значуще порівняно з групою МБ+КЕП;

p < 0,05.

У нашій моделі ХНН провідну роль відіграв тубулоінтерстиціальний нефрит, результатом якого став стабільний або частково зворотній замісний нефросклероз. При цьому в інтерстиції процеси периваскулярного та передуктального склерозування переважали над макрофагально-гістіоцитарною інфільтрацією. У нелікованих тварин часто спостерігалися осередки інфільтрації інтерстиції та розростання сполучної тканини в місцях некрозу клубочків та каналців у корі нирки, а в епітелії каналців – поширені дистрофічні та атрофічні явища. Також виявлялися поодинокі випадки гіалінозу клубочків (частіше коркового шару) та їх атрофії. Треба відзначити, що у лікованих щурів дистрофічні зміни нефроцитів мали осередковий характер і поєднувалися з процесами регенерації, які проявлялися в гіпертрофії клітин та їх органел та іноді

– в багаторядності епітеліального вистилання каналців. Ознаки регенерації каналцевих структур найчастіше виявлялися в паренхімі нирок щурів після комплексного лікування. Структура тканини наближалась до стану норми.

За даними морфометричних досліджень у процесі розвитку ХНН площа перетину юкстамедулярних клубочків значуще перевищувала площу коркових у тварин усіх досліджуваних груп незалежно від виду лікування, що свідчить про порушення балансу між двома колами ниркового кровотоку. Ця різниця була найбільш значуща у ранні терміни розвитку захворювання (3 тижні), коли в результаті ішемії кори нирки компенсаторно підвищується активність юкстамедулярного кола кровообігу. Така тенденція зберігалася до 16 тижнів спостереження. Крім того, у нелікованих тварин площа коркових та юкстамедулярних клубочків на цей термін була значуще зменшена порівняно з контролем та усіма групами лікування.

Протягом 16 тижнів експерименту в групі тварин з введенням КЕП метричні показники коркових клубочків були найбільш наближені до контрольних значень. В той самий час площі юкстамедулярних клубочків нормалізувались у тварин, яким застосовували медикаментозну блокаду РААС, а також поєднували її з введенням КЕП. Одержані дані свідчать, що введення КЕП у комплексі з медикаментозною блокадою РААС сприяє відновленню кровообігу в корковому шарі нирки, що зупиняє подальший розвиток запальних процесів і може бути пов'язано з нормалізацією активності РААС. На це також вказують морфологічні дані щодо ультраструктури та метричних характеристик наднирників щурів, а саме: зменшення ознак посилення стероїдогенезу в корі та збільшення товщини клубочкової зони, одержаних в умовах цього експерименту.

Аналізуючи формулу крові і лейкоцитарні індекси експериментальних тварин досліджуваних груп, ми порівняли ефект від застосування традиційної медикаментозної терапії ХНН з дією алогенного КЕП, а також від використання комплексного лікування. Дані свідчать про досить добрі результати (за станом периферичної крові) при введенні КЕП на 2-му тижні розвитку патології, а найкращі показники виявлені у щурів після двох курсів введення КЕП на тлі розвитку ХНН. За винятком паличкоядерних нейтрофілів, кількість яких знизилася в порівнянні з контролем, усі інші групи клітин крові були в межах контролю.

Моделювання ХНН призводило до зміни морфологічної картини ендотеліального вистилання, що виявлялося в зниженні ступеня впорядкованості у розташуванні ендотеліальних клітин, їх гетероморфізмі, збільшенні кількості мікроендотеліоцитів. Це є результатом десквамації ділянок ендотелію, викликаної гемодинамічними розладами, характерними для даної патології.

Комбінування медикаментозної блокади РААС з введенням КЕП стимулювало проліферативні та репаративні процеси в ендотеліальному вистиланні.

**Висновки.** Комбінування введення КЕП та традиційної медикаментозної блокади РААС призводило до нормалізації видільної функції нирок та їх структури, підвищення репаративного потенціалу ендотелію аорти, нормалізації формули крові, що забезпечувало довгострокову ремісію ХНН.

За даними морфологічних досліджень та морфометричного аналізу введення КЕП викликало ефект, подібний до медикаментозної блокади РААС і проявлялося у відновленні кровотоку в корі нирки та призупиненні запальних процесів в нирковій інтерстиції. Комплексне лікування нормалізує структуру тканини нирки на термін 16 тижнів спостереження.

## ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИМІКРОБНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ СУПОЗИТОРІЇВ З ОЛІЄЮ КМИНУ ЧОРНОГО ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ВАГІНАЛЬНИХ ІНФЕКЦІЙ

**Частій Т.В., Довга І.М., Іваннік В.Ю., Поволокіна І.В., Радченко О.О.**

ДУ «Інститут мікробіології та імунології імені І.І. Мечникова  
Національної академії медичних наук України», Харків, Україна  
*aalab@ukr.net*

**Вступ.** Проблема зростання частоти вагінальних інфекцій, спричинених як патогенними, так і умовно-патогенними мікроорганізмами, залишається актуальною протягом останнього десятиріччя.

Результати багатьох досліджень показали, що для захворювань геніталій характерна полімікробна етіологія з перевищенням умовно-патогенних мікроорганізмів, що є складовими нормальної мікрофлори піхви. Саме мікробні асоціації мають важливе значення у розвитку запальних захворювань жіночих статевих органів, підвищують вірулентність мікроорганізмів та володіють більш вираженими патогенними властивостями, ніж монокультури.

Незважаючи на значні успіхи в організації лікувального процесу і медичного спостереження жінок репродуктивного віку, лікування вагінальної інфекції також залишається актуальною проблемою і потребує періодичної корекції терапії, що призначається.

Традиційна етіотропна терапія вагінальних дисбіозів передбачає як ключове завдання ліквідацію надмірних популяцій патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів. При цьому, залежно від виявленого етіологічного фактора захворювання, використовують системне або місцеве застосування антибактеріальних, антимікозних або антивірусних препаратів.

Останнім часом у терапії вагінітів важлива роль належить місцевим препаратам на основі рослинної сировини, перевагою яких є комплексна дія, низька токсичність, довготривале застосування без ризику виникнення побічних явищ тощо.

**Мета роботи** – розробити протимікробний лікарський засіб на основі олії кмину чорного для підвищення ефективності лікування вагінітів.

**Матеріали та методи.** Дослідження протимікробної дії зразків супозиторіїв на основі олії кмину чорного було виконано на музейних та клінічних штаммах мікроорганізмів, які одержано з Музею мікроорганізмів ДУ «ІМІ НАМН» та ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН». При дослідженні антимікробних властивостей супозиторіїв з олією кмину чорного застосовували метод дифузії в агар у модифікації “колодязів”. Середовища для культивування застосовували відповідно до виду мікроорганізмів згідно з існуючими методичними розробками і рекомендаціями. Мікробне навантаження при використанні музейних штамів і клінічних ізолятів становило 0,5 одиниць за стандартом McFarland. Як препарат порівняння використовували супозиторії вагінальні Вагікаль (Farmina, Польща).

**Результати та обговорення.** В результаті експерименту проведено вивчення протимікробної активності супозиторіїв на основі олії кмину чорного відносно мікроорганізмів роду *Staphylococcus*, представників роду *Enterobacteriaceae*, роду *Streptococcus* та грибів роду *Candida*.

Результати дослідження свідчать, що розроблений склад супозиторіїв з олією кмину чорного виявив найбільшу антимікробну активність щодо грампозитивних мікроорганізмів *Staphylococcus aureus* і *Streptococcus pyogenes*, діаметри зони затримки росту яких були в діапазоні (18 – 22) мм та (20 – 21) мм відповідно. Також було виявлено, що клінічні ізоляти *Esherichia coli* були помірно чутливі до експериментальних зразків супозиторіїв з олією кмину чорного, діаметри зон затримки росту коливалися в межах від 16 мм до 18 мм.

До дріжджоподібних грибів роду *Candida* зразки супозиторіїв проявили дещо нижчу протимікробну дію, але їх фунгіцидна активність у порівнянні з референтним препаратом була значно вищою.

**Висновки.** Досліджено протимікробну активність зразків обраного складу супозиторіїв на основі олії кмину чорного відносно широкого спектра музейних мікроорганізмів і клінічних ізолятів та доведено їх високу антимікробну дію. Порівняння протимікробної активності фармацевтичної композиції супозиторіїв з олією кмину чорного з референтним препаратом свідчить про значну перевагу розроблених супозиторіїв як за ступенем бактерицидної, так і фунгіцидної дії і обґрунтовує доцільність розробки нового протимікробного лікарського засобу для застосування у гінекологічній практиці при лікуванні вагінітів.

## ФЕТОПЛАЦЕНТАРНА НЕДОСТАТНІСТЬ ЯК ПРИЧИНА ПОРУШЕНЬ ОКСИДАТИВНОГО СТАТУСУ У НАЩАДКІВ САМЦІВ

**Селюкова Н.Ю.**

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

*seliukova\_nat@ukr.net*

**Вступ.** На тепер активно досліджуються молекулярно-генетичні механізми фетального метаболічного програмування під впливом несприятливого внутрішньоутробного оточення та іде пошук засобів попередження або усунення наслідків цих змін. Концепцію фетального програмування вперше було оформлено у 1998 році в роботах D.J. Baker. Пізніше джерелом цього феномену було названо епігенетичне програмування диференціювання та розвитку статевих клітин, ембріональних та стовбурових клітин під час так званого чутливого «вікна» онтогенезу, протягом якого несприятливий вплив на матір не тільки регулює розвиток плода та викликає вади вагітності, а і має довгострокові ефекти відносно ризику розвитку захворювань у подальшому житті. Епігенетичні модифікації, які являють собою наслідування варіантів експресії генів без змін у нуклеотидній послідовності ДНК, здатні відносно стабільно проходити процес проліферації клітин і тому з часом зберігаються. Провідними елементами епігенетичних змін є патерн метилювання ДНК, модифікації гістонів (ацетилювання, метилювання, фосфорилування, убіквітинування та інші), геномний імпринтинг, ремоделювання хроматину та некодуючі РНК.

Згідно сучасних уявлень, посилення процесів ПОЛ є важливою патогенетичною складовою будь-якого стресорного впливу, причиною порушення структури і функції мембран включно з мітохондріальними, та активації ряду стрес-реактивних сигналінгових шляхів, що є підґрунтям подальшого розвитку широкого спектру хвороб. Однак з'являються суперечливі експериментальні дані стосовно впливу оксидативного стресу під час внутрішньоутробного розвитку на формування залежно від статі схильності до виникнення з віком таких хронічних патологічних станів, як ожиріння, метаболічний синдром, ендотеліальна дисфункція та серцево-судинні захворювання. Тому **метою** роботи було визначення впливу експериментальної фетоплацентарної недостатності (ФПН) матерів на формування оксидативного статусу у нащадків обох статей в період пубертату.

**Матеріали та методи.** До дослідження залучали здорових статевозрілих самиць щурів популяції Вістар, молодого (3-4 місяця) і зрілого (8-10 місяців) репродуктивного віку, з нормальним чотирьох-п'яти денним естральним циклом. Першою добою вагітності вважали день знаходження сперматозоїдів у ранкових

вагінальних мазках. Було сформовано 8 груп по 7 вагітних самиць: гр. 1 та 2 – інтактні тварини відповідного віку; гр. 3 та 4 – самиці з експериментальною ФПН відповідно молодого та зрілого репродуктивного віку; гр. 5 та 6 – молоді та зрілі тварини з експериментальною ФПН та додаванням до їжі в залежності від ваги самиць фармацевтичну композицію з 11 по 19 день вагітності, яка містить нефетотоксичні активні фармацевтичні інгредієнти із груп базової терапії ФПН, а саме аміно- та дикарбонові кислоти, вітаміни та судинорозширювальні засоби; гр. 7 та 8 сформували самиці відповідного віку з ФПН, яким додавали до їжі препарат порівняння – Дипіридамо́л. Моделювання ФПН проводили шляхом щоденного підшкірного введення самицям з 12 по 18 день вагітності 50 % олійний розчин тетрахлорметану в дозі 2 мл/кг маси тіла.

Нащадків знеживлювали на 50-й день життя (пубертат) шляхом швидкої декапітації. У сироватці крові спектрофотометрично визначали рівень утворення первинних та вторинних продуктів ПОЛ. В гомогенатах печінки вимірювали ензиматичну активність каталази, супероксиддисмутази та глутатіонпероксидази; вміст відновленого глутатіону. Визначення білка проводили за методом Lowry O.H. et al. в модифікації Miller G.L. Рівень тестостерону визначали за допомогою тест-набору «Тестостерон-ІФА» (ООО «ХЕМА», Київ).

Статистичний аналіз результатів проводили параметричними та непараметричними методами.

**Результати та обговорення.** Отримані результати свідчать про те, що моделювання ФПН у другій половині вагітності призводить до формування у щурів-нащадків в період пубертату зміненого патерна активності ферментів антиоксидантного захисту, що реалізується у зсувах рівнів в сироватці крові як первинних, так і вторинних продуктів ПОЛ.

Привертає увагу, що у самців-нащадків інтактної групи, які народилися від матерів зрілого репродуктивного віку, було визначено більшу активність каталази в тканині печінки в період пубертату, ніж у самців-нащадків матерів щурів інтактної групи, які народилися від матерів молодого репродуктивного віку  $29,90 \pm 1,14$  Од/мг білка проти  $20,84 \pm 1,70$  Од/мг білка.

Це супроводжувалося суттєвим зниженням рівнів тестостерона (медіана складала  $3,90$  нмоль/л проти  $23,80$  нмоль/л, відповідно,  $p < 0,05$ ), що може свідчити про значні вихідні розбіжності у функціонуванні плаценти за умов різного репродуктивного віку із впливом на активність ключових ферментів синтезу та/або метаболізму статевих гормонів. Також слід відзначити, що у самців нащадків, які були народжені репродуктивно молодими матерями із ФПН, відбувалося зростання активності каталази, тоді як у нащадків відповідної статі від зрілих матерів ця активність значущо гальмувалася. Останнє



спостерігали поряд зі зниженням активності глутатіонпероксидази та, одночасно, зменшенням рівнів відновленого глутатіону.

Згідно останніх тенденцій, компенсаторну активацію ферментів у нащадків після впливу різноманітних стресуючих чинників під час внутрішньоутробного розвитку пов'язують з епігенетичною активацією стрес-реактивних шляхів, що може у подальшому реалізуватися у виснаженні ресурсів та розвитку ряду хронічних захворювань із запальним компонентом у патогенезі. З іншого боку, гальмування роботи компонентів системи захисту, або метаболічних ферментів різних шляхів часто пов'язують з окисними модифікаціями власно білкових молекул протягом онтогенезу.

Комбінований терапевтичний вплив більшою мірою нормалізував показники антиоксидантного захисту, однак не остаточно, про що свідчили рівні продуктів ПОЛ у циркуляції, які не сягали значень, притаманних нащадкам інтактних тварин.

**Висновки.** Таким чином, можна констатувати, що ФПН викликає суттєві зміни активності базових елементів антиоксидантного захисту нащадків щурів чоловічої статі. Виходячи з того, що застосування судинорозширювального препарату як окремо, так і у комбінації з додатковими компонентами статистично значуще відновлювало оцінені показники, дані метаболічні порушення можна пов'язати, в першу чергу, з хронічною гіпоксією плода. Крім того, більш виразні зміни спостерігалися у нащадків матерів щурів зрілого репродуктивного віку, що може бути обумовлено впливом інволютивних процесів у плаценті, які порушують трофіку.

## **ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ БІОХІМІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ – ГАРАНТІЯ НАДІЙНОСТІ ТА ДОСТОВІРНОСТІ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛАБОРАТОРНИХ ВИМІРЮВАНЬ**

**Місюрьова С.В., Пропіснова В.В., Свід Н.О., Уваренко В.Л.**

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

*mis.svetlana@i.ua*

**Вступ.** Захворювання печінки займають істотне місце серед причин непрацездатності та смертності населення у всьому світі. В економічно розвинених країнах хронічні захворювання печінки займають 3-4 місце в структурі загальної захворюваності населення, цироз печінки входить до числа шести основних причин смерті пацієнтів у віці 35-60 років. Серед осіб працездатного віку відзначається виражена тенденція до зростання захворюваності, що визначає велику соціальну значимість хвороб гепатобіліарної системи. Різкому збільшенню числа хворих з хронічними

захворюваннями печінки сприяють збільшення рівня захворюваності на вірусні та токсичні (алкогольні та медикаментозні) гепатити, а також істотне зростання числа хворих з ожирінням і цукровим діабетом, які є основною причиною розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки.

Порушення функцій печінки виявляють за допомогою біохімічних досліджень – так званих «печінкових проб»: активності аспарагінової (АсАТ) та аланінової (АлАТ) трансаміназ, а також вмісту загального, прямого і непрямого (або вільного) білірубину в сироватці крові.

Для того, щоб лабораторні дослідження були виконанні на достатньому аналітичному рівні, а результати цих досліджень дозволили забезпечити ефективне лікування, їх потрібно проводити відповідно до певних вимог. Основною вимогою, яка закладена у Систему правил Належної Клінічної Практики (GCP), є забезпечення гарантованої якості та достовірності результатів лабораторних вимірювань на всіх етапах дослідження. Одним з етапів розробки і впровадження системи якості є проведення валідаційних робіт, які являють собою підтвердження шляхом дослідження та надання об'єктивних доказів того, що конкретні вимоги до специфічного цільового застосування виконуються. Основним об'єктом оцінки стають методики, за допомогою яких проводять вимірювання тих або інших параметрів в лабораторії, і для того, щоб вони гарантували достовірні і точні результати аналізу, передбачена процедура валідації лабораторних методик.

**Метою** нашої роботи було дослідження аспектів забезпечення якості у Лабораторії клінічної діагностики КДЦ НФаУ шляхом проведення валідаційних процедур з оцінки придатності біохімічних методик.

**Матеріали та методи.** Об'єктами дослідження стали стандартизовані біохімічні методики визначення активності АсАТ та АлАТ, а також рівнів загального та прямого білірубину у зразках біологічних рідин за допомогою тест-наборів (виробник High Technology, Inc., USA). Для дослідження у якості контрольної сироватки був обраний «Хімічний контроль. Набір реагентів. Рівень 1», виробництва High Technology, Inc. (USA) з відомою концентрацією аналітів.

Вимірювання проводилися на автоматичному біохімічному аналізаторі Express Plus фірми Bayer (Німеччина). Порівняння якості та вірогідності визначення активності АсАТ, АлАТ та концентрації загального і прямого білірубину в біологічних рідинах було проведено з метою виявлення відсутності грубих помилок в роботі аналізатора та статистично важливих відмінностей при проведенні вимірювань двома операторами-лаборантами та при проведенні вимірювань за часовим фактором.

При обробці результатів досліджень були використані показники описової статистики та проведено ряд статистичних оцінок. За методикою були визначені валідаційні характеристики: збіжність та відтворюваність, правильність, невизначеність методик.

**Результати та обговорення.** Процедура валідації методик при роботі на автоматичному біохімічному аналізаторі Express Plus складається з кількох етапів. Перш за все, був складений валідаційний сценарій: встановлені особливості даних методик; проаналізовані параметри, які потрібно оцінювати. Враховуючи технічні характеристики аналізатора межі виявлення даних методик обмежуються характеристиками тест-наборів та становлять 0-400 Од/л для АлАТ, 0-467 Од/л для АсАТ, 0-342 мкмоль/л для загального білірубіну та прямого білірубіну.

По-друге, було складено валідаційні протоколи, у яких визначено персонал, що залучається до процедури валідації, згідно кваліфікації; надано інформацію та документальне підтвердження, щодо належної роботи приладів, які використовуються; обумовлено послідовність експериментів, їх кількість, форми і вигляд їх надання, а також зроблено вибір прийнятних для оцінки статистичних методів обробки результатів вимірювань.

У процесі оцінки збіжності та відтворюваності був проведений аналіз можливих причин втрати точності при визначенні рівня біохімічних показників. Основним джерелом втрати точності при роботі на приладах є оператор-лаборант, який виконує дослідження. Від його навиків та рівня кваліфікації залежить точність та достовірність проведених валідаційних вимірювань.

Для перевірки впливу фактору «оператор-лаборант» на збіжність та відтворюваність всередині лабораторії два оператора-лаборанта однакової кваліфікації провели по п'ять вимірів спостережень на стандартних зразках аланінамінотрансферази ( $C_{ст}=34,7$  Од/л), аспартатамінотрансферази ( $C_{ст}=49,8$  Од/л), загального білірубіну ( $C_{ст}=16,4$  ммоль/л) та прямого білірубіну ( $C_{ст}=6,5$  ммоль/л). Отримані дані дозволяють зробити висновок про однорідність дисперсій і, що вибірки належать до однієї генеральної сукупності. Отже, дані методики мають внутрішньолабораторну збіжність по досліджуваному фактору.

Перевірка правильності методики проводилася на контрольній сироватці «Хімічний контроль. Набір реагентів. Рівень 1» в умовах внутрішньолабораторної збіжності і відтворюваності. Для контрольної сироватки одним оператором-лаборантом проведено шість серій спостережень у різний час роботи автоматичного біохімічного аналізатора Express Plus. Проведена оцінка систематичної похибки та рівності середніх значень за допомогою критерію прийнятності Ст'юдента показала статистичну

незначимість відмінностей у результатах вимірів, отриманих в різний час роботи приладу, що доводить правильність виконання методики і належність вибірок до однієї генеральної сукупності.

Крім того, була розрахована розширена невизначеність вимірювань як метрологічна оцінка придатності. Результати розрахунків свідчать, що в діапазоні  $34,7 \pm 8$  Од/л для аланінамінотрансферази,  $49,8 \pm 11,5$  Од/л для аспартатамінотрансферази,  $16,4 \pm 3,3$  мкмоль/л для загального білірубину та  $6,5 \pm 1,3$  мкмоль/л для прямого білірубину отримані значення можна вважати точними та достовірними.

**Висновки.** 1. Проведені валідаційні роботи дають можливість Лабораторії клінічної діагностики КДЦ НФаУ гарантувати надійність та достовірність результатів лабораторних вимірювань активності аспарагінової (АсАТ) та аланінової (АлАТ) трансаміназ, концентрації загального та прямого білірубину. 2. Доведено, що валідовані біохімічні методики мають робочі характеристики, які відповідають регламентованим та задовольняють встановленим критеріям, а вимірюванні параметри за допомогою цих методик відповідають належним. 3. Оцінка внутрішньо-лабораторної збіжності та відтворюваності методик визначення концентрації АсАТ, АлАТ, загального та прямого білірубину вказує на відсутність грубих помилок в роботі аналізатора та статистично важливих відмінностей при проведенні вимірювань.

## **ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ НОВОГО ГЕЛЮ, ЩО МІСТИТЬ ЕКСТРАКТ КОРИ ДУБА ТА ЕКСТРАКТ АЛОЕ, ЗА УМОВ АФТОЗНОГО СТОМАТИТУ**

**Журенко Д.С.**

Національний фармацевтичний університет,  
Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації, Харків, Україна  
*zidikor@gmail.com*

**Вступ.** Деструктивно-запальні захворювання пародонту (ДЗЗП) (стоматит, гінгівіт та пародонтит) мають надзвичайно широке розповсюдження серед населення, негативно впливають на загальний функціональний та психологічний стан людини та є недооціненою проблемою сучасної медицини. ДЗЗП у багатьох випадках є непереборною проблемою медицини, та у більшості випадків позитивно корелюють із хронічними системними патологіями.

На сьогоднішній день актуальним є пошук нових лікарських засобів із полімодальною фармакологічною активністю з метою створення нового лікарського засобу, що буде чинити багатоспрямовану фармакологічну дію, не

буде токсичним за умов тривалого застосування, із зручною лікарською формою, ефективний при лікуванні деструктивно запальних захворювань порожнини рота.

У НФаУ під керівництвом проф. Хохленкової Н.В. була розроблена технологія нового комбінованого ЛП у вигляді гелю із рослинними екстрактами для лікування запальних захворювань пародонту та слизової оболонки порожнини рота.

Для забезпечення фармакологічного ефекту до складу препарату введено рослинні екстракти: сухий екстракт алое (СЕА) та густий екстракт кори дуба (ГЕКД), розроблений на кафедрі технології ліків, та впроваджений у промислове виробництво на ПАТ ХФЗ «Червона зірка».

**Мета дослідження.** Метою даної роботи є вивчення впливу нового гелю на стан слизової оболонки нижньої губи та ясен щурів в умовах експериментального стоматиту.

**Матеріали та методи.** Експериментальний стоматит відтворювали одноразовою 5-секундною аплікацією ватним тампоном 10% розчину натрію гідроксиду на пристінок ротової порожнини між нижньою губою та різцями нижньої щелепи щурів. Експеримент проведено на 32 щурах самцях, масою 180-210 г. Тварини, у яких викликали стоматит, були розподілені на 4 групи: 1 група – інтактний контроль; 2 група – тварини з відтвореною моделлю стоматиту – контрольна патологія; 3 група – тварини з модельною патологією, яких лікували новим гелем, що містить екстракт кори дуба та екстракт алое; 4 група – тварини, яким проводили лікування препаратом порівняння Метрогіл Дента гель. Досліджувані засоби наносили тваринам на уражену ділянку слизової оболонки ватним тампоном по 2 рази на добу протягом 10 діб у вигляді аплікацій.

Інтенсивність запального процесу оцінювали на 5 та 10 добу за зміною таких показників як лейкоцити та швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ). Виводили тварин з експерименту на 10 добу та проводили збір біоматеріалу (кров, язик) для визначення показників системи ПОЛ/АОС (каталаза, ТБК-реактанти, ВГ). Стан імунної системи оцінювали за показником ЦІК.

Гістологічні дослідження проводили за умов експериментального афтозного стоматиту у щурів. Об'єктом дослідження стала слизова оболонка нижньої губи і ясно щурів. По закінченню експерименту нижню губу та ясно у щурів всіх груп вилучали, фіксували у 10% розчині формаліну, проводили по спиртах зростаючої міцності, заливали у парафін. З блоків виготовляли зрізи товщиною 5-6 мкм, забарвлювали гематоксиліном та еозином. Перегляд мікропрепаратів проводили під мікроскопом Granum, фотографування мікроскопічних зображень здійснювали цифровою відеокамерою Granum DCM 310. Фотознімки обробляли на комп'ютері Pentium 2,4GHz за допомогою програми Tour View.

**Результати та обговорення.** Лікування новим гелем на тлі афтозного експериментального стоматиту перешкоджає розвитку деструктивно-запальних змін у слизовій оболонці нижньої губи та ясен у 83,3% щурів, виразкові пошкодження повністю загоєні. У яснах деструктивно-запальні зміни епітелію і власної пластинки слизової оболонки також відсутні, або мали місце незначні залишки запальної реакції субепітеліально. Лікувальний ефект нового гелю на даній експериментальній моделі не тільки не поступався такому у препараті порівняння Метрогіл дента, а навіть дещо перевищував останній.

**Висновки.** Досліджено фармакологічну дію нового гелю. Нанесення нового гелю у лікувальному режимі за умов експериментального афтозного стоматиту сприяло нормалізації всіх клінічних та біохімічних показників, зменшенню виразності деструктивно-запальних змін та більш швидкому загоєнню слизової оболонки порожнини рота.

## АНАЛІЗ СИСТЕМАТИЧНИХ ОГЛЯДІВ ПРО ДОВЕДЕНІ КЛІНІЧНІ ПОКАЗАННЯ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ ВЕРАПАМІЛУ

**Ткачова О.В., Яковлєва Л.В.**

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

*tkachevaov@gmail.com*

**Вступ.** Блокатори кальцієвих каналів (БКК) – це препарати, що виявляють комбіновану дію: підсилюють скорочувальну функцію міокарда і виявляють вазодилатуючий вплив на тонус судин. Ці ефекти забезпечуються одним механізмом: блокадою кальцієвих каналів, які є структурними елементами усіх клітинних мембран. Існує 2 типи часто використовуваних БКК з різною вираженістю описаних вище клінічних ефектів. Один з них – дигідропіридини (амлодипін, фелодипін, ніфедипін), переважно знижують артеріальний тиск (АТ) за рахунок розширення артеріального русла і практично не виявляють кардіопротекторної дії, яка забезпечує інотропний ефект. Інша група БКК – недигідропіридини (дилтіазем і верапаміл), які досить виразно впливають на міокард за рахунок зниження частоти серцевих скорочень та зменшення потреби міокарда в кисні і поряд з цим впливають на судини і знижують АТ. Верапамілу гідрохлорид є селективним блокатором кальцієвих каналів L типу I класу, чинить антиангінальну та гіпотензивну дії. Блокує потенціалзалежні кальцієві канали та порушує надходження іонів кальцію всередину клітин, зокрема кардіоміоцитів та клітин гладеньких м'язів судин, концентрація кальцію у крові при цьому не змінюється. Використання верапамілу при лікуванні хворих на гіпертонічну

хворобу (ГХ) протягом останніх 20 рр. створило значну клінічну базу даних для підтвердження його ефективності та безпеки.

**Мета дослідження** – аналіз систематичних оглядів про доведену клінічної ефективності і безпеку при застосуванні верапамілу при вузьких клінічних показаннях для застосування.

**Матеріали та методи.** Для аналізу клінічної ефективності використовували систематичні огляди, присвячені вивченню клінічної ефективності верапамілу при лікуванні серцево-судинних захворювань з чітко визначеними клінічними особливостями. Для пошуку даних використовували бази даних доказової медицини: Cochrane Library, Trip Database, PubMed, Nice, що містять вторинну інформацію за певним чітко сформульованим клінічним питанням.

**Результати та обговорення.** Ефективність верапамілу досліджена у значній кількості рандомізованих клінічних досліджень протягом 1997-2013 рр. та представлена в базах доказової медицини у вигляді 7 систематичних оглядів (СО). Загальна кількість пацієнтів, включених в СО, склала більше 20 тис. осіб.

В першому СО та мета-аналізі у пацієнтів із стабільною стенокардією, серцевими аритміями та ГХ (11 201 пацієнт), що мали супутнє захворювання на рак, верапаміл не продемонстрував підвищеного ризику смерті порівняно з контрольними пацієнтами, які отримували активні препарати або плацебо (1997).

Метою другого СО було проведення метааналізу різних монотерапій першої лінії (атенолол, верапаміл, еналаприл, лізиноприл, ніфедипін, амлодипін, дилтіазем, каптоприл і гідрохлоротіазид) та фіксованої комбінації амлодипіну/беназеприлу у хворих з есенціальною ГХ легкого та середнього ступеня тяжкості (1999). Загальна кількість учасників, включених в СО не зазначена. Результати метааналізу показали, що середнє абсолютне зниження діастолічного АТ після проведеного лікування в положенні лежачи на спині коливалося від 9,7 до 13,3 мм рт. Коли дослідження були зважені за розміром вибірки, було встановлено, що атенолол, верапаміл, лізиноприл і комбінація амлодипін/беназеприл показали більший вплив на зниження АТ. Загальна частота побічних ефектів варіювала від 12,1% до 41,8%, при цьому у лізиноприла був найнижчий показник, а у ніфедипіну – найвищий. Серед загальних побічних ефектів були встановлені брадикардія, артеріальна гіпотонія, нудота та запори.

У третьому СО було встановлено, що застосування антагоністів кальцію (3327 пацієнтів), в тому числі верапамілу під час кардіохірургічного втручання у хворих значно знизило частоту інфаркту міокарда, ішемії та надшлуночкової тахіаритмії (2003).

У четвертому СО було встановлено, що негідропіридинові блокатори кальцієвих каналів – дилтіазем і верапаміл були вірогідно більш ефективними в

порівнянні з плацебо або дигоксином у зниженні частоти шлуночкової аритмії як у спокої, так і під час фізичних вправ у пацієнтів з фібриляцією передсердь (2003). Таким чином, було встановлено, що застосування верапамілу дозволяє контролювати шлуночковий ритм у спокої і при фізичному навантаженні.

У п'ятому СО порівнювали клінічну ефективність верапамілу та аденозину у 692-х пацієнтів при лікуванні пароксизмальної надшлуночкової тахікардії (2011). Встановлено, що верапаміл та препарат порівняння мали подібну ефективність, але аденозин мав вищий рівень загальних побічних ефектів (нудота, гіпотонія, запори), ніж верапаміл, а останній виявляв статистично вищий рівень гіпотонії у хворих.

У шостому СО встановлено, що у пацієнтів з гіпертонічною хворобою (4 104 учасників) комбінація трандолаприл/верапаміл забезпечувала кращий контроль АТ та сприятливий ренопротекторний ефект, не збільшуючи побічних ефектів (кашель та запори) у порівнянні з верапамілом та знижуючи діастолічний АТ та альбумінурію більше, ніж лише трандолаприлом (2011).

У сьомому СО було встановлено, що внутрішньокоронарне введення верапамілу є корисним для зменшення коригованого тромболізу при інфаркті міокарда та покращення ступеня перфузії міокарда (2013). Верапаміл також знижував 30-денний індекс руху стінки порівняно з контролем. Більше того, процедура зменшила частоту серйозних несприятливих серцевих подій у пацієнтів з гострим коронарним синдромом під час госпіталізації.

**Висновок.** Отже, за даними семи СО, проаналізованих в базах доказової медицини на значній кількості пацієнтів встановлено, що селективний блокатор кальцієвих каналів верапаміл виявляє виражену антигіпертензивну дію, антиаритмічну дію, особливо у хворих при надшлуночкової аритмії. Він затримує проведення імпульсу в атріовентрикулярному вузлі, внаслідок чого, залежно від типу аритмії, відновлюється синусовий ритм та/або нормалізується частота скорочень шлуночків.





## ВИВЧЕННЯ АНТИЕКСУДАТИВНОЇ АКТИВНОСТІ ОЛІЇ НАСІННЯ ВИНОГРАДУ НА МОДЕЛІ ГОСТРОГО ЗИМОЗАНОВОГО НАБРЯКУ КІНЦІВОК У ЩУРІВ

**Кравченко В.М., Сенюк І.В.**

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

*kvn5135@gmail.com*

**Вступ.** Важливу роль на початковій стадії запального процесу відіграють біогенні аміни (гістамін та серотонін), а також фактор Хагемана. Гістамін, ймовірно, чинить найвиразніший вплив на судинну проникність серед інших медіаторів. Вивільнення гістаміну супроводжується розширенням артеріол та звуженням дрібних венул. Гістамін стимулює також рухову активність та прискорює трансмембранний транспорт, що сприяє підвищенню судинно-тканинної проникності. Наступною ланкою є активація калікреїнів та утворення кінінів, які значно та на тривалий час підвищують проникність судинної стінки. Протягом наступних хвилин головну роль відіграють ліпідні медіатори, які утворюються з фосфоліпідів пошкоджених клітин. Спектр ліпідних медіаторів залежить від шляху ферментативного перетворення арахідонової кислоти, яка вивільняється з мембранних фосфоліпідів під дією фосфоліпази А<sub>2</sub>. На циклооксигеназному шляху утворюються простагландини, простацикліни та тромбосани. За дії ліпооксигенази з арахідонової кислоти утворюються лейкотриєни (ЛТ), пероксиди та гідропероксиди жирних кислот, що є потужними хемотаксичними агентами.

**Метою дослідження** було вивчення впливу олії насіння винограду на ліпооксигеназний шлях перетворення арахідонової кислоти, який визначали за моделлю зимозанового набряку стопи у щурів, механізм розвитку якого на ранніх термінах провідну роль відіграють ЛТ.

**Матеріали та методи.** Для дослідження протизапальної дії була обрана модель ексудативного запалення кінцівок у щурів. В якості препарату порівняння була обрана обліпихова олія – лікарський засіб, що також використовується для лікування запалення шкіри.

Досліди було проведено на 18 білих нелінійних статевозрілих щурах-самцях масою 160-180 г. Піддослідні тварини були розділені на три групи: перша група – контрольна; тваринам другої групи наносили олію насіння винограду, а третьої – обліпихову олію. Досліджувану олію та препарат порівняння застосовували у дозі 0,01 мл/см<sup>2</sup>. Усім тваринам субплантарно під апоневроз задньої кінцівки вводили 0,1 мл 2% суспензії зимозану. Досліджувану олію та препарат порівняння застосовували у дозі 0,01 мл/см<sup>2</sup>.

Виразність запального процесу оцінювали за збільшенням об'єму ураженої кінцівки, який вимірювали до введення флогогену та через 30 хв після введення флогогенного агенту за допомогою онкометра. Оцінювання протизапальної

активності проводили у період максимального розвитку запальної реакції (через 30 хв після введення флогогену). Це дозволяє зробити припущення про характер та виразність впливу досліджуваної олії на утворення ЛТ.

Протизапальну активність виражали у відсотках та розраховували за наступною формулою:

$$A = 100\% - \frac{M_{\text{досл.}} \times 100}{M_{\text{к.}}}, \text{ де}$$

A – протизапальна активність, %;

$M_{\text{к.}}$  – середня різниця у масі набряклої та здорової кінцівки контрольної групи;

$M_{\text{досл.}}$  – середня різниця у масі набряклої та здорової кінцівки у досліді.

**Результати та обговорення.** Експериментальні дані (табл. 1) свідчать, що в умовах зимозанового запалення олія насіння винограду при місцевому застосуванні виявляє виразну протизапальну активність, зменшуючи набряк на 33,3%, та не поступається препарату порівняння обліпиховій олії (протизапальна активність складала 24,2%).

*Таблиця 1*

Вплив олії насіння винограду на ексудативну фазу запалення  
в умовах зимозанового набряку кінцівки у щурів (n = 6)

Умови досліджу	$\Delta V$ , ум. од.	ПА, %
Контрольна патологія	19,80±1,46	–
Олія насіння винограду	13,20±1,32*	33,3
Обліпихова олія	15,00±0,84*	24,2

Примітки:

$\Delta V$  – різниця між об'ємом кінцівки до початку досліджу та через 30 хв після введення зимозану;

ПА – протизапальна активність;

\* – розбіжність достовірна відносно контрольної патології,  $p \leq 0,05$ ;

n – кількість тварин у групі.

Відомо, що на ранніх етапах розвитку зимозанового запалення провідну роль відіграють ЛТ, що дозволяє зробити припущення про антиліпооксигеназні властивості комплексу біологічно активних сполук, які містяться в олії насіння винограду.

**Висновки.** Таким чином, за результатами експериментальних досліджень з вивчення антиексудативних властивостей олії насіння винограду доведено, що досліджувана субстанція виявляє виразну пригнічуючу дію на утворення ЛТ, яка перевищувала дію препарату порівняння – обліпихову олію.

## ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ТРИВАЛОГО ВВЕДЕННЯ ЛОРАТАДИНУ НА БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ КРОВІ СТАТЕВОНЕЗРІЛИХ ЩУРІВ

Набока О.І., Пасинчук І.І.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

*olganaboka2012@gmail.com*

**Вступ.** На сьогодні, згідно з епідеміологічними даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, алергічні захворювання займають одне з провідних місць у структурі захворюваності після серцево-судинних та онкологічних захворювань. Поряд із цим, дані наукових джерел свідчать, що протягом останніх років у світі спостерігається тенденція до значного зростання алергічної патології, різноманітних проявів алергічних реакцій та існує прогноз, що дана патологія до середини ХХІ століття стане найпоширенішою серед людства. Клінічні форми алергічного генезу надзвичайно різноманітні. Така поширеність алергічних захворювань збільшує попит на антигістамінні лікарські засоби (ЛЗ), які займають один із важливих сегментів фармацевтичного ринку. Отже, актуальним постає питання належного застосування протиалергічних ЛЗ, оскільки доведено, що більшість ксенобіотиків здатні викликати ураження печінки. Як показує клінічна практика, кількість лікарських уражень печінки збільшується паралельно збільшенню світового фармацевтичного ринку. Гепатотоксичні реакції виявляються у нових ЛЗ, які з'являються на фармацевтичному ринку. Тому фармацевтична опіка є вагомим інструментом щодо їх попередження у майбутньому.

**Метою дослідження** було вивчити вплив тривалого (десятиденного) блокування рецепторів гістаміну у фізіологічних умовах на структурну організацію печінки – осередка метаболізації ксенобіотиків.

**Матеріали та методи.** Для відтворення лікарського ураження печінки застосовували антигістамінний препарат Лоратадин («Лоратадин» сироп, 5 мг/5 мл, 90, ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика», м. Житомир). Лоратадин використовували у дозі 0,15 мг/кг, яка відповідає терапевтичній максимальній добовій дозі для дитини та розрахована з використанням константи видової чутливості (Ю.Б. Риболовлев, 1979). У тканині печінки визначали вміст вторинних продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) – ТБК-Р, рівень відновленого глутатіону (ВГ) та активність каталази. З метою оцінки балансу окисно-відновлювальних процесів розраховували коефіцієнт red/ox-балансу (Kred/ox). Отримані експериментальні дані обробляли параметричними (Н'юмена-Кейлса) та непараметричним (Мана-Уїтні) методами варіаційної статистики за допомогою пакету статистичних програм «Statistica 6.0», відмінності вважали статистично значущими при  $p < 0,05$ . Досліди проводились згідно з «Загальними етичними принципами експериментів на тваринах» (Київ,

2001), що узгоджуються з положеннями «Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та наукових цілей» (Страсбург, 1986 р. зі змінами, 1998 р.).

**Результати та обговорення.** Відповідно до отриманих даних попередніх досліджень, введення Лоратадину у дозі 0,15 мг/кг викликало стійке посилення ПОЛ, наслідком чого була лабілізація клітинних мембран та вивільнення з них маркерних ферментів, у результаті чого формується проявлення цитотоксичної дії препарату та, пов'язаному з цим, порушення синтетичної функції органу. У сироватці крові щурів спостерігали підвищення активності маркерних ферментів цитолізу – АЛТ – на 69% ( $p < 0,05$ ) і АСТ – на 52% ( $p < 0,05$ ). Поряд із цим, реєстрували зростання вмісту холестеролу на 68% ( $p < 0,05$ ), сечовини – на 60% ( $p < 0,05$ ), білірубину – на 74% ( $p < 0,05$ ), пулу середніх молекул на 18% ( $p < 0,05$ ), підвищення активності ЛФ – на 50% ( $p < 0,05$ ) відносно інтактного контролю, що свідчить про порушення детоксикаційної функції печінки та наявність ендогенної інтоксикації. В експерименті також було встановлено, що у печінці щурів з групи контрольної патології відбувалося порушення окисно-відновлювальних процесів, на що вказує підвищення ТБК-Р у 2,3 рази ( $p < 0,05$ ), зниження активності каталази та рівня ВГ на 30% ( $p < 0,05$ ). Підвищення red/ох-коефіцієнту до 3,8 підтверджує розвиток дисбалансу окисно-відновлювальних процесів у печінці тварин внаслідок введення Лоратадину. Таким чином, щоденне, протягом 10 діб введення статевонезрілим щурам антигістамінного препарату Лоратадину, призводило до розвитку у печінці низки біохімічних змін, виникнення яких пов'язано як із блокадою H1-гістамінових рецепторів, так і деструктивною дією реактивних метаболітів Лоратадину.

**Висновки.** З'ясовано, що тривалий (десятиденний) вплив Лоратадину у дозі 0,15 мг/кг, еквівалент якої є терапевтичною максимальною добовою дозою для дитини, на структурно-функціональний стан внутрішніх органів статевонезрілих (віком 1 місяць) щурів, викликає достовірні порушення балансу ПОЛ/АОС (ТБК-Р, каталаза, ВГ,  $p < 0,05$ ).



## ВПЛИВ ХІНОКАРБУ, ГІДРОХЛОРТІАЗИДУ ТА ЕНАЛАПРИЛУ НА ВМІСТ ЦИРКУЛЮЮЧИХ ІМУННИХ КОМПЛЕКСІВ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ЩУРІВ ЗІ СПОНТАННОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

<sup>1</sup>Набока О.І., <sup>2</sup>Вороніна-Туззовських Ю.В., <sup>3</sup>Кар О.О.

<sup>1</sup>Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

<sup>2</sup>ТОВ «Імпера Грандіс», Чернігів, Україна

<sup>3</sup>ФОП «Кар Олександра Олександрівна», Харків, Україна

*olganaboka2012@gmail.com*

**Вступ.** Останнім часом доведено, що у підвищенні артеріального тиску важливу роль відіграють циркулюючі імунні комплекси (ЦІК). Накопичення ЦІК в циркуляційному руслі призводить до їх осадження в тканинах, а це, у свою чергу, викликає порушення мікроциркуляції, нормального функціонування тканин і органів та їх пошкодження. Здатність ЦІК фіксуватися на ендотелії судин призводить до активації імунокомпетентних клітин (макрофагів, нейтрофілів, Т-лімфоцитів) та викликає порушення балансу між такими констрикторними молекулами, як ендотелін, та релаксуючими факторами, такими як NO і простагліцин, у бік перших. Це призводить до підвищення судинної проникності та розвитку артеріальної гіпертензії.

**Мета дослідження** – вивчення впливу хінокарбу, гідрохлортіазиду і еналаприлу на вміст ЦІК у сироватці крові щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією.

**Матеріали та методи.** Проведено дослідження антигіпертензивної дії субстанції-лідера хінокарбу на спонтанно гіпертензивних щурах-самцях лінії SHR, придбаних у ПП «Далі-2001». У крові SHR досліджували вміст ЦІК з використанням набору виробництва «Філісіт-діагностика» (Україна). Об'єкти дослідження: зразок 1 – досліджувана субстанція хінокарб у дозі 10 мг/кг, зразок 2 – таблетки енапу, які містять 5 мг еналаприлу («КРКА», Словенія, серія: NJ6884); зразок 3 – таблетки гіпотіазиду, які містять 25 мг гідрохлортіазиду («Хіноїн», Угорщина, серія AV012). До експериментальних груп відібрано 32 щурів-самців. Групи сформовано шляхом рандомізації. Використано метод мінімізації різниці за масою тіла (міжгрупові та внутрішньогрупові відмінності маси тіла не перевищували 10% в усіх групах). Вік тварин склав 7,5-8,0 місяці. Для контролю за гіпертензією були використані нормотензивні тварини такого ж віку). Отримані експериментальні дані обробляли параметричними (Н'юмена-Кейлса) та непараметричним (Мана-Уїтні) методами варіаційної статистики за допомогою пакету статистичних програм «Statistica 6.0», відмінності вважали статистично значущими при  $p < 0,05$ . Досліди проводились згідно з «Загальними етичними принципами експериментів на тваринах» (Київ, 2001), що

узгоджуються з положеннями «Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та наукових цілей» (Страсбург, 1986 р. зі змінами, 1998 р.).

**Результати та обговорення.** Відповідно до отриманих даних, у сироватці крові SHR спостерігали статистично значуще підвищення вмісту ЦІК у 2,3 рази ( $p < 0,05$ ), що свідчить про активацію процесів неспецифічного імунного запалення. Введення хінокарбу протягом 7 діб сприяло зниженню вмісту ЦІК у крові SHR. Ефективність досліджуваної речовини була на рівні препаратів порівняння – еналаприлу та гідрохлортіазиду.

**Висновки.** На тлі уведення хінокарбу у дозі 10 мг/кг протягом 7 діб у SHR достовірно ( $p < 0,05$ ) зменшувався вміст циркулюючих імунних комплексів, що вказує на пригнічення неспецифічного запалення.

## KLEBSIELLA OXYTOSA: ОСОБЛИВОСТІ АНТИБІОТИКОТЕРАПІЇ

Тіщенко І.Ю., Філімонова Н.І., Дубініна Н.В., Дубініна Ю.В.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

*microbiology@nuph.edu.ua*

**Вступ.** У світі досить поширеними є захворювання, викликані умовно-патогенними мікроорганізмами, серед яких *Klebsiella* займає провідне місце. За даними Міжнародного конгресу з нозокоміальних інфекцій питома вага клебсієл при внутрішньолікарняних інфекціях зріс від спорадичних випадків в 50-і роки 20-го сторіччя до 14,5% від усієї кількості шпитальних інфекцій в наші роки. При чому за рівнем летальності клебсієльозна інфекція займає у новонароджених друге місце після захворювань, викликаних *Pseudomonas aeruginosa*.

Найбільш важливе клінічне значення мають *Klebsiella pneumoniae* та *Klebsiella oxytoca*. Ці бактерії викликають запалення легенів, запальні захворювання сечовивідних шляхів, менінгіти, кон'юнктивіти, кишкові інфекції, сепсис, нежить та ін. При ураженні травної системи людини виникають ентерити або ентероколіти з важким перебігом.

Особливою проблемою сьогодення є формування високого рівня антибіотикорезистентності серед умовно-патогенних бактерій, у тому числі висока стійкість до антибіотиків окремих штамів *Kl. pneumoniae* та *Kl. oxytoca*.

**Мета дослідження.** Проаналізувати рівень коливання чутливості та особливості формування стійкості до антибіотикотерапії у *Klebsiella oxytoca*.

**Матеріали та методи.** Аналіз наукової літератури в галузі медицини, клінічної мікробіології та фармакології.

**Результати та обговорення.** Антибіотик-асоційована діарея залишається невирішеною проблемою сучасної медицини. Крім ідіопатичної антибіотик-асоційованої діареї все частіше реєструються захворювання, викликані цитотоксин-продукуючими штамами *Klebsiella oxytoca*. Клінічні прояви цієї інфекції варіюють від відносно неважкої діареї без ознак гемоколіту до важкого антибіотик-асоційованого геморагічного коліту з переважним ураженням правої половини товстої кишки з високою поширеністю стійкості до ципрофлоксацину, тетрацикліни, гентаміцину, амікацину і триметопріму / сульфаметоксазолу.

Відомої медичною проблемою *Kl. oxytoca* є не тільки стійкість до антибіотиків, а й значні коливання чутливості у різних ізолятів. Так, в дослідженні М.У. Alikhani і співавт. *Kl. oxytoca* виявилася чутлива до амікацину, ертапенему, іміпенему і меропенему (97,5, 97,5, 92,5 і 90% відповідно). Середня чутливість до цефалоспоринів (цефепіму, цефотаксиму, цефтазідиму і цефтриаксону) склала 72%. Було досліджено, що 12 (85,7%) штамів, які продукують β-лактамази розширеного спектру дії, стійкі до цефтазидиму (мінімальна пригнічуюча концентрація  $\geq 32$  мкг / мл). Висока стійкість виявлена також щодо амоксициліну (85%), ампіциліну (80%).

Виділені штами *Kl. oxytoca* показали стійкість до 3 класів антибіотиків: β-лактамів, аміноглікозидів і хінолонів. У цілому штами проявили множинну лікарську стійкість.

В останні роки стійкість ізолятів *Kl. oxytoca* до цефалоспоринів 3- і 4-го поколінь поширилися по всьому світу. Ці ізоляти продукують β-лактамази розширеного спектру дії, які, в свою чергу, мають множинну стійкість до фторхінолонів і аміноглікозидів. Крім того, у *Kl. oxytoca* ідентифіковані карбапенемази.

Нещодавно було досліджено, що більшість з 50 ізолятів *Kl. oxytoca* була стійка до триметопріму / сульфаметоксазолу і тетрацикліну (50 і 40% відповідно), при цьому 45 (90%) були сприйнятливі як до піперациліну / тазобактаму, так і до амікацину. Виявлено також резистентність до цефтазидиму (28%), цефепіму (20%), цефотаксиму (28%), ниміпенему (18%), меропенему (14%), цефокситину (26%), гентаміцину (16%) і ципрофлоксацину.

Встановлено також наявність зв'язку між стійкістю до антибіотиків і продукцією токсину. В роботі М.У. Alikhani і співавт. П'ять (12%) з сорока ізольованих штамів показали активність цитотоксину нижче 30% руйнування культури клітин. Дванадцять (30%) штамів показали помірну активність цитотоксину - між 30 і 59%, і двадцять три (58%) штама продемонстрували активність цитотоксину 60% і вище. Майже всі ізоляти з помірною та високою

активністю цитотоксину були стійкі до ампіциліну, ампіциліну / сульбактаму, цефотаксиму, цефтазідиму, ципрофлоксацину, тикарциліну і гентаміцину. Однак ізоляти з низькою активністю цитотоксину були стійкі до невеликої кількості антибіотиків, включаючи ампіцилін, амоксицилін і тикарцилін. Цитотоксичність *Kl. oxytoca* була вище в дитячій популяції (до 15 років).

**Висновки.** Таким чином, стійкість *Kl. oxytoca* до антибіотиків, що мають дуже широке застосування в реальній практиці, створює передумови щодо формування надмірної щільності популяції таких штамів в умовах дисбіозної реакції в порівнянні зі станом еубіозу. А виявлений взаємозв'язок між формуванням стійкості до антибіотиків і активною продукцією цитотоксину розкриває ще один механізм реалізації патогенного потенціалу такими штамми. Цей механізм асоціюється з наявністю у *Kl. oxytoca* всіх генів адгезії і більшою цитотоксичністю, що повинно бути враховано при призначенні хіміотерапевтичних засобів.

## **ВИВЧЕННЯ ПРОТИПУХЛИННИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ЛЕКТИНІВ ОМЕЛИ БІЛОЇ (*VISCUM ALBUM*)**

**Кузнєцова В.Ю., Кравченко В.М., Сенюк І.В.**

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

*Kuznetsova.victoria@ukr.net*

**Вступ.** Серед різноманітних засобів, що використовуються у лікарській альтернативній терапії онкологічних захворювань, особливу увагу привертає ряд препаратів, що мають стійкий попит протягом десятиліть, до теперішнього часу широко застосовуються для лікування раку, але, тим не менш, не увійшли до числа конвенціональних лікарських засобів (ЛЗ). Ймовірно, це обумовлено рядом факторів. По-перше, ці препарати природного походження, мають складний композиційний склад і, як наслідок, їх важко стандартизувати. Їх активність і токсичність залежить від технології отримання вихідної сировини, технології приготування лікарських форм різними виробниками. По-друге, протягом тривалого часу спроби експериментально обґрунтувати протипухлинну активність таких препаратів, як правило, були не надто переконливими. Можливо, що до таких препаратів взагалі не можуть розглядатися стандартні моделі скринінгу речовин на протипухлинну активність, які застосовуються при вивченні класичних протипухлинних препаратів. Слід додати, що механізми дії цих препаратів залишалися тривалий час невідомими, так як у той час наявними методами їх було неможливо встановити. Як наслідок, не проводилися



масштабні клінічні випробування, які з достатнім ступенем впевненості могли б підтвердити або відхилити доцільність практичного застосування цих препаратів для лікування онкологічних хворих.

Ситуація почала змінюватися в останні 10-15 років. Застосування нових методів молекулярно-біологічних досліджень дозволило виявити деякі особливості дії ряду препаратів лікарської альтернативної терапії раку, які, як виявилось, багато у чому схожі з дією сучасних таргетних препаратів.

Вдалося встановити фітохімічний склад цих комплексних препаратів, виділити найбільш активні складові, що виявляють найбільший протипухлинний ефект. І, нарешті, розвиток генної інженерії та медичної хімії надало змогу виділити «чисті» сполуки, що дозволяє отримувати стандартизовані препарати для всебічного експериментального та клінічного вивчення.

Серед таких засобів лікарської альтернативної терапії раку слід зазначити препарати, одержані з рослини омели білої (*Viscum album L.*) у вигляді екстрактів, їх окремих компонентів (лектин, агглютинін), а останнім часом у вигляді рекомбінантного препарату. Екстракти омели здавна (понад півстоліття) використовуються в альтернативній терапії, особливо у таких країнах Західної Європи, як Швейцарія, Німеччина, Франція, Австрія.

Аналіз літературних даних свідчить що у країнах Європи й у даний час до 40% хворих злюкисними пухлинами на тому чи іншому етапі захворювання звертаються до препаратів омели білої.

Отже, пошук альтернативної терапії онкологічних захворювань на основі рослинних ЛЗ вкрай актуальний та направлений на вирішення питань фармакокорекції зазначеної розповсюдженої патології.

**Метою дослідження** став аналіз накопичених наукових даних щодо різних ЛЗ з омели білої, які потенційно можуть стати основою для створення нового ефективного протипухлинного препарату.

**Матеріали та методи.** Матеріалом дослідження слугували експериментальні та клінічні наукові статті з англійських медичних журналів. Для досягнення поставленої мети були використані методи дискурсивного, текстового та порівняльного аналізу.

**Результати та обговорення.** Омела біла відноситься до роду напівпаразитарних рослин, уявляє собою невеликий чагарник або траву, що росте на гілках дерев. Омела паразитує на листяних (дуб, яблуня, груша, тополь, клен) і хвойних (ялиця, сосна, модрина) деревах. Для приготування ЛЗ використовуються екстракти, які отримують з молодих гілок і листя. Слід зазначити, що у стародавніх кельтів омела вважалася священною рослиною.

У 1981 році Н. Franza повідомив про виділення з екстракту омели лектина *ML-I*, який з того часу став розглядатися як основна діюча речовина екстрактів омели білої. Лектини - це широко поширені у природі рослинні білки, які специфічно і зворотно зв'язують функціональні групи вуглеводів у складі глікопротеїнів і гліколіпідів клітинних мембран, у тому числі пухлинних клітин. Лектини омели білої відносяться до рослинних білків, інактиваторів рибосом II типу. Лектини омели білої (*Viscum lectin*) належать до підгрупи токсичних інактиваторів рибосом поряд з рицином, абрієном, волкезіном. Для прояви цитотоксичної дії лектинів омели (індукції апоптозу), тобто для протипухлинного ефекту, необхідна як ензиматичний ланцюг *A*, так і здатність ланцюга *B* зв'язуватися з вуглеводами. Здатність лектинів індукувати апоптоз дала підставу для висунення гіпотези, згідно з якою ендogenous лектини є філогенетично раннім механізмом для елімінації з організму клітин зі зміненою структурою вуглеводів у клітинній мембрані. Значення лектина *ML-I* в біологічній активності препаратів омели встановлена у досліджах *in vivo* з очищеним *ML-I*. Доведено, що у результаті введення очищеного лектину кроликам, у крові тварин достовірно збільшується цитотоксичність натуральних кілерів, зростає кількість крупних гранулярних лімфоцитів, посилюється фагоцитарна активність гранулоцитів. Аналогічні зміни спостерігалися у хворих на рак молочної залози, які отримували лікування екстрактом омели білої. Ці результати розцінюються як експериментальне підтвердження зв'язку імуномодулюючої дії екстракту з наявністю у ньому лектину *ML-I*.

Окрім лектинів екстракти омели білої містять віскотоксин, пептиди Куттата, полісахариди, алкалоїди, вісцин і везікл, але їх роль у біологічних ефектах екстрактів омели білої ще невивчені. З початку 2000-х років для практичного застосування і дослідження використовують екстракти, стандартизовані за змістом лектинів. У Європі протягом майже семи десятиліть для онкологічних хворих і практикуючих лікарів став популярний запатентований препарат Іскадор, що уявляє собою ферментований, отриманий за спеціальною технологією водний екстракт з листя омели білої.

Модифікаціями Іскадора є препарати Іскадор *QU*, який створюється шляхом ферментації водного екстракту омели, що росте на дубі, Іскадор *M*, сировиною для якого служить омела біла, зростаюча на яблунях, Іскадор *P*, що готується з омели, що росте на сосні, Іскадор *A* є екстрактом омели білої, яка паразитує на ялиці. Відзначається, що препарати Іскадора, отримані з різної сировини, можуть відрізнятися за імуномодулюючою і протипухлинною активністю. Порівняльні дослідження цитотоксичності різних екстрактів на

клітинах раку сечового міхура і раку молочної залози виявили значні відмінності в їх активності у залежності від дерева-господаря.

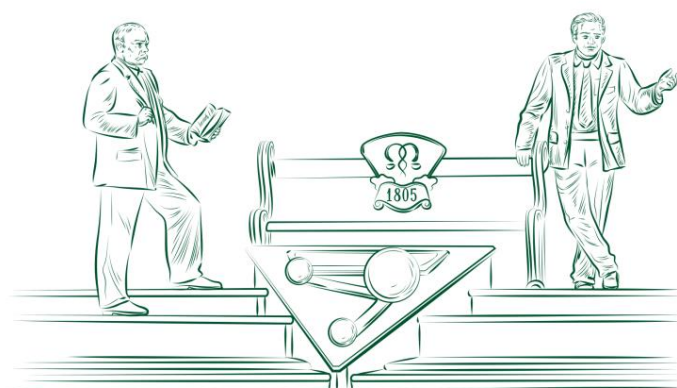
Протипухлинні властивості лектинів омели досліджені в умовах *in vitro* і *in vivo*, причому в останньому випадку використовувалися різні шляхи введення препаратів, як системні (підшкірно, внутрішньовенно, перорально), так і місцеві (інтратуморально, інтраперетонеально). Дослідження *in vitro* проводилися з використанням різноманітних клітинних ліній пухлин людини (меланома, множинна мієлома, рак товстої кишки, пухлини центральної нервової системи, рак молочної залози, рак передміхурової залози, рак матки, дрібноклітинний і недрібноклітинний рак легкого, гепатоцелюлярний рак, рак сечового міхура, злоякісні лімфоми, гострий лейкоз). Значне число досліджень *in vitro* виконувалося на стандартних пухлинних клітинних лініях (меланома *B16*, рак товстої кишки *COLO*, рак молочної залози *MAXE401LL*, епідермальний рак *A253*, *HELA*, *MILT-4*, *MEM-223* та ін.). На усіх вивчених моделях виявлено дозозалежне пригнічення проліферації пухлинних клітин, у багатьох дослідженнях що поєднується з появою ознак, які вказують на індукцію апоптозу у пухлинних клітинах. На 6 різних лініях клітин множинної мієломи людини показано, що екстракт омели білої інгібує проліферацію клітин усіх ліній і збільшує кількість апоптичних клітин. Цитотоксична активність екстрактів омели білою виявлена на клітинах пухлин мозку. На 4 лініях медуллобластоми дітей виявлено, що під впливом цих препаратів знижується мітохондріальна активність і посилюється апоптоз пухлинних клітин. Порівняння 8 типів екстрактів, триманих з омели, що росте на різних деревах, показало, що усі екстракти діють на клітини усіх 4 ліній, але вираженість ефекту корелювала з вмістом у них лектинів.

У більшості випадків дослідження різних екстрактів омели білої показало, що цитотоксична активність препаратів досить корелювала з вмістом у них лектину *ML-I*, хоча є дані, що вказують на можливу роль у цьому ефекті і інших лектинів омели білої.

Дослідження *in vivo* проводилися як на пухлинних моделях пухлин різних штамів, так і на ксенографтах пухлин людини, трансплантованих імунодефіцитним мишам. Результати більшості експериментів вказують на наявність істотної протипухлинної активності у препаратів омели. Зафіксовані ефекти включали гальмування росту пухлин, їх часткову або повну регресію, продовження життя онкохворих піддослідних тварин. Експерименти на пухлинах виконувалися на різних пухлинних штаммах (меланома *B16*, рак молочної залози *BT474*, гострий лімфобластний лейкоз *NALV-6*, рак товстої кишки *COLO*, неходжкінські лімфоми *NMR*, *L5178Y-ML25*, рак яєчників *SOT3*, саркоми *RAW-117D*, *L1*). Одноразове внутрішньоочеревинне введення одного з препаратів екстракту омели (*Isorel*)

мишам з перевитою меланомою *B16F10* приводило до зменшення розмірів пухлини на тлі численних вогнищ некрозу з супутніми запальними реакціями навколо пухлинної тканини. Протипухлинна дія препаратів омели може проявлятися як при системному, так і при місцевому веденні, при цьому місцеве введення вважають ефективнішим. В якості доказу наводяться результати експериментів, в яких мишам з трансплантованими в обидва стегна клітинами раку молочної залози вводили Isorel підшкірно в одну кінцівку дистальніше за пухлину. Відмічено значне уповільнення росту пухлини, а у декількох тварин майже повна регресія патологічного процесу кінцівці. У пухлині, що росте на протилежній кінцівці, також реєструвався протипухлинний ефект, але істотно слабкіший.

**Висновки.** Значна кількість хворих на онкологічні захворювання, які отримують хіміотерапію, не досягають повноцінного результату лікування, та не отримують бажаної тривалої ремісії. У той же час традиційне лікування, особливо новітніми сучасними препаратами достатньо недешево. Тому застосування засобів альтернативної терапії на основі субстанцій рослинного походження є перспективним напрямком у реалізації дієвих прийомів при лікуванні онкологічних патологій. Звичайно, при цьому необхідно чітко відокремити препарати альтернативної терапії, для яких є наукові та експериментальні дані щодо терапевтичного впливу на пухлинний процес, а також клінічні відомості про можливість отримання позитивної динаміки у хворих, від «шарлатанських» і «знахарських» способів лікування раку, які недопустимі у медичному співтоваристві.



## SCREENING STUDY ON ANTIOXIDIZING PROPERTIES OF EXTRACTS OF AERIAL PART OF BUPLEURUM AUREUM, HILL-GROWING SALTWORT HERB, FUMARIA SCHLEICHERI AND CYNARA SCOLYMUS IN VITRO

<sup>1</sup>Naboka O.I., <sup>2</sup>Glushchenko A.V., <sup>3</sup>Filimonov I.O.

<sup>1</sup>National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

<sup>2</sup>Kharkiv Medical academy of postgraduate education, Kharkiv, Ukraine

<sup>3</sup>Kharkiv regional department military service of law and order, Kharkiv, Ukraine

*olganaboka2012@gmail.com*

**Introduction.** In this work an oxidative state of blood serum and cytosol of rats liver has been studied in vitro through tetrachlormetane injection, and also influence of addition of herbal extracts of erial part of Bupleurum Aureum, Hill-Growing Saltwort Herb, Fumaria Schleicheri and Cynara scolymus on its rates. The data which have been obtained reveal that on condition of an oxidative stress development the herbal extracts injection in advance improves substantially oxidative state of examined objects. It was recorded, that all explored herbal extracts in vitro show antioxidative properties.

**Materials and Methods.** Antioxidizing properties of extracts in vitro have been studied on samples of spontaneous and ascorbate-induced Lipid peroxidation in rat liver homogenate. Numbers of extracts added to the incubative environment, have been calculated on basis of dose, that were more effective in prior researches (0.1 mg/g of liver). As comparative preparation  $\alpha$ -tocopherol were used in dosage of 50 mg/kg, because it is a vigorous lipophilic antioxidant.

**Results and Discussion.** According to research results in incubation of liver's homogenate in buffered solution at temperature 37°C sizable accumulation of thiobarbituric acid-reactants was shown, that indicates intensive progress of the lipid peroxidation processes. Storage of thiobarbituric acid-reactants was more evidential after ascorbate addition in incubative environment as high-powered inductor of nonenzymatic lipid peroxidation. Thus, velocity of thiobarbituric acid-reactants storage in spontaneous LP during first 20 minutes of incubation equals 0.47 nM/l per 1 minute, in ascorbate-inductive LP – 0.57 nM/l per a minute. The obtained data indicate capacity of experimental herbal extracts to block lipid peroxidation processes already for the first minutes after beginning of incubation. Evidently, it's connects with presence of polyphenoles which are part of composition of experimental herbal extracts. It is known that polyphenoles exactly are capable to couple active oxid metabolites, that are lipid peroxidation inductors at an early stages. Capacity of experimental extracts to inhibited ascorbate-inductive lipid peroxidation may be connected with coupling of Ferrum ions by poliphenoles, needed for induction of lipid peroxidation by ascorbate. On addition of extracts of Bupleurum Aureum and hill-growing Saltwort herb to

incubative environment we have registered less expressed TBV-reactants comparing to trials, to which extracts of *Fumaria Schleicheri* and *Cynara Scolymus* have been added.

**Conclusions.** Herbal extracts of *Bupleurum Aureum*, hill-growing Saltwort herb, *Fumaria Schleicheri* and *Cynara Scolymus* may effectively block both, spontaneous and ascorbate-inductive activation of processes of lipid peroxidation in vitro, that is proved by their antioxidizing activity. There was founded that extracts of *Bupleurum Aureum* and hill-growing Saltwort herb have the most expressed activity.

## ФІТОХІМІЧНЕ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ПОЛІСАХАРИДНОГО КОМПЛЕКСУ БАГНА ЗВИЧАЙНОГО

Упир Т.В., Комісаренко М.А., Маслов О.Ю., Ленчик Л.В., Толмачова К.С.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

*upyr.taras@gmail.com*

**Вступ.** Рослинні лікарські засоби володіють чергою переваг перед їх синтетичними аналогами, серед яких - низька токсичність, поступове досягнення фармакологічного ефекту та комплексна дія. Отже, виділення та дослідження рослинних комплексів біологічно активних речовин є актуальним завданням при пошуку та створенні нових лікарських засобів. Однією з перспективних рослин для дослідження є пагони *Ledum palustre*, які здавна використовуються у народній медицині як спазмолітичний, сечогінний, потогінний, дезінфікуючий, протизапальний, заспокійливий та протикашльовий засіб. Леткі сполуки цієї рослини є добре вивченими, тому актуально було дослідити склад полісахаридного комплексу (ПСК) рослини та фармакологічну дію.

**Мета.** Метою нашої роботи було вивчення хімічного складу полісахаридного комплексу пагонів *Ledum palustre* та визначення його протизапальної дії.

**Матеріали та методи.** Для виділення ПСК отримували водний екстракт пагонів багна звичайного до якого додавали троекратну кількість 96% етанолу. Осад, що утворювався центрифугували, промивали 96% етанолом та висушували. Аналіз якісного складу моноцукрів проводили методом паперової хроматографії в системі розчинників н-бутанол - оцтова кислота - вода (4: 1: 2) після кислотного гідролізу з достовірними зразками моноцукрів. Визначення кількісного вмісту моноцукрів після гідролізу проводили спектрофотометричним методом з додаванням пікринової кислоти при довжині хвилі 463 нм в перерахунку на D-глюкозу. Протизапальну активність вивчали на моделі карагенінового набряку лапи щурів. ПСК вводили внутрішньошлунково у дозах 50 та 100 мг/кг. В якості препарату порівняння використовували Диклофінак.

**Результати та обговорення.** Вихід ПСК з пагонів багна звичайного становив  $2,60 \pm 0,07\%$ . Методом ТШХ в полісахаридному комплексі ідентифіковано D-глюкозу, D-галактозу, L-рамнозу та L-арабінозу. Вміст моноцукрів після гідролізу в ПСК в перерахунку на D-галактозу становив  $67,18 \pm 2,32\%$ . Дослідження протизапальної дії ПСК показало максимальний антиексудативний ефект  $84,18 \pm 2,32\%$  у порівнянні з контролем у дозі 50 мг/кг.

**Висновки.** Фітохімічне та фармакологічне дослідження ПСК з пагонів *Ledum palustre* вказують на перспективність цього комплексу та підтверджують можливість створення нових препаратів з протизапальною активністю на його основі.

## ВИВЧЕННЯ АНТИЕКСУДАТИВНОЇ АКТИВНОСТІ ОЛІЇ НАСІННЯ ВИНОГРАДУ НА МОДЕЛІ ГОСТРОГО КАРАГЕНІНОВОГО НАБРЯКУ КІНЦІВОК У ЩУРІВ

Сенюк І.В., Ткаченко О.В.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна  
*citochrom@gmail.com*

**Вступ.** Початковим етапом запального процесу є медіаторна реакція, яка пов'язана з вивільненням неспецифічних прозапальних медіаторів, дія яких спрямована на зміни мікроциркуляторного русла, міграцію лейкоцитів та їх хемотаксис у вогнище запалення. Залежно від джерела, медіатори запалення розділяють на місцеві (біогенні аміни, простагландини, лейкотрієни) та медіатори, що надходять з крові (кініни, фактори згортання крові та фібринолізу, компоненти системи комплементу). Протягом наступних хвилин головну роль відіграють ліпідні медіатори, які утворюються з фосфоліпідів пошкоджених клітин. Спектр ліпідних медіаторів залежить від шляху ферментативного перетворення арахідонової кислоти, яка вивільняється з мембранних фосфоліпідів під дією фосфоліпази А2. На циклооксигеназному шляху утворюються простагландини, простацикліни та тромбоксани.

Простагландини діють як синергісти інших медіаторів запалення (гістаміну та кінінів), підвищують проникність судинної стінки, призводять у стан гіперчутливості сенсорні пептидергічні нервові волокна, що викликає біль, та за посередництвом сенсорних нейропептидів індукують запальну реакцію.

**Метою дослідження** було вивчення антиексудативної активності олії насіння винограду в умовах гострого асептичного запалення кінцівки у щурів, викликаного карагенином, у механізмах розвитку якого провідну роль відіграють простагландини та калекреїн-кінінова система.

**Матеріали та методи.** Для оцінки протизапальної дії була обрана модель ексудативного запалення кінцівок у щурів. Вибір модельної патології був

обумовлений тим, що до складу олії насіння винограду входять ненасичені жирні кислоти та комплекс антиоксидантів (головним чином токоферолі). В якості препарату порівняння була обрана обліпихова олія лікарський засіб, що також використовується для лікування запалення шкіри.

Досліди було проведено на 18 білих нелінійних статевозрілих щурах-самцях масою 160-180 г. Гострий карагеніновий набряк викликали у щурів шляхом субплантарного введення під апоневроз задньої кінцівки 0,1 мл 1 % розчину карагеніну. Піддослідні тварини були розділені на три експериментальні групи. Тварин першої (контрольної) групи не лікували. Тваринам другої групи після введення флогогену наносили олію насіння винограду, а третьої – препарат порівняння обліпихову олію. Досліджувану субстанцію та препарат порівняння застосовували у дозі 0,01 мл/см<sup>2</sup>.

Висновок про виразність запальної реакції в дослідах на щурах робили за збільшенням об'єму ураженої кінцівки, який визначали в умовних одиницях за допомогою механічного онкометра за Захар'євським А. С. на третій годині експерименту (момент максимального розвитку запальної реакції).

Протизапальну активність визначали за ступенем зменшення набряку у піддослідних тварин (%) за формулою:

$$A = \frac{V_k - V_d}{V_k} \times 100 \%, \text{ де}$$

$V_k$  – середня різниця в об'ємі набряклої і ненабряклої кінцівки у контролі;

$V_d$  – середня різниця в об'ємі набряклої і ненабряклої кінцівки у дослідній групі.

**Результати та обговорення.** Встановлено, що в умовах гострого асептичного запалення, спричиненого карагеніном, олія насіння винограду виявляє помірний антиексудативний ефект. Об'єм ураженої кінцівки при місцевому застосуванні досліджуваної олії зменшувався на 25,6 % порівняно з контролем (табл.1).

Таблиця 1

Вплив олії насіння винограду на ексудативну фазу запалення в умовах гострого карагенінового набряку кінцівки у білих щурів (n = 6)

Умови досліджу	$\Delta V$ , ум. од.	ПА, %
Контрольна патологія	33,16±2,48	–
Олія насіння винограду	24,67±3,39*	25,6
Обліпихова олія	23,00±3,69*	30,7

Примітки:

$\Delta V$  – різниця в об'ємі кінцівки до початку досліджу та після введення флогогену;

ПА – протизапальна активність;

\* – розбіжність достовірна відносно контрольної патології,  $p \leq 0,05$ ;

n – кількість тварин у групі.



Препарат порівняння (обліпихова олія) виявляв антиексудативну активність на рівні 30,7 %. Протизапальні активності досліджуваної олії та препарату порівняння достовірно не відрізняються один від одного.

**Висновки.** Отримані експериментальні дані дозволяють зробити висновок щодо наявності помірного пригнічуючого впливу досліджуваної олії на утворення простагландинів. Обліпихова олія, яка використовувалась в якості препарату порівняння, зменшувала об'єм ураженої кінцівки та не виявляла суттєвої переваги над олією насіння винограду.

## ДОСЛІДЖЕННЯ ОРГАНІЧНИХ КИСЛОТ СУХОГО ЕКСТРАКТУ ПАГОНІВ *LEDUM PALUSTRE*

Упир Т.В., Маслов О.Ю., Комісаренко М.А., Колісник С.В.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

*upyr.taras@gmail.com*

**Вступ.** Щорічно інфекційні хвороби забирають сотні тисяч життів, крім того лікування бактеріальних інфекцій щороку ускладнюється через стійкість патогенів до антибіотиків. На сьогодні стійкість до антибіотиків є однією з найсерйозніших загроз для життя та здоров'я людини. За даними ВООЗ, протягом наступних 35 років близько 300 мільйонів людей передчасно помре через стійкість до антибіотиків. Перспективним джерелом розробки нових антимікробних лікарських засобів є рослинна сировина оскільки в ній можуть міститися різні групи БАР, які мають різні механізми впливу на мікроорганізми. Пагони багна звичайного здавна застосовувалися як антимікробний лікарський засіб за рахунок вмісту ефірної олії, але, за літературними даними, органічні кислоти також можуть виявляти антимікробну дію. Тому доцільно одержати та дослідити якісний склад та кількісний вміст органічних кислот сухого спиртового екстракту пагонів багна звичайного.

**Мета.** Метою нашого дослідження стало одержання сухого екстракту з пагонів багна звичайного та визначення складу та вмісту органічних кислот в ньому.

**Матеріали та методи.** Об'єктом нашого дослідження був сухий екстракт з пагонів багна звичайного отриманий спиртом етиловим 50% шляхом чотирикратної екстракції новою порцією екстрагенту та упарений до сухого залишку у вакуум-циркуляційному апараті. Визначення якісного складу та кількісного вмісту органічних кислот проводили методом хромато-мас-спектрометрії на газовому хроматографі «Agilent Technology» (модель 6890) із мас-спектрометричним детектором 5973 (ГХ-МС). Як метилювальний агент використовували 14%  $\text{BCl}_3$  у метанолі.

**Результати та обговорення.** Вихід сухого екстракту з пагонів багна звичайного склав 13,7%. Результат хромато-мас-спектрометрії органічних кислот сухого екстракту наведений на рисунку.

Загальний вміст органічних кислот у сухому екстракті склав 296,16 г/кг. Було виявлено 26 органічних кислот: 2 монокарбонові кислоти, 7 дикарбонових кислот, 1 трикарбонові кислоти, 9 ароматичних кислот і 7 жирних кислот. Домінуючими кислотами були левулінова кислота – 9,62%, яблучна – 4,48%, лимонна кислота – 8,46% та 4-оксибензойна кислота – 2,03%.

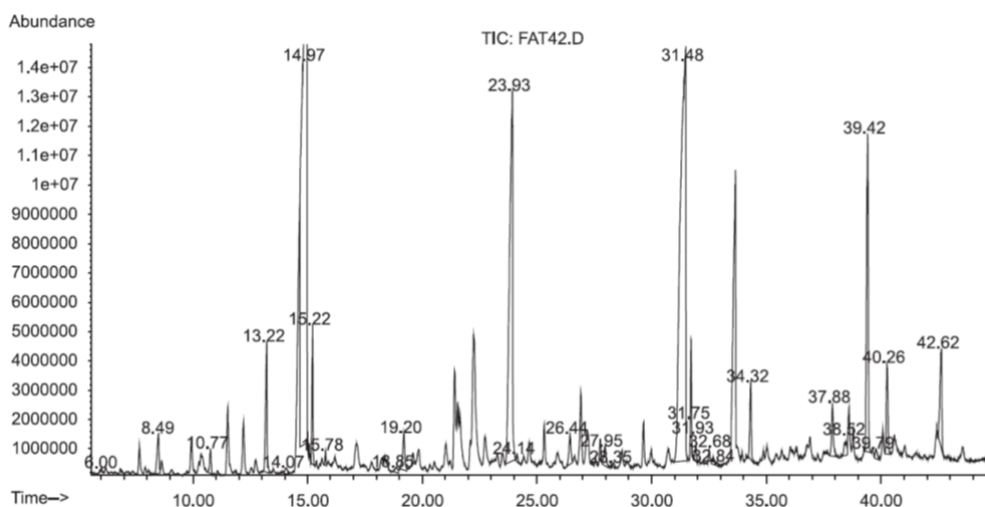


Рис. Хроматограма дослідження органічних кислот сухого екстракту пагонів багна звичайного

**Висновки.** Результати визначення якісного складу та кількісного вмісту органічних кислот у сухому екстракті з пагонів *Ledum palustre* показують перспективи подальших досліджень та можливість розробки нових препаратів з можливою антимікробною дією і будуть використані при стандартизації екстракту.



## СТАН БІЛКОВОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ НА ПОШИРЕНИЙ ПСОРИАЗ

Галузінська Л.В., Брюханова Т.О.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

*tatiana.briukhanova@gmail.com*

**Вступ.** На теперішній час однією із нагальних проблем системи охорони здоров'я є дослідження механізмів розвитку та пошук шляхів ефективної корекції псоріазу, а отже – дослідження біохімічних показників, які могли б стати прогностичними критеріями або маркерами ефективності фармакотерапії, є актуальним питанням сучасної науки. Останнім часом все більше уваги при дослідженні псоріазу приділяється порушенням метаболічних процесів. У науковій літературі наявні дані щодо порушення гліцинокон'югованої функції печінки за псоріазу у пацієнтів з торпідним і рецидивуючим перебігом захворювання, а також щодо інтенсифікації пентозофосфатного циклу і гліколізу у цієї категорії хворих. У той же час комплексна оцінка стану білкового обміну при псоріазі практично не досліджувалась.

**Мета дослідження.** Оцінка стану білкового обміну у хворих на поширений псоріаз.

**Матеріали та методи.** Стан білкового обміну вивчався за допомогою визначення в сироватці крові вмісту загального білка, альбуміну, сечовини, амінокислот – цистеїна, аспартата, треоніну, серину, проліну, гліцину, аланіну, валіну, цистіну, метионіну, тирозину, фенілаланіну, лейцину, ізoleyцину, лізину, гістидіну, орнітину, глутамату; деяких метаболітів обміну цистеїнової амінокислоти – таурину; аргініну – орнітинової кислоти; триптофану – таких метаболітів, як серотонін, 5-оксиіндолацетат, мелатонін, індикан. Для визначення амінокислот використовувався метод іонообмінної хроматографії на іонітах. Загальний білок, альбумін, креатинін, сечовина визначались за допомогою набору реактивів фірми «Cone Lab» Фінляндія і «Roche» - Швейцарія на біохімічному автоматичному полі аналізаторі «Cobas mira» фірми «Гоффман-Ля-Рош» - Австрія- Швейцарія.

**Результати та обговорення.** Як свідчать результати досліджень, у хворих на псоріаз у прогресивну та стаціонарну стадії відмічаються суттєві порушення азотистого обміну, що підтверджується підвищенням у сироватці крові вмісту загального білка за рахунок зростання глобулінів (вміст альбумінів вірогідно не змінювався). Рівень індикану в сироватці крові хворих на розповсюджений псоріаз становив  $4,15 \pm 0,42$  мкм/л, що значно перевищує показники контрольної групи -  $2,23 \pm 0,10$  мкм/л. Такі дані свідчать про порушення структурно-метаболічних процесів, пов'язаних з травленням, можливо на фоні зміни культуральних і морфологічних властивостей мікробіоценозу кишечника за рахунок активації

детоксикаційної функції гепатоцитів печінки, що супроводжувалось зростанням індикану у сироватці крові. Підвищення вмісту індикану у хворих на прогресивну стадію псоріазу порівняно з показниками умовно-здорових осіб вказує про порушення структурно-метаболических процесів, пов'язаних з діяльністю шлунково-кишкового тракту на фоні можливих змін мікробіоценозу.

Дослідження вмісту амінокислот у плазмі крові хворих на прогресивну стадію псоріазу виявило значний його дисбаланс. Найбільш виражені зміни було зареєстровано для амінокислот, що беруть участь в циклі синтезу сечовини (зниження аргініну, орнітину) та у транспортуванні аміаку (зниження глутаміну, аспарагіну). Такі порушення можуть призвести до інгібування синтезу сечовини та накопичення аміаку. Крім того, виявлена динаміка змін вмісту сечовини, орнітину, аргініну, глутаміну, аспарагіну та аміаку свідчать про недостатність функціональної активності систем детоксикації токсичних продуктів азотистого обміну. Враховуючи, що синтез сечовини є головною ланкою з утилізації аміаку, що відбувається в мітохондріях гепатоцитах, можна судити про значні структурно-метаболическі порушення енергетичного обміну та процесів знешкодження ендogenous токсичних метаболітів. Дослідження рівнів вмісту деяких глікогенних та кетогенних амінокислот в плазмі крові свідчить про підвищення лейцину, ізолейцину, тирозину, фенілаланіну, лізину, гістидіну, валіну при зменшенні вмісту проліну. Підвищення кетогенних амінокислот може бути поєднано з активацією синтезу кетонових тіл, тоді як глікогенних із синтезом глюкози, що свідчить про наявність енергетичних порушень у хворих на псоріаз. Зменшення в пулі амінокислот проліну може бути пов'язано з активацією вільно радикальних процесів у сполучній тканині при підвищенні кератинізації та проліферації епідермісу. Динаміка змін вмісту кетогенних і глікогенних амінокислот вказує на підвищення як катаболічних процесів, так і тих, що пов'язані з анаболічними процесами. Аналіз дослідження сірковмісних амінокислот виявив підвищення в плазмі крові цистеїну, метіоніну, цистатіаміну у хворих на розповсюджений псоріаз, що може бути пов'язано з активацією в організмі оксидантно-антиоксидантних процесів, структурно-метаболических порушень біологічних мембран, білків. У плазмі крові хворих на розповсюджений псоріаз виявлено збільшення рівня нейромедіаторних амінокислот аспартату, глутамату і зменшення рівня гліцину, таурину та гама-аміномасляної кислоти (ГАМК). Дисбаланс ГАМК та глутамату, що був виявлений, свідчить про переважання збуджувальних процесів і їх перевагу над гальмівними.

**Висновки.** Вивчення показників білкового обміну є важливим маркером оцінки стану хворих на поширений псоріаз.

## ЕФЕКТИ МОДУЛЯТОРІВ ОБМІНУ СФІНГОЛІПІДІВ НА ВМІСТ КАРДІОЛІПІНУ У ТКАНИНАХ СТАРИХ ЩУРІВ

Стороженко Г.В.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна  
*galyna.storozhenko@gmail.com*

**Вступ.** Сучасні уявлення про роль біологічно активних ліпідів у клітинах, підкреслюють критичну роль сфінголіпідів та їх метаболітів в основних біохімічних реакціях і сигнальних шляхах. Крім того, порушення метаболізму сфінголіпідів, як правило, призводить до розвитку патологічних станів і захворювань людини, у зв'язку з чим, вивчення метаболізму цього класу сполук становить значний інтерес у широкого кола дослідників. Встановлено, що підвищення концентрації керамідів у плазматичній мембрані призводить до кластеризації рецепторів в багаті керамідом ділянки і змінює співвідношення про- і антиапоптичних білків сімейства BCL-2 на зовнішній мембрані мітохондрій, тим самим індукує порушення роботи мітохондрій. У той же час, дисфункція мітохондрій пов'язана зі зниженням вмісту важливого мітохондріального ліпиду - кардіоліпіну. Раніше у наших роботах було встановлено, що рівень кардіоліпіну знижується у серці, печінці та корі головного мозку щурів при старінні. З іншого боку підвищення рівня кераміду при старінні та його здатність впливати на різні мітохондріальні процеси дозволяє припустити, що метаболізм цих важливих сигнальних ліпідів може бути пов'язаний.

**Мета дослідження.** У даній роботі вивчали ефекти модуляторів обміну сфінголіпідів на вміст кардіоліпіну у тканинах старих щурів.

**Матеріали та методи.** Роботу проведено на 24-місячних щурах-самцях лінії Вістар, що були розділені на наступні групи: 1 - щури, що отримували ін'єкцію золедроновіої кислоти по 0,15 мг/кг ваги щурів протягом 10 днів, через день, 2 - щури, що отримували внутрішньом'язово меліпрамін, 14 днів, 10 мг/кг маси тіла, 3 - контрольні щури, які отримували ін'єкцію 0,9% NaCl у ці ж терміни, 4 - інтактні 24-місячні щури. Екстракцію фосфоліпідів проводили за методом Bligh, Dyer. Фракціонування індивідуальних представників ліпідів проводили методом одномірної висхідної хроматографії. Кількісний вміст кардіоліпіну у хроматографічних фракціях визначали за неорганічним фосфором методом Bartlett.

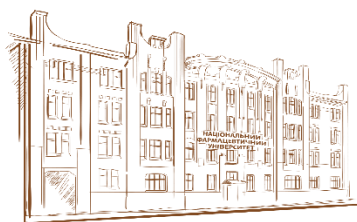
**Результати та обговорення.** У цій роботі встановлено, що у процесі фізіологічного старіння відбувається накопичення ендogenousного кераміду у різних морфофункціональних типах тканин старих щурів. Так, збільшення вмісту сфінгомієліну і зниження співвідношення керамід/сфінгомієлін спостерігались у гіпокампі (на 38,5%), корі мозку (на 28,8%), серці (на 19,4%) і

печінці (на 12,5%) старих щурів при 14 денному введенні їм меліпраміну (препарату, діючою речовиною якого, є іміпрамін). Низкою робіт продемонстровано зростання активності кислої сфінгомелінази в тканинах старіючого організму, що призводить до зміщення балансу керамід/сфінгомелінів у бік накопичення кераміду щодо молодих інтактних тварин. У той же час, показано, що пригнічення сфінгомеліназної активності можна розглядати як окремий аспект терапевтичного впливу таких інгібіторів сфінгомеліназ як іміпрамін та золедронова кислота.

Важливість пулу кислих сфінгомеліназ у вікових змінах сфінголіпідів, можна підтвердити дією специфічного інгібітору кислої сфінгомелінази - золедронової кислоти. Курс ін'єкцій золедронової кислоти старим щурам викликає зниження вмісту кераміду і накопичення сфінгомеліну в досліджених тканинах у порівнянні з контрольними щурами. Так найбільші ефекти золедронової кислоти спостерігались у серці старих тварин: вміст сфінгомеліну підвищувався на 47% у той час як рівень кераміду знижався майже у 2 рази, у порівнянні з контрольними тваринами.

У цієї роботі встановлено, що знижений рівень кардіоліпіну у серці і печінці 24-місячних щурів, збільшувався в цих тканинах при дії іміпраміну та золедронової кислоти. У серці, обидва препарати приводили до збільшення рівню кардіоліпіну на 28,88% (у щурів, що отримували іміпрамін) і на 32,94% (при дії золедронової кислоти) у порівнянні з контрольною групою старих щурів.

**Висновки.** Таким чином, в даній роботі встановлено чітку залежність вмісту кардіоліпіну від метаболізму сфінголіпідів. Підвищення вмісту кераміду при природному старінні щурів у тканинах молодих тварин супроводжувалося зниженням вмісту кардіоліпіну. Введення старим тваринам препаратів, що знижують рівень кераміду - меліпраміну і золедронової кислоти призводило до істотного збільшення рівня кардіоліпіну у тканинах старих щурів. Можливість корекції вмісту кардіоліпіну впливаючи на різні шляхи метаболізму сфінголіпідів відкриває широкі перспективи для розробки нових лікарських препаратів і пошуку нових підходів у лікуванні вік-асоційованих захворювань.



## АНТИОКСИДАНТНА АКТИВНІСТЬ БЕНОФІЛІНУ НА ТЛІ ГОСТРОГО ПОШКОДЖЕННЯ НИРОК У ЩУРІВ ГЛІЦЕРОЛОМ

Матвійчук О.П., Карабут Л.В., Матвійчук А.В.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

*matviychuklena@ukr.net*

**Вступ.** Поширеність і невпинне зростання частоти захворювань нирок є важливою медико-соціальною проблемою в Україні та в усьому світі. У результаті прогресування гострої ниркової недостатності порушується екскреція продуктів білкового обміну, водно-електролітний баланс, осмотична рівновага, збільшується активність вільнорадикальних процесів тощо. За літературними даними відомо, що введення антиоксидантів має позитивний вплив на розвиток ниркової патології [Ivanov D.D., 2008; Law J.K.Y., Yeung C.K., Frisch J, et al., 2012]. Це дає підстави вважати, що дослідження в напрямку пошуку речовин з антиоксидантною активністю для корекції ренальних порушень є актуальним. Похідні ксантину, інгібуючи фермент фосфодіестеразу, збільшуючи вміст внутрішньоклітинного цАМФ, взаємодіючи з аденозиновими рецепторами мембран клітин, беруть участь у регуляції багатьох процесів і виявляють різноманітну фармакологічну дію. Враховуючи це було проведено дослідження антиоксидантної активності нового похідного теофіліну, синтезованого у Запорізькому державному медичному університеті МОЗ України з умовною назвою бенофілін.

**Мета дослідження.** Вивчити вплив бенофіліну на процеси вільнорадикального окислення при гострому пошкодженні нирок у щурів міоглобіном.

**Матеріали та методи.** Експерименти виконано на 28 білих нелінійних щурах масою 170-200 г різної статі (4 групи по 7 тварин), вироцених у розпліднику віварію Центральної науково-дослідної лабораторії НФаУ. Тварини утримувалися в стандартних умовах віварію. Евтаназію проводили шляхом цервікальної дислокації під ефірним наркозом. При проведенні фармакологічних досліджень бенофілін та препарат порівняння канефрон застосовувались внутрішньошлунково у формі водних розчинів. Тварини групи модельної патології отримували еквівалентну кількість води. Міоглобінуричне гостре пошкодження нирок моделювали одноразовим введенням щурам 50% водного розчину гліцеролу (1 мл на 100 г маси тіла) у м'язи задніх кінцівок [Штриголь С. Ю. та співавт., 2009]. Бенофілін дозою 35 мг/кг та канефрон дозою 20 мг/кг вводили в/ш у профілактично-лікувальному режимі 8 діб поспіль (3 доби до моделювання патології та 5 – після). Стан процесів перекисного окиснення ліпідів оцінювали за вмістом продуктів, що реагують з тіобарбітуровою кислотою

(ТБК-реактивів) у сироватці крові та гомогенаті нирок [Стальная И. Д., Гаришвили Т. Г., 1977]. Стан антиоксидантної системи – за рівнем відновленого глутатіону [Bentler E. D. et al., 1963] та активністю каталази [Королюк М. А., 1988] у гомогенаті нирок дослідних щурів. Результати обчислювали з використанням комп'ютерної обробки даних за програмою «Microsoft Excel 2003» та методів варіаційної статистики,  $p \leq 0,05$  приймали в якості критерію вірогідності [Лапач С. Н. та співавт., 2001; Мостицкий С. Э., 2009].

**Результати та обговорення.** Дослідження впливу бензофіліну на стан процесів ПОЛ та АОЗ продемонструвало, що в гомогенатах нирок щурів з групи контрольної патології відбувалася активація процесів ліпопероксидації та порушення функціонування антиоксидантної системи. Про це свідчить підвищення вмісту ТБК-реактивів майже на 30%, та зменшення активності каталази і вмісту відновленого глутатіону у гомогенаті нирок на 3% та на 15% відповідно у порівнянні з інтактним контролем ( $p \leq 0,05$ ). Імовірно, наведена динаміка змін зазначених показників свідчить про компенсаторне підвищення інтенсивності процесів перекисного окиснення ліпідів та відповідно антиоксидантного захисту з метою знешкодження продуктів, що утворилися внаслідок токсичного пошкодження нирок, на органному рівні, а на системному – зниження їх інтенсивності з метою зменшення енерговитрат загальнометаболических процесів за умови патологічного стану. Нами встановлено, що на тлі гліцеролової інтоксикації відбувається значне пошкодження нефроцитів, про що свідчило статистично значуще зниження активності  $\gamma$ -глутамілтранспептидази. Під впливом бензофіліну зареєстровано зменшення вмісту ТБК-реактивів на 26,8% ( $p \leq 0,05$ ) та підвищення рівня відновленого глутатіону на 26,0% ( $p \leq 0,05$ ) відповідно, порівняно з патологією. Підтвердженням позитивного впливу бензофіліну на вміст ензимів антиоксидантної системи та рівень кінцевих продуктів перекисного окиснення ліпідів, є збереження активності  $\gamma$ -глутамілтранспептидази у крові на рівні 0,21 мккат/л ( $p \leq 0,05$ ), що відповідає інтактному контролю і свідчить про збереження функціонального стану мембран нефроцитів.

**Висновки.** На моделі міоглобінового гострого пошкодження нирок у щурів встановлено здатність бензофіліну пригнічувати процеси вільнорадикального окиснення: зменшувати вміст ТБК-реактивів на 13,0% та підвищувати антиоксидантний захист, про що свідчить збільшення вмісту відновленого глутатіону у нирках на 14,0%, та активності  $\gamma$ -глутамілтранспептидази у крові на 33,0% ( $p \leq 0,05$ ). Отримані результати досліджень підтверджують перспективність подальшого вивчення антиоксидантної активності нових похідних теофіліну.



## STUDY OF ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF PECTIN SUBSTANCES ISOLATED FROM THE ANISE (*PIMPINELLA ANISUM L.*) HERBS

Umarov U.A., Kolisnyk S.V., Kolisnyk O.V.

National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

*ulugbekumarov08@gmail.com*

**Introduction.** Anise (*Pimpinella anisum L.*) is a plant of the Umbrella family (*Apiaceae*), which grows in Turkey, Egypt, Tunisia, Italy and other countries of the world. Fruits are used as medicinal raw materials. They have a lactogenic, carminative effect. The structural components of the plant cell wall are pectin substances. Pectin substances are polysaccharides and have antioxidant, hepatoprotective effects. On the study of the pharmacological activity of polysaccharides of anise fruits, research has already been carried out, but polysaccharides of anise herbs, in particular pectin substances, have not been studied.

**Aim.** Study of the antimicrobial activity of pectin substances isolated from the anise herbs.

**Materials and Methods.** The material of the research was pectin substances isolated from the anise herbs. The antimicrobial activity of pectin substances isolated from the anise herbs was determined by diffusion into agar on a solid nutrient medium by comparing the sizes of the zones of inhibition of the growth of test microbes formed when testing solutions of certain concentrations of the standard sample and the test drug.

For the analysis, sterile Petri dishes of the same diameter with a flat bottom were used.

In cups set on a horizontal table were poured 20 ml of a nutrient medium of a certain composition, infected with an 18-20 hour culture of test strains (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*, *Bacillus subtilis*). For the research, we used the appropriate nutrient media.

Inoculum preparation: pure daily cultures of microorganisms grown on solid nutrient media were used to prepare the inoculum. Several colonies of the same type were selected, clearly isolated.

A small amount of material was transferred with a loop from the tops of the colonies into a test tube with sterile 0,9% NaCl solution, bringing the density of the inoculum to exactly 0,5 according to McFarland's standard. The inoculum was used within 15 minutes after preparation.

Analysis: for testing, 1% and 10% sample solutions were prepared from pectin substances isolated from anise herbs. Wells were made on the solidified agar surface in the center with a glass cylinder. The wells were filled with 1% and 10% solutions at the indicated concentrations in six Petri dishes.

**Incubation:** The dishes were placed in a thermostat at a temperature of  $(36\pm 1)$  °C for 18-24 hours. After incubation in a thermostat, the zones of inhibition of the growth of microorganisms formed by solutions of the compared preparations were measured with a microbiological ruler with an accuracy of 1 mm. The size of the zones was used to assess the microbiological activity of the compared preparations.

**Results and Discussion.** After incubation in a thermostat, the zones of inhibition of the growth of microorganisms formed by 1% and 10% solutions of the sample from pectin substances with a microbiological ruler were measured with an accuracy of 1 mm. According to the size of the zones, the microbiological activity of the studied preparations was assessed (Table 1).

Table 1

Areas of inhibition of the growth of microorganisms under the influence of pectin substances isolated from the anise herbs

Sample	Zones of inhibition of the growth of microorganisms, mm				
	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Candida albicans</i>
1% solution of pectin substances	10,6± 0,5	11,3± 0,5	9,5 ± 0,5	13,3 ± 0,5	9,5 ± 0,5
10% solution of pectin substances	11,3± 0,8	13,5± 0,5	11,5 ± 0,5	17,6 ± 0,5	11,8 ± 0,4

**Conclusions.** Thus, the obtained data show that the pectin substances isolated from the anise herbs have the greatest antimicrobial activity in relation to *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*.



## ANTI-ULCER ACTIVITY OF BLUEBERRY EXTRACT IN RATS

Fylymonenko V.P., Galuzinska L.V.

National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

*vpfylymonenko@gmail.com*

**Introduction.** The main side effect of nonsteroidal anti-inflammatory drug indomethacin is the development of gastric ulcer. It is known that the biologically active substances of blueberries have a number of positive effects in various pathologies, including enhancing the regenerative processes in diseases of the stomach.

**Aim.** The aim of this study was to investigate the antiulcer activity of blueberry leaf extract in indomethacin gastric ulcer in rats.

**Materials and Methods.** The study was performed on white rats weighing 180-200 g. Gastric ulcer was simulated by a single intraperitoneal injection of indomethacin at a dose of 20 mg/kg. The animals were then administered the test extract at a dose of 50 mg/kg and the comparison drug quercetin at a dose of 5 mg/kg for three days. A macroscopic examination of the stomach was performed and the number of ulcers was counted. In the gastric homogenate TBA-rectants (TBAR) and reduced glutathione (GSH) content were determined.

**Results and Discussion.** On the third day of the experiment of indomethacin gastric ulcer in animals there were ulcers and severe hyperemia of the gastric mucosa (GM). The level of TBAR in gastric homogenate was significantly higher than in intact animals by 2.3 times, and the concentration of GSH was significantly reduced by 2.1 times. This indicated an obvious activation of free radical mechanisms of ulcerogenesis, which was accompanied by inhibition of the non-enzymatic link of antioxidant protection in control pathology rats.

Treatment with blueberry leaf extract significantly reduced ulceration by more than 2 times, edema and hyperemia of GM were almost not observed. The antiulcer activity of the extract was 52.6%. Changes in TBAR and GSH levels were aimed at normalization: the level of TBAR in gastric homogenate was 1.5 times lower, and GSH content was 2 times higher compared to control pathology. The established protective effects of blueberry extract are associated with a high content in blueberry leaves of a number of phenolic compounds (anthocyanins, proanthocyanidins, tannins of polycatechin nature, quercetin, arbutin, chlorogenic acid, etc.), for which antioxidant, anti-inflammatory, regenerative and other protective activities are shown.

The antiulcer activity of the quercetin reached 43.7%. Inhibition of free radical processes under the influence of quercetin was reflected in a significant decrease in the values of control pathology by a decrease in TBAR in gastric homogenate by 1.3. From the antioxidant defense system, quercetin showed a 1.9-fold increase in GSH in gastric tissue.

**Conclusions.** Thus, under experimental indomethacin gastric ulcer in white rats, extract from blueberry leaves had an anti-ulcer effect which is similar in expressiveness to the effect of quercetin.

## ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ ІНГІБІТОРІВ JNK У КОРЕКЦІЇ ТОКСИЧНИХ УРАЖЕНЬ ПЕЧІНКИ

**Красільнікова О.А.**

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна  
*krasilnikovaoksana16@gmail.com*

**Вступ.** Ураження печінки, які індуковані лікарськими речовинами (DILI) в останні часи об'єднують у певну групу захворювань. Ці ураження повинні виникати внаслідок вживання фармацевтичних препаратів, харчових добавок або інших ксенобіотиків, що призводять до порушення окремих функції печінки та можуть бути діагностовані за допомогою печінкових тестів. До розвитку DILI можуть призводити мітохондріальні дисфункції, формування ушкоджуючих комплексів з білками та шляхом ініціювання системної гіперчутливості. Ключовим етапом, що передує ушкодженню клітин є розвиток оксидативного стресу та активація сигнальних протеїназ зокрема сімейства MAP кіназ. Розвиток оксидативного стресу, яке супроводжується утворенням активних форм кисню (АФК), призводить до активації JNK, яка транслокується до мітохондрії, зв'язується з білком Sab, що призводить до ушкодження мітохондрій та ушкодження та загибелі клітин. Таким чином, активація JNK є перспективною терапевтичною ланкою у фармацевтичній корекції DILI.

В цьому дослідженні токсичне ураження клітин печінки моделювали шляхом інкубації ізольованих гепатоцитів у присутності ацетамінофену. Оцінювали ураження клітин за окраскою трипановим синім, визначали інтенсивність процесів перекисного окиснення за утворенням первинних та кінцевих продуктів ПОЛ. Функціональний стан клітин оцінювали за внутрішньоклітинним рівнем ТАГ та позаклітинним утворенням ЛПДНГ.

**Мета дослідження.** Метою цього дослідження було вивчення можливості використання інгібітору JNK SP600125 у корекції DILI на моделі токсичного ураження клітин печінки, індукованого ацетамінофеном у щурів.

**Матеріали та методи.** Дослідження проводили на самках щурів масою  $190 \pm 15$  г, які утримувались у стандартних умовах у віварію НФаУ. Гепатоцити виділяли з інтактних щурів методом Сеглена та інкубували у середовищі Eagle протягом 3 годин при  $37^{\circ}\text{C}$  у присутності 10 мкмоль активатора JNK ацетамінофену (АРАР). У деяких випадках за 10 хвилин до додавання АРАР гепатоцити інкубували з інгібітором JNK SP600125 (10 мкмоль). Життєздатність клітин оцінювали за фарбуванням 0,8% трипановим синім. Життєздатними

вважалися клітини, де відсоток живих складав 95% та вище. Інтенсивність перекисного окислення ліпідів оцінювали за рівнем утворення ТБК-реактивних продуктів та диенових кон'югатів (ДК). Ліпіди екстрагували методами Блайя та Дайера та розділяли тонкошаровою хроматографією у розчинниках гептан: діетиловий ефір: оцтова кислота (40:10:1, (v/v)). Триацилгліцерини (ТАГ) ідентифікували на платівці порівнянням зі стандартами, загальну кількість визначали за методом Марча та Венстайна. Рівень ЛПДНГ визначали за допомогою турбідиметричного методу. Отримані дані оброблялися статистично.

**Результати та обговорення.** Інкубація клітин у присутності АРАР суттєво, на 27% знижувала життєздатність клітин. Попередня інкубація з SP600125 повністю відміняла негативний ефект АРАР на клітини. Було показано, що додавання інгібітора JNK SP600125 до середовища для інкубації гепатоцитів не змінює вміст ТБК-реактивних продуктів та ДК. Отримані результати свідчать про те, що ця сполука не володіє антиоксидантною активністю. Інкубація гепатоцитів з АРАР призводила підвищення рівень ДК у 1,7 рази та рівень ТБК-реактивних продуктів у 2,1 рази. Попередня інкубація клітин з SP600125 зменшила накопичення ТБК-реактивних продуктів та ДК. АРАР частково метаболізується цитохромом P450 у високореактивний проміжний метаболіт N-ацетил-п-бензохінонімін, який стимулює вироблення  $H_2O_2$  та фосфорилування JNK (pJNK) та активацію. pJNK переміщується в мітохондрії і викликає його дисфункцію та вивільнення АФК. Ці АФК продовжують фосфорилувати та активувати JNK. Це призводить до утворення патологічної петлі. Попередня інкубація клітин з SP600125 зменшила накопичення ТБК-реактивних продуктів та ДК. Активація JNK є ключовим етапом ушкодження печінки, спричиненої АРАР. Ми виявили, що додавання АРАР в ізолювані гепатоцитні середовища первинної культури супроводжується накопиченням ТАГ у клітинах та зниженням рівня ЛПДНГ у культуральному середовищі. Отримані дані можуть вказувати на те, що основною причиною накопичення ТАГ є дисбаланс між накопиченням ліпідів та їх екскрецією з клітин через утворення ліпопротеїнів. Попередня інкубація клітин з інгібітором JNK SP600125 запобігає накопиченню АРАР індукваного ТАГ та збільшує вивільнення ЛПДНГ у культуральне середовище.

**Висновки.** Отримані дані свідчать, що тривала інкубація ізолюваних гепатоцитів з АРАР індукує істотні ушкодження клітин, так, зокрема, спостерігається активація ПОЛ, що супроводжується накопиченням ТАГ та порушенням їх екскреції з клітин у вигляді ЛПДНГ. Ключовим етапом цього процесу є активація JNK. Використання SP600125 призводило до гальмування процесів ПОЛ, нівелювало накопичення ТАГ. Таким чином, отримані дані свідчать про перспективність використання інгібіторів JNK у попередженні та розвитку токсичних уражень печінки.

## ANALYSIS OF MODERN MECHANISMS AND FACTORS OF INTERCELLULAR COMMUNICATIONS IN BACTERIA

**Silaeva L.F.**

National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

*sylaeva.ludmila@gmail.com*

**Introduction.** Modern microbiology in terms of development goes far beyond classical microbiology. The interdisciplinarity of this science is determined primarily by the expansion of knowledge about the role of microorganisms in medicine, biochemistry, biotechnology, ecology and the ever-increasing contribution of new research methods to processes related to the life of microorganisms and their practical use. To date, it is impossible to imagine experimental studies of microorganisms without new methods of biochemistry, genetic engineering, immunology, bioinformatics and more. However, today the study of the bacterial world is not without research on intercellular communication, and the concept of "quorum sensing" has become one of the basic concepts of modern microbiology.

**Aim.** Analysis of the mechanisms and factors of intercellular communication of bacteria, taking into account modern research in the field of biocommunications in general, new methods of biochemistry, genetic engineering, immunology, bioinformatics, etc. in order to be able to apply in practice when creating drugs with antimicrobial action.

**Materials and Methods.** The objects of research were the literature and electronic scientific publications devoted to the study of communication mechanisms in populations of microorganisms. In the course of research the methods of modern information search, bibliographic, analytical, comparative analysis and generalizing were used.

**Results and Discussion.** The analysis of communication channels that arose in an evolutionary way and function in unicellular life forms is carried out. Among the recognized "quorum effects" that occur only at a sufficiently high population density are mechanical, when one cell communicates directly in the process of contact, physical - in the generation of certain physical fields and chemical - through chemical reactions. The chemical method of communication is most actively studied. Bacteria have been shown to secrete autoinducers into the environment, mobilizing them through receptors, specialized protein molecules embedded in the cell membrane that signal to coalesce into large clusters. Using mathematical models, it is shown that the concentration of autoinducer substances is different in populations of different taxonomic groups of bacteria.

**Conclusions.** In the process of chemical communication, signaling molecules in bacteria are chemicals that are the prototype of pheromones in humans. Further study

of the mechanisms of bacterial receptors will allow them to be used to create substitutes for modern antibiotics and other groups of antimicrobial drugs that will affect the ability of bacteria to receive signals predicting the impossibility of forming resistant forms. The study of the social life of bacteria allows scientists to understand the mechanisms by which these microorganisms are able to resist the negative effects of the environment and acquire drug resistance.

## ДОСЛІДЖЕННЯ ВЕНОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ СУХОГО ЕКСТРАКТУ З ПАГОНІВ ВЕРБИ САХАЛІНСЬКОЇ

Артемова К.О., Малоштан Л.М.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

*Valeriy.61.sh@gmail.com*

**Вступ.** Розвиток запалення стінки судини будь-якого генезу супроводжується порушенням структури венозної стінки та підвищенням її проникності, що призводить до розвитку набряку, венозного застою, а згодом до порушення системи згортання крові та тромбоутворення.

**Мета дослідження.** Вивчення впливу сухого екстракту з пагонів верби сахалінської (СЕПВС) на розвиток набряку та венозний застій на моделі венозного застою хвоста у щурів, яка відтворює наведену патологію.

**Матеріали та методи.** Всі експериментальні тварини були розподілені на 3 групи: 1 група – контрольна патологія, тваринам за умов венозного застою та набряку вводили дистильовану воду; 2 група – тварини, яким вводили СЕПВС в дозі 30 мг/кг у лікувально-профілактичному режимі за 5 днів до експерименту; 3 група – тварини, що отримували препарат порівняння – таблетки «Ескувіт», який вводили в аналогічному режимі у дозі 10 мг/кг.

Венозний застій викликали оклюзією хвоста за допомогою накладання лігатури на основу хвоста на 3 години з навантаженням у вигляді металевої гирі. При цьому зберігається прохідність артеріальних судин, але на 2/3 гальмується венозний відтік з хвоста. В результаті розвивається веностаз, що супроводжується трансудативним набряком. Розвиток набряку оцінювали за збільшенням об'єму хвоста, який вимірювали в динаміці впродовж 3-х годин після накладання лігатури та через 1, 2 та 24 години після зняття лігатури. Об'єм хвоста вимірювали за допомогою механічного онкометра. Для інтегральної оцінки ефективності застосування досліджуваного екстракту при цій патології розраховували показник їх антиексудативної активності, що визначали за ступенем зменшення набряку у дослідних тварин у порівнянні з контрольними та виражали у відсотках.

**Результати та обговорення.** Проведені дослідження підтвердили розвиток набряку. Оклюзія хвоста щурів упродовж трьох годин супроводжувалася збільшенням його об'єму. Так, у тварин контрольної патології його об'єм збільшувався через 1 годину після накладання лігатури на 12,5%, через 2 години – на 17,9%, через 3 години – на 25,8%. Після зняття лігатури набряк у щурів групи контролю продовжував спочатку зростати – через 1 годину він збільшився на 29,4%, через 2 години почав зменшуватися (24,3%) і через 24 години залишився збільшеним на 16,2%. Таким чином, лігатура, накладена на 3 години на основу хвоста, призводить до зниження резистентності капілярів та викликає розвиток набряку, що протягом 24 годин після зняття лігатури частково зменшується.

Отримані результати досліджень показали, що СЕПВ у дозі 30 мг/кг у лікувально-профілактичному режимі протягом 5-и діб проявив виражену антиексудативну активність. Сухий екстракт і з пагонів верби вже з першої години після накладання лігатури достовірно уповільнював розвиток набряку, антиексудативна активність становила 47,32%.

На другу годину дослідження антиексудативна активність дещо знижувалась та становила 40,93%, а на третю годину – знову підвищувалась до 51,57%.

**Висновки.** Отже, на моделі венозного застою у щурів СЕПВС виявляє венопротекторну дію, яка не поступається за активністю препарату порівняння «Ескувіт».

## ОСОБЛИВОСТІ ЕТІОЛОГІЇ ТА ПАТОГЕНЕЗУ ПРИ ХОЛОДОВИХ ТРАВМАХ РІЗНОЇ ЕТІОЛОГІЇ

**Бондарєв Є.В.**

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

*ev\_bondarev@ukr.net*

**Вступ.** Профілактика та лікування холодкових травм залишаються актуальною проблемою сучасної медицини та фармації. Щороку взимку до лікувальних закладів України надходять постраждалі з різними стадіями відмороження. За даними Центру екстреної медичної допомоги та медицини катастроф України, за період 2018-2019р. по допомогу до закладів охорони здоров'я звернулись понад 1100 людей, що постраждали від переохолоджень та обморожень, 1000 осіб госпіталізовано. Отже, знання особливостей етіології та патогенезу холодової травми дозволить поліпшити стан хворих, провести кваліфіковану діагностику, надати своєчасну невідкладну медичну допомогу.

Основною причиною холодкових травм є дія низької температури. До факторів, що сприяють холодковим травмам відносять: дію низьких температур



навколишнього середовища, тривале перебування у вологому середовищі, сильний вітер, тісний одяг та взуття, куріння, зловживання алкоголем, виснаження та різні супутні захворювання.

При впливі холоду на тканини аферентна імпульсація надходить нервовими шляхами до центру терморегуляції, розташованого в гіпоталамусі. Спазм периферичних судин приводить до зменшення тепловтрати з поверхні тіла, підтримки кровопостачання головного мозку, внутрішніх органів – серця, нирок, печінки. Характерною ознакою охолодження є виникнення м'язового тремтіння та інших адаптивних реакцій, спрямованих на підтримання необхідної температури внутрішніх органів. При подальшому впливі холоду виникає стаз крові, агрегація формених елементів у капілярах охолоджуваних зон, мікротромбоз у капілярах, тромбоз артеріол та магістральних артерій та ушкодження стінок судин.

Після зігрівання потреба клітин у збільшенні метаболізму різко зростає, проте постачання кисню та необхідних поживних речовин може бути ускладнено, виникає ішемія тканин, внаслідок чого в подальшому розвивається некроз тканин.

При місцевій холодовій травмі (відмороженнях) так і при загальній холодовій травмі (ХТ) розрізняють дореактивний період (до зігрівання) та реактивний період (після зігрівання). Дореактивний період відзначається збліднення та охолодження шкіри, втратою чутливості. Глибина та площа ушкодження тканин при відмороженнях у реактивному періоді часто стає ясною лише через деякий час. Після зігрівання клінічна картина стає більш різноманітною. Розвивається набряк шкіри та пухирі, при глибоких відмороженнях виникає некроз тканин. Посилення болю та відсутність чутливості після зігрівання характерно при глибоких відмороженнях.

У реактивному періоді в уражених органах розвивається постішемічний синдром та розвивається кисневе ураження тканин. Саме відновлення кількості кисню в тканинах може призводити до гіпероксії та кисневій інтоксикації з подальшим ураженням органу-мішені або всього організму вільними радикалами. Дія холоду порушує енергетичний обмін, призводить до набряку тканин, порушенню кровообігу та мікроциркуляційного русла.

Насичення токсичними продуктами різних органів призводить до порушень функцій зі сторони серця, мозку, легень, може спричинити розвиток серцевої чи дихальної недостатності, розвивається синдром ендогенної інтоксикації та порушення морфофункціональних змін в організмі.

В основі патогенезу ХТ головне місце посідає стрес, тривала дія якого призводить до зниження захисних можливостей організму та розвитку хвороби адаптації.

Патогенез ураження організму низькими температурами охоплює серцево-судинну, ендокринну, центральну нервову, імунну, респіраторну та інші системи. Це обумовлює надзвичайну складність терапії цього виду стресу (ХТ).

Головна роль у регуляції стресреалізуючих систем організму належить осі гіпоталамус-гіпофіз-наднирники. Будь-який стресовий вплив індукує секрецію адренкортикотропного гормону (АКТГ), який у свою чергу стимулює вивільнення глюкокортикоїдів з надниркових залоз.

**Висновки.** Таким чином, знання особливостей етіології та патогенезу холодової травми дозволить поліпшити стан хворих, провести кваліфіковану діагностику, надати своєчасну невідкладну медичну допомогу, мінімізувати негативний вплив несприятливих погодних умов, запобігти тяжких ускладнень та своєчасно врятувати життя постраждалим від холодової травми.

## **ВИДІЛЕННЯ БРОМГЕКСИНУ ТА ЙОГО МЕТАБОЛІТУ АМБРОКСОЛУ З БІОЛОГІЧНИХ РІДИН**

**Полуян С.М., Погосян О.Г., Шовкова З.В.**

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

*chefs68@gmail.com*

**Вступ.** В медичній практиці широко використовують муколітичні засоби. Представниками цієї групи є бромгексин та його метаболіт амброксол. Відомі випадки отруєнь бромгексином, однак у літературі відсутні відомості виділення цих препаратів з біологічних рідин при гострих отруєннях.

**Метою дослідження** стала розробка методів виділення бромгексину та його метаболіту амброксолу з біологічних рідин при їх сумісній присутності при гострих інтоксикаціях людини.

**Матеріали та методи.** Для вивчення методів виділення препаратів при їх сумісній присутності використовували модельні суміші бромгексину та амброксолу з донорською кров'ю. Метод виділення – екстракція хлороформом. Для ідентифікації використовували метод тонкошарової хроматографії, де як рухоми фазу використовували систему гексан-толуол-діетиламін (75:15:10), реакції забарвлення. Кількісне визначення проводили за допомогою УФ-спектрофотометрії.

**Результати та обговорення.** Для виділення бромгексину та амброксолу з крові до 5 мл донорської крові додавали 2 мл водного розчину суміші препаратів,

в якому містилося по 50 мкг бромгексину та амброксолу і залишали на добу. Потім суміш підкислювали 0,1 М розчином кислоти хлоридної і настоювали 2 год. Проводили центрифугування і далі тричі проводили екстракцію хлороформом, контролюючи рН (2,0-3,0). Отримані «кислі» хлороформні витяжки об'єднували та проводили дослідження на бромгексин. Кислий водний шар, який залишився підлюговували 20% розчином натрій гідроксидом до рН10 і тричі проводили екстракцію хлороформом. «Лужні» хлороформні витяжки об'єднували і проводили дослідження на амброксол. Виявлення бромгексину та амброксолу у витяжках із донорської крові проводили методом тонкошарової хроматографії, реакціями забарвлення. Для кількісного визначення препаратів використовували УФ-спектрофотометрію.

**Висновки.** За даними проведеного експерименту встановлено, що за допомогою екстракції хлороформом можливо виділити з крові 47-52% бромгексину та 78-80% амброксолу. Запропонована методика дозволяє розділити суміш препаратів бромгексину та амброксолу і далі проводити дослідження їх окремо в «кислій» хлороформній витяжці та «лужній» хлороформній витяжці відповідно, що дає нам найбільш достовірні результати.

## **ПРЕБІОТИЧНІ ТА АНТИМІКРОБНІ ВЛАСТИВОСТІ ЕКСТРАКТУ ПЛОДІВ СЛИВИ ДОМАШНЬОЇ**

**Філімонова Н.І., Тіщенко І.Ю., Гейдеріх О.Г., Шаповалова О.В.**

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

*microbiology@nuph.edu.ua*

**Вступ.** Серед патології шлунково-кишкового тракту одне з провідних місць займає порушення режиму або недостатнє випорожнення кишечника. Поява подібних скарг, перш за все, може бути обумовлено погіршенням екології, негативними наслідками стресових ситуацій, змінами раціону харчування, зниженням імунного стану, розвитком патології гепатобіліарної системи та ірраціональним застосуванням лікарських препаратів, у т.ч. антимікробних. В умовах безрецептурного відпуску ліків, все частіше виявляється синдром лікарського дисбіозу. Проявами такого стану може бути порушення функції печінки та рухливої активності кишечника. Найчастішим порушенням визнане виникнення запору. На сьогодні запор, без перебільшення, можна назвати однією з найпоширеніших хвороб людства. При цьому в останні десятиліття у світі спостерігається чітка тенденція неухильного зростання числа захворювань ШКТ та печінки. А найсумніше, що запор все більше вражає молодих людей. Тому пошук сучасних лікарських препаратів для вирішення зазначеної медичної

проблеми є достатньо актуальним. При цьому особливу увагу слід зосередити на препаратах рослинного походження з пребіотичними властивостями.

**Метою дослідження** стало обґрунтування доцільності застосування препарату на тлі токсичного гепатиту екстракту плодів сливи домашньої, що містить волокна.

**Матеріали та методи.** Дослідження проведені з застосуванням уніфікованих мікробіологічних методів.

**Результати та обговорення.** Згідно даних проведених досліджень встановлено, що екстракт плодів сливи домашньої, який містить волокна, не виявляв антимікробну активність по відношенню до грампозитивних (*S.aureus*, *B.subtilis*), грамнегативних (*E.coli*, *P.aeruginosa*) та грибів роду *Candida*.

Отримані результати та дані літератури щодо ефективності застосування фітосировини, дали можливість припустити наявність пребіотичної дії екстракту плодів сливи домашньої. На користь гіпотези щодо пребіотичних властивостей у сливи домашньої, говорить наявність у хімічному складі цього фрукту органічних кислот (яблучна, лимонна, щавлева, бурштинова), флавоноїдів (кверцетин, ізокверцетин) та інших компонентів.

Для вивчення пребіотичної активності були використані ліофілізовані штами біфідобактерій та лактобацил. Отримані дані скринінгу доводять притаманність пребіотичної дії досліджуваному об'єкту. У співставленні з контролем (поживне середовище без додаткових компонентів) встановлено, що застосування екстракту плодів сливи, який містить волокна призводило до збільшення кількості живих клітин біфідобактерій до рівня  $10^{11}$  КУО (колонієутворюючі одиниці). Аналіз результатів впливу досліджуваного екстракту на лактобацили, надав змогу встановити інтенсифікацію росту бактерій, що у порівнянні з контролем становило  $6,2 \pm 0,2$  млрд мікробних клітин.

**Висновки.** Таким чином, проведені дослідження підтвердили наявність пребіотичних властивостей екстракту плодів сливи домашньої, що містять волокна, які опосередковуються через інтенсифікацію росту як біфідобактерій, так й лактобацил.



## РОЗРОБКА МЕТОДИКИ ПРОБОПІДГОТОВКИ БІОЛОГІЧНИХ РІДИН ДЛЯ ЇХ АНАЛІЗУ НА СЕКНІДАЗОЛ

**Шовкова З.В., Ткаченко О.В., Полуян С.М., Погосян О.Г.**

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

*zoiaashovkova@gmail.com*

**Вступ.** Секнідазол – лікарський препарат з групи 5-нітроїмідазолів, що має багато побічних ефектів, які проявляються загальними симптомами гострої інтоксикації, особливо при взаємодії з іншими лікарськими засобами, а у разі застосування на фоні алкоголю можливі летальні випадки – навіть при прийомі терапевтичних доз. Він характеризується високою біодоступністю (в межах 80 – 100%) і швидким всмоктування при пероральному прийомі, зв'язується з білками плазми (на 10 – 20%), має великий об'єм розподілу, добре проникає у рідини і тканини організму, забезпечуючи високі тканинні концентрації. Виводиться із організму головним чином нирками – до 60 – 85% від прийнятої дози, при цьому 25 – 70% становить незмінений препарат. А це означає, що біологічні рідини є дуже важливими об'єктами хіміко-токсикологічного аналізу (ХТА) на секнідазол. Секнідазол є практично недослідженою речовиною з точки зору ХТА, в якому пробопідготовка біологічних рідин до подальшого аналізу посідає вагомe місце у структурі методик виявлення та кількісного визначення.

**Мета дослідження.** Розробити методику ізолювання секнідазолу з біологічних рідин (розрив зв'язків аналіта з компонентами біологічної матриці, настоювання, екстракція тощо), запропонувати способи очистки отриманих екстрактів від біологічної матриці та їх концентрування. Оцінити можливості застосування процедури пробопідготовки для використання в аналізі шляхом проведення попередньої фази валідації, у ході якої вивчають специфічність/селективність методики, стабільність аналіта в аналізованому розчині та ступінь його ізолювання з матриці.

**Матеріали та методи.** З урахуванням результатів дослідження рідинної екстракції секнідазолу з водних розчинів нами було виділено оптимальні напрямки проведення пробопідготовки біологічних рідин (крові та сечі) для подальшого виявлення та визначення в них секнідазолу. Одним з таких напрямків є пробопідготовка із застосуванням рідинно-рідинної екстракції органічними розчинниками, що не змішуються з водою. В цьому напрямку нами опрацьовувалось дві методики. Blank-зразки для методик: відбирали 5 зразків (25,00 мл) відповідної матриці, отриманої з 5 різних джерел; вносили піпеткою по 1,00 мл води дистильованої до кожного зразка; ретельно перемішували. Готували стандартні та робочі розчини секнідазолу, з різним кількісним вмістом речовини в 1,00 мл, які додавали до зразків біологічних рідин (25,00 мл крові або сечі) –

модельні зразки. Значення рН зразків в експерименті встановлювали за універсальним індикаторним папером, перемішували і залишали на 1 годину при постійному перемішуванні. Схема ізолювання за методикою 1: підкислення 6 моль/л розчином хлоридної до рН=2; екстракційна очистка хлороформом при рН = 2; висолювання за допомогою амоній сульфату; нейтралізація до рН = 7 за допомогою 25% розчину амоніаку; екстракція сумішшю хлороформ – ізопропанол (8:2) при рН = 7. Схема ізолювання за методикою 2: підкислення 6 моль/л розчином хлоридної кислоти до рН = 2; екстракційна очистка хлороформом при рН = 2; висолювання за допомогою амоній сульфату; підлужування до рН = 9 за допомогою 25% розчину амоніаку; екстракція хлороформом при рН = 9. Після процедури ізолювання проводили додаткову очистку отриманих органічних екстрактів методом тонкошарової хроматографії (ТШХ). Пластину двічі елюювали у хлороформі. Після висушування пластину елюювали з використанням рухомої фази хлороформ – метанол (90:10). На стадії підбору умов ТШХ-очистки було перевірено використання 0,1 моль/л та 0,01 моль/л розчинів хлоридної кислоти, 0,1 моль/л розчину натрій гідроксиду та етанолу як елюентів. Кількісне визначення секнідазолу у отриманих екстрактах проводили методом абсорбційної спектрофотометрії в УФ-області спектра за методом стандарту та проводили розрахунки величин ступеня його ізолювання.

**Результати та обговорення.** Значення  $\bar{A}_{blank}$  для крові становить 0,086/0,042, для сечі – 0,091/0,051. Ступінь ізолювання секнідазолу за методикою 1 із крові становить 86%, із сечі – 94%. Значення  $\bar{A}_{blank}$  для крові становить 0,057/0,034, для сечі – 0,062/0,035. Ступінь ізолювання секнідазолу за методикою 2 із крові становить 73%, із сечі – 82%. Використання 96% етанолу як елюента є неефективним. Ступінь елюювання секнідазолу з хроматографічних пластини 96% етанолом, при проведенні ТШХ-очистки, складає близько 60%. В той же час і розчини кислоти, і розчин луку дозволяють елюювати до 99% секнідазолу з пластини. Тому в експерименті з біологічними рідинами застосовували саме ці три елюенти в залежності від методики кількісного визначення секнідазолу, використовуюваної у подальшому.

**Висновки.** Розроблена нами методика 1 для ізолювання секнідазолу з біологічних рідин з використанням екстракції сумішшю хлороформ – ізопропанол (8:2) при рН = 7 дозволяє ізолювати великий відсоток досліджуваного аналіту як з крові, так із сечі. А запропонована ТШХ-очистка отриманих органічних екстрактів дає можливість отримати досить чисті елюати з малими втратами досліджуваної речовини. Тому ця методика може використовуватись у загальному ХТА на секнідазол, особливо при гострих отруєннях.

## ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТА ПРОТИГРИБКОВОЇ ДІЇ З ЕКСТРАКТУ ПАГОНІВ МАЛИНИ ОДЕРЖАНОГО 20% РОЗЧИНОМ ЕТАНОЛУ

Комісаренко М.А., Упир Т.В., Маслов О.Ю., Ленчик Л.В.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

*upyr.taras@gmail.com*

**Вступ.** В даний час в медичній практиці важливе місце займають лікарські засоби рослинного походження, так як вони мають широкий спектр біологічної дії в поєднанні з низькою токсичністю, що дозволяє використовувати їх для профілактики і лікування багатьох захворювань. Особливу увагу дослідників привертає стандартизована сировина плодово-ягідних культур. Плоди малини звичайної Україна виробляє в кількості 31920 т. на рік, тоді як пагони малини майже не використовуються.

**Мета.** Дослідження антибактеріальної та протигрибкової дії з екстракту пагонів малини.

**Матеріали та методи.** 100 г пагонів малини звичайної, подрібнених до розміру часток 10-15 мм, поміщали в колби, заливали 1,5 літрами розчином спирту етилового різної концентрації, екстрагували протягом доби при кімнатній температурі. Екстракцію повторювали двічі з новими порціями екстрагенту (1,5 л). Одержані витяги об'єднували, відстоювали протягом доби, відфільтровували. Фільтрат упарювали за допомогою ротаційного вакуум-випарного апарата до об'єму 100 мл. Вивчали антимікробну активність методом дифузії в агар по відношенню до наступних мікроорганізмів: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Proteus vulgaris* ATCC 4636, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Basillus subtilis* ATCC 6633 та *Candida albicans* ATCC 653/885. Метод дифузії препарату в агар проводили «колодязями». Визначення активності антибактеріальних препаратів проводили на двох шарах щільного поживного середовища, розлитого в чашки Петрі. У нижньому шарі використали «голодні» не засіяні середовища (агар-агар, води, солі). Нижній шар є підкладкою з 10 мл «голодного агару», на яку строго горизонтально встановлюють 3-6 тонкостінних циліндра з нержавіючої сталі діаметром 8 мм і заввишки 10 мм. Навколо циліндрів заливають верхній шар, що складається з поживного агаризованого середовища, розплавленого і охолодженого до 40°C у яке вносили відповідний стандарт добової культури тест-штамів. Заздалегідь, верхній шар добре перемішувався до утворення однорідної маси. Після застигання циліндри стерильним пінцетом витягали і в лунки, що утворилися, поміщали випробовувані препарати, для порівняння результатів взяли контрольний препарат – спрей Хлорофіліпту, який було виготовлено ООО

ДНЦЛЗ (Державний науковий центр лікарських засобів) та зразки лікарського засобу антибактеріальної та протигрибкової дії з малини (0,3 мл).

**Результати та обговорення.** Наведені дані таблиці № 1 свідчать про те, що на відміну від відомого препарату винахід здійснює активне пригнічення росту штамів: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Basillus subtilis* ATCC 6633, грибка *Candida albicans* ATCC 653/885. Тобто отриманий лікарський засіб, отриманий на основі біологічно активних речовин малини звичайної виявляє антибактеріальну та протигрибкову дію.

Таблиця 1

Дослідження антибактеріальної та протигрибкової дії з екстракту пагонів малини

Препарати	Діаметри зон затримки росту в мм число повторів досліджень n=3					
	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	<i>Proteus vulgaris</i> ATCC 4636	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>Basillus subtilis</i> ATCC 6633	<i>Candida albicans</i> ATCC 653/885
Екстракт пагонів малини 20%	20, 21, 21	20, 20, 20	17, 17, 16	17, 17, 17	23, 22, 23	22, 21, 20
Хлорофіліпт ДНЦЛЗ	15, 14, 14	15, 14, 14	ріст	ріст	15, 14, 14	ріст

**Висновки.** Оцінка чутливості патогенів до антимікробних засобів є основним показником, який дозволяє прогнозувати ефективність антибактеріальної терапії. Результати дослідження підтверджують перспективність використання екстракту з пагонів малини для одержання лікарських засобів з антибактеріальною та протигрибковою дією.





## НЕГАТИВНИЙ ВПЛИВ КОРОНАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ НА ПСИХІЧНЕ ЗДОРОВ'Я ТА НАСЛІДКИ СУЧАСНОГО LONG(POST)-COVID СИНДРОМУ НА ОРГАНІЗМ ЛЮДИНИ

Єгоркіна Д.М., Кравченко В.М.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

*yegorkina2000@gmail.com*

**Вступ.** Коронавіруси - це родина вірусів, які викликають захворювання, починаючи від звичайної застуди до більш важких захворювань. Коронавірусна інфекція (COVID-19) – це інфекційне захворювання, спричинене останнім виявленим коронавірусом (SARS-CoV-2). Люди можуть заразитися COVID-19 від інших людей, які мають вірус, вдихаючи дрібні крапельки рідин від людей із COVID-19, які кашляють або чхають, або через дотик до забруднених поверхонь. Основне занепокоєння викликає діапазон вираженості симптомів: деякі люди мають легкі симптоми, інші – тяжко хворіють. Це ускладнює встановлення справжньої кількості заражених та швидкості передачі вірусу від людини до людини. Найпоширенішими симптомами є головний біль, кашель, лихоманка та утруднення дихання, в деяких випадках - діарея або кон'юнктивіт. Інкубаційний період триває від 2 днів до 2 тижнів. Під час пандемії COVID-19 лікарі по всьому світу зосереджені на тому, щоб врятувати легені хворих, оскільки коронавірус в першу чергу спричиняє гостру респіраторну хворобу. Але ще у перші місяці з'явилися свідчення нервово-психічних захворювань у пацієнтів, які перенесли захворювання, з кожним днем та місяцем публікуються більше статей та доповідей, у яких науковці представляють світу можливі негативні наслідки, в тому числі і ті, що стосуються психічного здоров'я, під час хвороби коронавірусною інфекцією та вже після її закінчення, роблячи акцент на тому, що обов'язково необхідно звертатися до лікарів та не займатися самолікуванням.

**Мета дослідження.** Аналіз особливостей негативного впливу коронавірусної інфекції на психічне здоров'я людей та аналіз наслідків Long(Post)-COVID синдрому на організм щодо запобігання самолікування пацієнтів з коронавірусною інфекцією та з «постковідним синдромом» (дослівно «довготривалим» ковідом) з метою зниження кількості хворих у тяжкій формі перебігу, запобігання можливих негативних наслідків на психічне здоров'я та зменшення летальності населення.

**Матеріали та методи.** Для реалізації поставленої мети були використані наукові дослідження італійських вчених, опубліковані в науковому журналі Brain, Behavior and Immunity (видавництво Elsevier), проведений пошук по базах даних PubMed.gov (ключові слова «Post-COVID» syndrome, «Long-COVID» syndrome та отримано 1854 результати і 120 результатів, доступних до аналізу

відповідно, використання матеріалів інтернет-енциклопедії Wikipedia.org (ключові слова «постковідний синдром», «коронавірусна інфекція», «психічне здоров'я» та інші відповідно до обраної теми).

**Результати та обговорення.** Згідно з дослідженнями італійських вчених, публікації яких друкуються у журналі Brain, Behavior and Immunity, у 56% пацієнтів, які перехворіли коронавірусом, спостерігаються лися неврологічні проблеми. На той час депресія після COVID-19 виникає у 31%. Існує дві основні причини, за якими хвороба викликає депресію та чинить вплив на центральну нервову систему. Умовно їх можна розділити на «фізіологічну» та «психологічну». За фізіологічної причини коронавірус проникає у нервові клітини і порушує їх структуру і функції. Це може відбуватися трьома шляхами: через гематоенцефалічний бар'єр, тобто COVID-19 здатний проникнути в центральну нервову систему з будь-якого органу, може проникати через клітини крові та третій шлях – трансневрально – через периферичні нерви. У результаті цього з'являються «неприємні» симптоми, такі як апатія, уповільнення дій, порушення сну, відчуття тривоги, головні болі. Психологічна причина – актуальність пандемії COVID-19. Психологи та психотерапевти наголошують на тому, що все, що має відношення до коронавірусу, викликає неабиякі переживання у людей різних вікових категорій. У результаті виникає посттравматичний стресовий розлад. Негативний вплив може проявлятися наступними складовими: а) негативними захисними реакціями, тобто відсутність віри в існування коронавірусу, у його загрозу для світу, або, навпаки, – надлишкова фобія заразитися, отримати суттєві проблеми зі здоров'ям, б) психічними розладами та розладами поведінки – гіпер- або гіпокінетичною формою, це означає, що людина може бути занадто активною, не мати змоги знайти собі місце, або, навпаки, бути уповільненою у своїх звичних діях. Супутні прояви: порушення сну, утруднення у вимові слів, важкість сприйняття оточуючої дійсності, в) тривожно-депресивні розлади та панічні атаки – відсутність постійності у прогнозах щодо розвитку вірусу, тривожність, відчуття страху за себе та близьких, безперервні сумні новини про стрімкий зріст кількості хворих, все це, як повідомляють медики у своїх наукових працях, має стан «ковідофобії», це супроводжується задухою, нудотою та тахікардією, г) емоційно нестабільні розлади: апатія, відчуття «порожнечі», бажання передчасно закінчити своє життя. За наявності усіх цих проявів пацієнт обов'язково повинен перебувати під наглядом кваліфікованих медичних робітників. На даний час науковці Оксфордського дослідницького центру здоров'я та біомедицини в Великобританії з'ясували, що захворювання на COVID-19 може призводити до психічних проблем у кожній п'ятій особи. Передусім ізоляція і самотність часто стають наслідком тривожних розладів, депресії та безсоння. Відповідне дослідження було опубліковане у фаховому

журналі *Lancet Psychiatry*. Відносно нещодавно Міжнародним класифікатором хвороб (МКХ-10) був внесений термін «постковідний синдром» (англ. Post-COVID-19 syndrome, Long COVID) – наслідки нової коронавірусної інфекції (COVID-19), за якої до 20% людей, які перенесли коронавірусну інфекцію, страждають від довгострокових симптомів, які перебігають у період до 12 тижнів і у 2,3% навіть довше. У грудні 2020 року Національним інститутом здоров'я та досконалості допомоги (NICE - National Institute for Health and Clinical Excellence) Великобританії була запропонована наступна класифікація постковідних станів: а) гострий COVID-19 (симптоми протікають до 4 тижнів), б) симптоматичний COVID-19, який продовжується (симптоми від 4 до 12 тижнів), в) постковідний синдром (симптоми більше, ніж 12 тижнів, не пояснюються альтернативним діагнозом, здатні змінюватися з часом, зникати і знову з'являтися, включаючи багато систем організму). У доповнення до вищевказаних клінічних визначень було також запропоновано ввести термін «довгий ковід» (англ. Long-COVID), який включає період симптоматики від 4 тижнів і більше. До довгострокових симптомів відносять наступне: паралізуючу слабкість, апное, важкість за грудиною, міалгічні болі у м'язах, неврологічні та суглобові болі, порушення відчуття або втрата запаху та смаку, когнітивні порушення (втрата пам'яті, дезорієнтація в просторі, тривожність, панічні атаки), аритмії, тахікардії та інші специфічні симптоми. Офіційні протоколи лікування постковідного синдрому поки не опубліковані. Лікування симптоматичне.

**Висновки.** Для вирішення питання про видужання після коронавірусу у медичних закладах проводять комплекс аналізів: імуноглобуліни А, М, G – у крові повинні залишитися тільки імуноглобуліни G, імуноглобулін А повинен зникнути, а у імуноглобуліну М повинна з'явитися чітка тенденція до зниження, також беруть мазок із носоглотки на рибонуклеїнову кислоту (РНК) SARS-CoV-2 має бути негативним. Коронавірус виживає в організмі при важких формах перебігу до 28 днів. Реабілітація хворих, які перенесли тяжку форму коронавірусної інфекції, проводиться в 3 етапи: у стаціонарі під час госпіталізації (у відділенні інтенсивної терапії та в терапевтичному відділенні), у цілодобовому відділенні медичної реабілітації та останнє у відділенні медичної реабілітації або поліклініки (а також вдома). Зарубіжні експерти під час хвороби та реабілітації рекомендують працювати з пам'яттю – вирішувати головоломки та виконувати такі завдання, які сприяють більшій розумовій діяльності. За будь-яких проявів погіршення самопочуття необхідно якомога швидше звертатися до медичних закладів за допомогою до спеціалістів, це допоможе знизити наслідки коронавірусної інфекції, можливого «постковідного синдрому» та збереже життя пацієнту і його близьким людям.

## ВИЗНАЧЕННЯ АНТИОКСИДАНТНОЇ АКТИВНОСТІ СПИРТОВОГО ЕКСТРАКТУ ЛИСТЯ ЗЕЛЕНОГО ЧАЮ

**Маслов О.Ю., Комісаренко М.А., Упир Т.В.**

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна  
*alexmaslov392@gmail.com*

**Вступ.** Вільні радикали безперервно утворюються в організмі людини. Надмірний вміст вільних радикалів може призвести до небажаних реакцій, що лежать в основі цілого ряду захворювань, таких як атеросклероз, ішемічна хвороба серця, онкологічні захворювання та ін.

Фенольні сполуки є основними речовинами з антирадикальною активністю. Лист зеленого чаю містить у своєму складі до 30% фенольних сполук, головними фенольними сполуками є похідні флаван-3-олів.

**Мета дослідження.** Визначити антиоксидантну активність спиртового екстракту листя зеленого чаю.

**Матеріали та методи.** Об'єктом дослідження були листя зеленого чаю, зібрані у весняний сезон у провінції Аньхой, Китаї. Екстракт листя зеленого чаю був отриманий наступним методом: 10,0 подрібненого листя зеленого чаю поміщали у колбу зі шліфом на 500 мл, заливали 200 мл 96% етилового спирту и витримували 1 годину на киплячій водяній бані, потім екстрагували ще один раз. Об'єднували витяги та упарювали на роторному випарнику до співвідношення 1:2 до маси наважки сировини.

Для визначення антиоксидантної активності спиртового екстракту використовувався потенціометричний метод. Для цього використовувалась медіаторна система  $K_3[Fe(CN)_6]/K_4[Fe(CN)_6]$  з концентрацією 0,002/0,00002 моль/л з рН 7,2 (фосфатний буфер). Вимірювали початковий потенціал вихідного розчину, після встановлення початкового потенціалу в електрохімічну комірку вносили аліквоту приготованого розчину екстракту та вимірювали кінцевий потенціал, після цього знаходили різницю між початковим та кінцевим потенціалом. (рН-метр - Hanna 2550, з редокс електродом EZDO PO50). Антиоксиданту активність розраховували на підставі отриманої різниці потенціалів за формулами і виражали у молях еквівалентів антиоксидантів на масу сухого залишку екстракту (ммоль-екв./ $m_{\text{сух. зал.}}$ ). Отримані дані при  $n=3$  у кожному досліді обробляли статистично.

$$AOA = \frac{C_{ox} - \alpha \cdot C_{red}}{1 + \alpha} \cdot K_{dil} \cdot 10^3 \cdot \frac{m_1}{m_2},$$

$$\alpha = \left( \frac{C_{ox}}{C_{red}} \right) \cdot 10^{(\Delta E - E_{ethanol})nF / 2,3RT}$$

де:  $C_{ox}$  – концентрація  $K_3[Fe(CN)_6]$  в електрохімічній комірці, моль/л;

$C_{red}$  – концентрація  $K_4[Fe(CN)_6]$  в електрохімічній комірці, моль/л;

$K_{dil}$  – коефіцієнт розведення;

$E_{ethanol} = 0.0546 \cdot C_{\%} - 0.0091$ ;

$C_{\%}$  – концентрація етанолу;

$m_1$  – маса сухого залишку екстракту;

$m_2$  – маса сухого залишку в 1 мл екстракту;

$n$  – кількість електронів в електродній реакції ( $n = 1$ );

$F$  – постійна Фарадея ( $F = 96485,333$  Кл/моль);

$R$  – універсальна газова постійна ( $R = 8,314$  Дж/моль  $\times$  К);

$T$  – температура розчину, К.

**Результати та обговорення.** Було встановлено, що антиоксидантна активність спиртового екстракту листя зеленого чаю склала  $617,28 \pm 13,58$  ммоль-екв./ $m_{\text{сух. зал}}$ .

**Висновки.** Отриманні результати дослідження можуть бути використані у розробці дієтичних добавок, лікарських препаратів та косметологічних засобів з антиоксидантною активністю.

## FAMILY ERICACEAE AS SOURCE OF NOVEL ANTI-DIABETIC MEDICATIONS

**Kravchenko G.B.**

National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

*annabk2014@gmail.com*

**Introduction.** According to modern concepts, the diabetes mellitus type 2 (DM2) pathogenesis is closely connected with peripheral target tissues insulin resistance (IR). Hyperglycemia induces oxidative stress, leading to phospholipids and other molecules damage in target tissues as well as  $\beta$ -cells lesion. Inevitably, a vicious circle occurs, characterized by systemic metabolic disorders and associated clinical complications. One of the approaches to the development of new medications for complex DM2 therapy can be the purposeful use of plant biologically active substances in their composition with proven hypoglycemic, hypocholesterolemic and antioxidant effects. Plant bioflavonoids have pronounced antioxidant properties, which is largely

associated with their potential antidiabetic effects. There is no doubt about the effect of polyphenols on the nuclear and cytoplasmic proteins expression. An important component of the bioflavonoids physiological activity is their participation in the signaling systems of the cell.

The **aim** of this work is to analyze relation between active components content and the results obtained under experimental study of hypoglycemic and hypolipidemic effects caused by administration of extracts, which were obtained from plant raw materials of the Ericaceae family, in rats with high-fructose diet (HFD) induced IR.

**Materials and Methods.** In experiments were used outbred white male rats keeping in NUPh vivarium. IR was induced by watering animals by 20% fructose solution for 7 weeks. Rats were randomized to experimental groups including control and treated animals according to the purpose of experiment. From the 5<sup>th</sup> week of experiment IR rats were administered dry extracts from bearberry, blueberry and bearberry leaves extracts and extracts enriched with amino acids for 2 weeks. Water and alcohol dry extracts were developed at the NUPh Pharmacognosy Department under professor Oleh Koshovyi supervision. To prove the IR development fasting blood glucose (FBG) and immunoreactive insulin (IRI) content were determined, as well as oral glucose tolerance test (OGTT) was used. HOMA index and AUC were calculated. Total lipids (TL), total cholesterol (Ch), triacylglycerols (TAG), LDL cholesterol (LDL-Ch) and HDL cholesterol (HDL-Ch) contents in blood serum were measured using commercially available kits.

**Results and Discussion.** In this group of experiments, using the HFD experimental IR model, the hypoglycemic pharmacological activity of the tested objects was studied. OGTT which was carried out after treating IR animals by leaf polyphenol extracts were used to evaluate the rate of glucose utilization. In general, the obtained results showed rather different, but significant hypoglycemic activity compared with reference preparations. The most effective possible mechanisms of action are associated with the presence in extracts chemical composition the of various substances combination, due to which they can comprehensively affect metabolic processes in the cell. Amino acids supplementation was given the ambiguous results, but some of them, which were selected for further study, even potentiated the action of the extracts.

The long-time evidence confirms that IR is primarily disorder of fatty acid metabolism regulation with the development of simultaneous hyperlipidemia and dyslipidemia, and only secondarily, glucose metabolism is affected with the development of hyperglycemia and hyperinsulinemia. It should be noted that IR is a functional disorder, which applies equally to the destruction of  $\beta$ -cells of the islets of Langerhans and transmission disorders in the hormonal signal from receptors to insulin. Our experiments confirm the beneficial effect of plant extracts in lipid

metabolism disorders. In addition, supplementation of some amino acids potentiates this activity. Thus, the lipid-lowering action depends on some possible mechanisms, such as, the inhibition of free radical processes, enhancing lipid utilization by activating the transport of fatty acids into mitochondria enhancing beta oxidation, stimulate lipolysis activity, and upregulate the adipocytes genes expression which increases the lipids to prevent the oxidation of LDL, etc.

**Conclusions.** The analysis of our experiments` results allows us to conclude that a high content of flavonoids, phenolic acids, hydroxycinnamic acids, etc. and, also amino acid supplementation, revealed hypoglycemic and hypolipidemic action, targeting for correction or prevention of DM2 metabolic disorders.

## ВПЛИВ НАДФІЗІОЛОГІЧНИХ ДОЗ АСКОРБІНОВОЇ КИСЛОТИ ТА ХОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛУ ОКРЕМО ТА В КОМБІНАЦІЇ НА ОБМІН ФОСФАТІВ У ЩУРІВ

Литкін Д.В., Подольський І.М., Погуляй А.О.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

*d.v.lytkin@gmail.com*

**Вступ.** Пандемія коронавірусної хвороби 2019 (COVID-19) підкреслює важливість використання основних нутрієнтів, особливо тих, що мають імуномодулюючу дію та підтримують природний імунний захист організму в разі тієї чи іншої вірусної інфекції. Навіть у нинішньому контексті доступності вакцин діада «стан харчування – імунна відповідь» для окремого індивіда залишається важливою, оскільки ефективність профілактики/лікування багато в чому залежить від індивідуальної реакції на перебіг вірусного захворювання. Саме виходячи з цих міркувань у багатьох протоколах лікування пацієнтів з COVID-19, незважаючи на високу динаміку перегляду медичної документації з урахуванням нових клінічних даних, надійно закріпилося комбіноване застосування препаратів аскорбінової кислоти та холекальциферолу в надфізіологічних дозах. Проте, враховуючи багатогранний та потужний вплив цих нутрієнтів, особливо холекальциферолу, на обмін речовин, постає питання безпеки застосування такої комбінації протягом тривалого часу. До речі, до теперішнього часу цей аспект достеменно вивчено не було.

**Мета дослідження.** Метою даного етапу дослідження було вивчення впливу багаторазового внутрішньошлункового введення високих доз вітамінів С та D окремо та в комбінації на концентрації фосфатів у крові та сечі щурів.

**Матеріали та методи.** Дослідження проводили на 48 щурах (аутбредні самці), рандомізованих на 6 дослідних груп (по 8 тварин у кожній): контрольні

та дослідні групи, що одержували окремо вітамін С 200 мг/кг, вітамін D 1000 МО/кг, кальцій 2500 мг/кг та різні їх комбінації. Внутрішньошлункове введення препаратів здійснювали щодоби впродовж 2 тижнів. Наприкінці експерименту у тварин збирали добову сечу в метаболічних клітках і відбирали кров для отримання сироватки. У зразках біологічних рідин визначали загальний вміст фосфатів реакцією з молібденовою кислотою за допомогою стандартного біохімічного набору реагентів на напівавтоматичному біохімічному аналізаторі MarLabPlus. Результати опрацьовували статистично.

**Отримані результати.** Окреме введення вітамінів або розчинника в еквівалентних концентраціях не призвело до зміни концентрації фосфатів у крові та сечі щурів. На тлі комбінованого застосування вітамінів С та D (у т.ч. у комбінації з кальцієм) спостерігалось достовірне зростання (на 15,5-20,8%) концентрації фосфатів як у сечі, так і в сироватці крові. Отримані результати, ймовірно, свідчать про посилення вивільнення фосфатів з кісткового депо в кров та подальшу екскрецію з сечею, що за довготривалого впливу може провокувати патологічну демінералізацію кісткової тканини.

**Висновки.** Застосування високих доз аскорбінової кислоти та холекальциферолу може провокувати посилене виведення фосфатів із організму, що необхідно враховувати в терапевтичних та профілактичних схемах, які включають їх одночасне високодозове застосування, зокрема лікування та профілактика коронавірусної хвороби.

## HEPATOPROTECTIVE EFFECT OF BEARBERRY LEAVES EXTRACTS UNDER DEXAMETHASONE INDUCED INSULIN RESISTANCE IN RATS

**Matar Mazen**

Benta Pharma Industries, Beirut, Lebanese Republic

*annabk2014@gmail.com*

**Introduction.** The cause of diabetes mellitus type 2 (DM2) is more often relative insulin deficiency, when the production of the hormone may be decreased, or may increase, but at the same time there is a pronounced resistance of cells to insulin. DM2 is one of the most common pathological conditions in the world that is why the search for new approaches for its treatment and prophylaxis is one of the important tasks of modern medicine. DM2 is a socially significant disease due to both its high prevalence and the development of severe complications.

**Aim.** The present study was undertaken to evaluate hepatoprotective activity of bearberry leave alcohol extracts enriched with arginine and cysteine under dexamethasone-induced insulin resistance (IR) in rats.



**Materials and Methods.** Male albino rats were used in this study and divided into 7 groups (for each 6). Group (1) fed basal diet and maintained as intact control group. Group (2) daily injected by dexamethasone (Dex) in a dose of 15 mkg/kg bw for 7 weeks. Groups 3, 4, and 5 beginning from 5th week were treated along with Dex with bearberry leaves extract (PE50), plant extract enriched with arginine (PE50\_arg) and cysteine (PE\_cys) in 100 mg/kg b.w., and groups 6, 7 for reference medications – metformin (Dex\_met, 100 mg/kg b.w.), “Arphasetin” tea infusion (PE50\_arph, 18 ml/kg b.w.). To examine hepatocellular changes such biochemical parameters as total protein and albumins levels, as well as alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase (ALP) and gamma-glutamyl transpeptidase (GTP) activities in blood serum were determined by colorimetric assay using commercially available kits (“Filicit Diagnostics”, Ukraine).

**Results and Discussion.** IR development was proved by measuring levels of glucose and insulin (published earlier). In the current study, significant decline in serum albumin level (by 34%) and significant elevations in markers of liver injury (ALT, AST, ALP, and GTP activities) reflects the hepatocytes injury in experimental IR. Thus, serum levels of ALT and AST had a 5.3-fold and 2.8-fold increase, respectively, in IR animals compared to healthy rats. Additionally, the concentrations of ALP (1.7-fold) and GTP (3.6-fold) increased significantly by the end of the experiment.

All investigated extracts significantly lowered the rise of ALT and AST activities as well as normalized the total protein and albumin levels. Treatment of IR rats for 5 weeks by studied extracts completely restored albumin level. Therefore, significant decrease in ALT, AST, ALP, and GTP activities compared to Dex group didn't reach control level, but not GTP activity in EP50\_arg group. Additionally, determined indices were nearly equivalent to that in Dex\_met and Dex\_arph groups. Thus, we can assume that treating with PE50, PE50\_cys and PE50\_arg ameliorates the function of liver.

**Conclusions.** The current investigation showed beneficial role of bearberry leaves extracts enriched with amino acids in dexamethasone-induced insulin resistance rats. PE50, PE50\_cys and PE50\_arg improved the hepatocytes function as shown by lowering AST, ALT and GTP enzyme activities. The presence of phenolic compounds in studied extracts might be responsible for the hepatic protection and improved antioxidant capabilities in insulin resistant rats. Thus, amino acid supplementation, particularly arginine, notably potentiate hepatoprotective effect.

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИЙ ХОЛЕСТАЗ: АНАЛІЗ БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ЯК КЛЮЧОВИХ КРИТЕРІЇВ РОЗВИТКУ

Юрченко К.Ю., Міщенко О.Я.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

*catherinyuyu@gmail.com*

**Вступ.** Холестаз є процесом, що може супроводжувати будь-які патологічні зміни, що розвиваються у гепатобіліарному тракті та призводить до стану біліарного цирозу. Виразом холестазу є зменшення каналцевого току жовчі, екскреції води та органічних аніонів, накопичення жовчі у гепатоцитах та її затримка у жовчовивідних шляхах, проникнення компонентів жовчі у кров. За умов експериментального моделювання патології ускладненим є врахування клінічної картини, тому біохімічні показники виступають найбільш значущими діагностичними критеріями розвитку патологічного стану.

**Мета дослідження.** Визначення ряду окремих біохімічних показників та їх поєднань як ключових маркерів розвитку холестазу в умовах експериментального моделювання холестатичних змін.

**Матеріали та методи.** Аналіз даних наукових публікацій за темою дослідження.

**Результати та обговорення.** Ключовим біохімічним маркером холестатичних змін є підвищення рівня жовчних кислот, із розвитком деструкції гепатоцитів до діагностичних показників долучається значний ріст активностей ферментів аланін- та аспартатамінотрансфераз і лужної фосфатази. В залежності від стадії розвитку патології до цих змін приєднуються підвищення активності гамма-глутамілтранспептидази, а також лейцинамінопептидази та 5-нуклеотидази. В подальшому відбувається підвищення рівня білірубіну, холестерину і фосфоліпідів у сироватці крові.

Рівень жовчних кислот у сироватці крові підвищується у 1,5 разу та вище, за умов швидкого прогресування холестазу, активність аланін- та аспартатамінотрансфераз може збільшуватись до 10 разів, а лужної фосфатази – зростає у 3 та більше разів в залежності від патогенезу стану. Згідно із динамікою розвитку холестатичного стану, активність сироваткової гамма-глутамілтранспептидази є одним з яскравих свідчень на його користь, так як зростає зазвичай у 3-5 разів, проте підвищення може сягнути і 10-20 разів. Активність лейцинамінопептидази підвищується не тільки при всіх формах холестазу, але і при захворюваннях інших органів ШКТ, зокрема підшлункової залози, тому діагностична цінність визначення цього показника є суперечливою. Визначення рівня 5-нуклеотидази навпаки є діагностично виправданим з огляду на те, що зростання її рівня найчастіше співвідноситься із утворенням пухлин

печінки. У свою чергу гіпербілірубінемія розвивається за умов масової деструкції гепатоцитів і відображає ступінь хронізації холестазу. Також на користь хронічного перебігу холестазу свідчить підвищення рівня холестерину, тригліцеридів та ліпопротеїдів низької щільності.

**Висновки.** Біохімічні діагностичні тести дають змогу як диференціювати причини холестазу в клінічній практиці, так і найбільш достовірно визначити стадію розвитку та ступінь тяжкості модельованого холестазу в експерименті.

## ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ПОХІДНИХ ХІНАЗОЛІНУ НА МЕТАБОЛІЧНІ ЗМІНИ ПРИ ІНТЕНСИВНИХ ФІЗИЧНИХ НАВАНТАЖЕННЯХ

**Тозюк О.Ю.**

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова,  
Вінниця, Україна  
*olena.tozyuk@gmail.com*

**Вступ.** Інтенсивні фізичні навантаження викликають в організмі ряд змін, що проявляються енергодефіцитом, блокуванням клітинного дихання, порушенням кислотно-основної рівноваги та активацією вільнорадикального окиснення. У попередніх експериментальних дослідженнях встановлено здатність натрію 2-(тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-ілтіо)ацетату (КВ-28) підвищувати фізичну працездатність щурів у звичайних та ускладнених умовах. Представляло інтерес дослідити можливий механізм актопротекторної дії сполуки КВ-28.

**Мета дослідження.** Дослідити вплив натрію 2-(тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-ілтіо)ацетату (сполуки КВ-28) на метаболічні зміни в організмі при інтенсивних фізичних навантаженнях, зокрема на біоенергетичні показники.

**Матеріали та методи.** Зміни біоенергетичних показників вивчали на 56 щурах, розподілених на 4 групи по 14 тварин у кожній: 1 – інтактні щури; 2 – щури після навантаження без корекції (контроль); 3 – лікування сполукою КВ-28 (1,7 мг/кг); 4 – лікування 2-етилтіобензімідазолу гідробромідом (2-ЕТБІ) (32,0 мг/кг). Досліджені речовини вводили тваринам щоденно внутрішньочеревинно (в/ч) за 60 хв до тренування у тредбані, у дозах еквівалентних ЕД<sub>50</sub> за плавальним тестом. Контрольна група щурів отримувала в/ч еквіоб'ємну кількість 0,9% розчину натрію хлориду. Щурів 2–4 груп тренували щоденно протягом 14 діб у тредбані: швидкість руху стрічки 28±1,0 м/хв, кут нахилу доріжки 10°. На 15-ту добу експерименту тварин навантажували бігом при швидкості руху доріжки 42 м/хв та куті нахилу 10° протягом 10 хв і через 3–5 хв після навантаження забирали біологічний матеріал для дослідження показників енергетичного

обміну. Виділення біологічного матеріалу проводили після декапітації тварин під тіопенталовим наркозом, скелетні м'язи в ділянці стегна виділяли в морозильній камері ( $t = -2\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) і заморожували у рідкому азоті з подальшим визначенням у гомогенаті вмісту аденілових нуклеотидів (АТФ, АДФ та АМФ).

Усі експерименти проводили з дотриманням Національних «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» та «Європейської Конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних або інших наукових цілей».

**Результати та обговорення.** Встановлено, що щоденне навантаження щурів бігом у тредбані викликало на 15-ту добу експерименту значні зрушення метаболічних процесів у щурів контрольної групи (біг без корекції), що проявилось вірогідним зменшенням у скелетних м'язах вмісту АТФ у середньому на 38,0% при одночасному зростанні концентрації АДФ та АМФ відповідно на 29,0 та 92,0% відносно інтактних тварин. Згідно із даними наукової літератури вказані зміни макроергів можуть бути ознакою виснаження вуглеводних резервів і, як наслідок, неможливості рефосфорилування АДФ у АТФ. При цьому подальше зростання вмісту у м'язах АДФ, як правило, сприяє виникненню втоми. На правочинність такого тлумачення вказує також зниження у контрольних щурів величини показника енергетичного заряду скелетних м'язів.

Профілактичне введення щурам перед дозованими фізичними навантаженнями сполуки КВ-28 (1,7 мг/кг в/ч) сприяло послабленню зазначених негативних змін показників енергетичного обміну. Так, вміст АТФ у м'язах вірогідно збільшився відносно контрольних тварин відповідно на 58,8% при певному зниженні рівнів АДФ та АМФ. Відновлення вмісту аденілу нуклеотидів у скелетних м'язах щурів під впливом дослідженої речовини супроводжувалось зростанням енергетичного заряду м'язів, величина якого наближалась до рівня інтактних тварин і становила 0,863.

Курсове введення щурам 2-ЕТБІ у дозі 32 мг/кг також викликало позитивні зміни порівняно з тваринами контрольної групи: концентрація АТФ зросла на 40,9%, енергетичний заряд зріс до 0,849. При оцінці вказаних показників сполука КВ-28 за ефективністю вірогідно переважала еталонний актопротектор. Отримані результати вказують на здатність сполуки КВ-28 нормалізувати порушені показники біоенергетичного обміну на тлі інтенсивних фізичних навантажень.

**Висновки.** Натрію 2-(тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-ілтію)ацетат (сполука КВ-28) нормалізує метаболічні зміни в організмі при інтенсивних фізичних навантаженнях, зокрема покращує енергозабезпечення працюючих м'язів. Отримані дані сприяють розумінню можливих механізмів актопротекторної актопротекторної дії натрію 2-(тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-ілтію)ацетату (сполуки КВ-28).

## АЗОТЕМІЧНИЙ СТАТУС У ЩУРІВ З НИРКОВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ПІД ВПЛИВОМ КОМБІНОВАНОГО ФІТОНІРИНГОВОГО ЗАСОБУ ВНО 2103

**Черних В.В., Шебеко С.К. Зупанець К.О.**

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

*vladyslava.chernykh@ukr.net*

**Вступ.** Глобальний ризик та поширеність хронічної хвороби нирок (ХХН) зростає щороку і пошук нових способів лікування патології, її контролю та покращення якості життя пацієнтів є одним з важливих завдань для спеціалістів сфери охорони здоров'я.

**Мета дослідження.** Вивчення впливу комбінованого рослинного засобу ВНО 2103 на вміст нітрогенових сполук в крові в межах дослідження його нефропротекторних властивостей з перспективою використання засобу для лікування ХХН.

**Матеріали та методи.** Для дослідження тестового та референтних засобів у щурів була змодельована ниркова недостатність шляхом введення хромату калію. В якості препаратів порівняння були використані преднізолон та Леспефрил. Введення засобів у відповідних дозах здійснювалось внутрішньошлунково протягом 20 днів. Оцінювались показники рівнів вмісту в крові сечовини та креатиніну. Міжгрупові відмінності були проаналізовані за допомогою one-way ANOVA та тесту Т'юкі. Показники були перераховані в еквівалент 100 г. Рівень статистичної значущості представлений як  $p < 0.05$ .

**Результати та обговорення.** Результати дослідження показали, що в групі контрольної патології (КП) під впливом хромату калію виникла виражена нефропатія, яка позначилась у підвищенні ( $p < 0,05$ ) рівнів креатиніну крові (КК) на 63,5% і сечовини крові (СК) на 63,2%. Порівняно з групою КП, під впливом ВНО 2103 відбулось зниження ( $p < 0,05$ ) рівнів КК на 41,8% та СК на 44,1%; в той самий час результат лікування преднізолоном виявився не таким вдалим: рівні КК і СК знизились ( $p < 0,05$ ) на 33,8% та 27,9% відповідно. Під дією Леспефрилу також виявилася значна тенденція до нормалізації рівнів КК та СК – зниження показників, у порівнянні з групою КП, відбулося на 40,8% та на 41,2%, відповідно; однак, ці результати не перевершили такі у ВНО 2103.

**Висновки.** Динаміка досліджуваних показників, як частини комплексного вивчення дії засобу, яскраво продемонструвала можливості тестового об'єкту ВНО 2103 відносно позитивного впливу на перебіг нефропатії та азотемію, що дає змогу розглядати його в якості перспективного лікувального засобу для лікування ХХН за умови подальших досліджень.

## ВПЛИВ ВОДНОГО ЕКСТРАКТУ ЦЕТРАРІЇ ІСЛАНДСЬКОЇ НА РІВЕНЬ ЙОДВІСНИХ ГОРМОНІВ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ТА ТИРЕОТРОПНОГО ГОРМОНУ ГІПОФІЗУ У ЩУРІВ НА ТЛІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГІПОТИРЕОЗУ

**Щербак О.А., Кравченко В.М., Шаталова О.М.**

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

*alenashcherbak2201@gmail.com*

**Вступ.** На даний час фармакотерапія захворювань щитоподібної залози залишається актуальною проблемою, так як спостерігається тенденція зростання ендокринологічних захворювань як у всьому світі, так і в Україні. Патологія щитоподібної залози становить 46% від загальної ендокринологічної захворюваності. Гіпотиреоз є складним симптокомплексом, що розвивається внаслідок зниження вмісту тиреоїдних гормонів.

Для лікування гіпотиреозу переважно використовують замісну терапію тиреоїдними гормонами, а легкі форми захворювання – препарати йоду. Однак фармакокорекція за допомогою медикаментів не завжди відрізняється достатньою клінічною ефективністю, зручністю застосування, а при тривалому застосуванні може викликати побічні ефекти.

За таких умов зростає роль лікарських рослин, що мають багатогранний спектр коригуючих властивостей щодо організму. У цьому аспекті інтерес становить розробка фармакологічних препаратів на основі рослинної сировини, які б використовувались для лікування й профілактики зниженої функції щитоподібної залози. У народній медицині часто використовуються різні лікарські рослини, такі як водорості бурі, ламинарія цукриста, аконіт байкальський, дрок красильний, ковила периста, медунка лікарська, мох ісландський, фейхоа, фукус пухирчатий, перстач білий та ін.

Найбільш перспективним джерелом біологічно активних речовин тиреотропної дії є лікарська рослина цетрарія ісландська.

**Метою** нашого дослідження було вивчення впливу водного екстракту сланів цетрарії ісландської на рівень йодвісних гормонів щитоподібної залози і тиреотропного гормону гіпофізу на моделі мерказоліл-індукованого гіпотиреозу у щурів.

**Матеріали та методи.** Експериментальний гіпотиреоз у щурів відтворювали щоденним введенням водного розчину мерказолілу у дозі 500 мг/л замість питної води протягом 30 днів. Досліджувані засоби вводили внутрішньошлунково протягом 21-го дня, починаючи з 13-ої доби введення мерказолілу. Після закінчення терміну тварин виводили з експерименту шляхом миттєвої декапітації під тіопенталовим наркозом. Про ступінь відтворення гіпотиреозу судили по зміні рівня гормонів тироксину і трийодтироніну у сироватці крові. Як препарат порівняння використовували Йодомарин.

Експериментальні тварини були поділені на 4 групи по 10 щурів у кожній: 1 – інтактний контроль; 2 – щури, що отримували тиреостатик мерказоліл; 3 – щури, що на тлі мерказолілу отримували водний екстракт сланів цетрарії ісландської (1 мл/100 г маси тіла); 4 – щури, що на тлі мерказолілу отримували Йодомарин (12 мкг йоду/кг маси тіла). В сироватці крові визначали концентрацію тироксину (Т4), трийодтироніну (Т3) та тиреотропного гормону (ТТГ) методом імуноферментного аналізу з використанням тест-систем.

Отримані результати статистично оброблялись за допомогою стандартного пакета статистичних програм «Statistica 6,0».

**Результати та їх обговорення.** В результаті проведених досліджень було встановлено, що вживання мерказолілу призводило до вірогідного підвищення рівня ТТГ у 2 рази ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з групою інтактного контролю та зниження синтетичної функції щитоподібної залози, що проявлялося у зменшенні рівня тиреоїдних гормонів. Рівні тироксину і трийодтироніну були статистично вірогідно меншими ніж у інтактних тварин у 2,2 та 1,7 разу ( $p < 0,05$ ) відповідно (рис. 1).

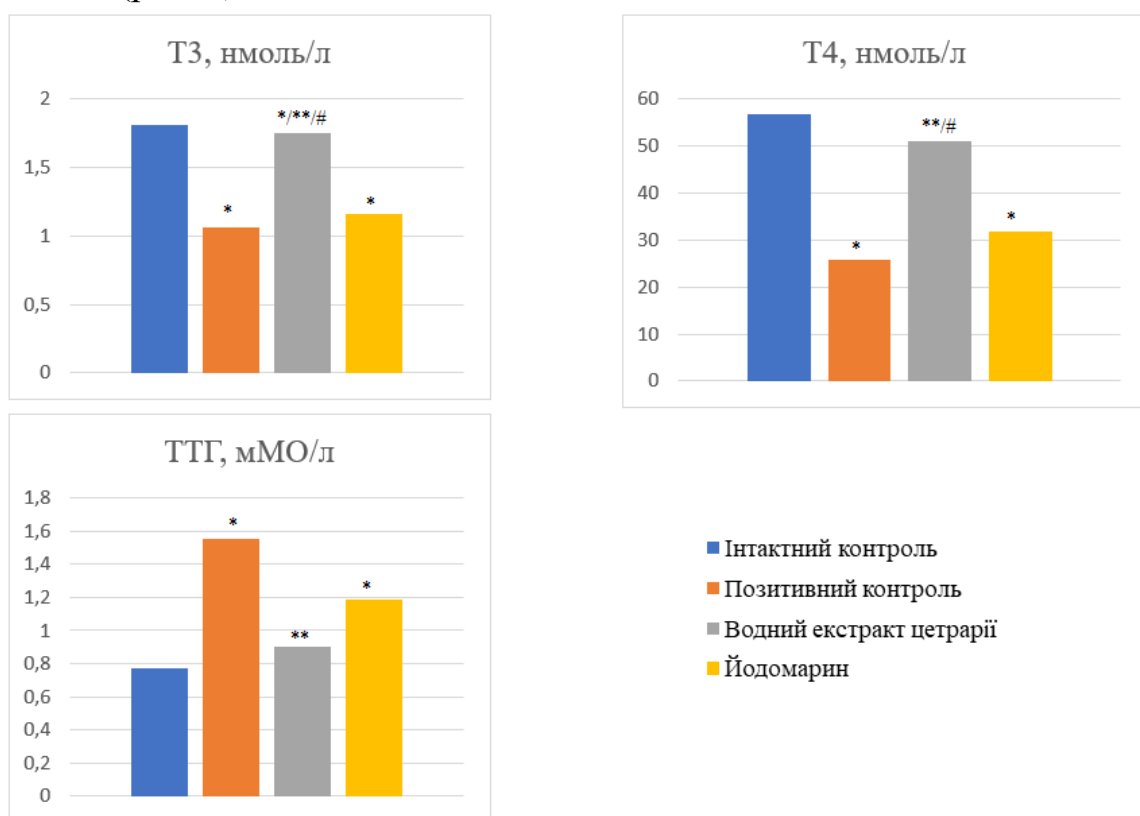


Рисунок 1. Вміст тиреоїдних гормонів та ТТГ у сироватці крові щурів експериментальних груп (n=10)

Примітки. \* – відмінності статистично значущі відносно групи інтактного контролю ( $p \leq 0,05$ );

\*\* – відмінності статистично значущі відносно групи позитивного контролю ( $p \leq 0,05$ );

# - відмінності статистично значущі відповідно групи Йодомарин ( $p \leq 0,05$ );

n – кількість тварин у групі.

Отримані результати свідчать про розвиток у дослідних тварин групи позитивного контролю стану гіпотиреозу з характерними клінічними ознаками.

Курсове введення тваринам водного екстракту сланів цетрарії ісландської на тлі мерказоліл-індукованого гіпотиреозу сприяло збільшенню тиреоїдних гормонів щитоподібної залози та зменшення рівня ТТГ до рівня показників у тварин інтактного контролю. Так, рівень Т<sub>3</sub> вірогідно збільшився у 1,7 рази ( $p < 0,05$ ), Т<sub>4</sub> вірогідно збільшився у 1,97 рази ( $p < 0,05$ ), ТТГ вірогідно зменшився у 1,7 рази ( $p < 0,05$ ). При використанні водного екстракту цетрарії була встановлена активність на синтетичну функцію щитоподібної залози, яка була вище ніж у препарату порівняння Йодомарину, застосування якого призводило до підвищення рівня Т<sub>3</sub> і Т<sub>4</sub> у 1,1 та 1,23 разу, відповідно, а рівень ТТГ знизився у 1,3 разу. Слід зазначити, що за збільшенням рівню Т<sub>3</sub> водний екстракт цетрарії перевищував ефект Йодомарину в 1,5 разу, а за впливом на показник Т<sub>4</sub> – у 1,6 разу ( $p \leq 0,05$ ), відповідно.

**Висновки.** 1. Мерказоліл-індукований гіпотиреоз призводить до зниження рівня тироксину та трийодтироніну та підвищення рівня тиреотропного гормону у сироватці крові, що характеризує зниження функціональної активності щитоподібної залози у дослідних тварин. 2. Застосування водного екстракту сланів цетрарії ісландської за умов мерказоліл-індукованого гіпотиреозу призводять до вірогідного збільшення Т<sub>3</sub> та Т<sub>4</sub> і зменшення ТТГ. 3. Проведені дослідження свідчать про перспективу подальших поглиблених досліджень сланів цетрарії ісландської як перспективного об'єкта для створення препаратів для фармакокорекції гіпотиреозу.

## ВПЛИВ НАСТОЙКИ ЛИСТЕЦЯ РЯСКИ МАЛОЇ НА ПОКАЗНИКИ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ У ГІПОТИРЕОЇДНИХ ЩУРІВ

**Кононенко А.Г., Кравченко В.М.**

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

*alevtina19820103@gmail.com*

**Вступ.** Порухення функціональної активності будь-якої залози внутрішньої секреції призводить до зміни метаболічних процесів і, як наслідок, дисбалансу в системі гомеостазу. Особливу роль в забезпеченні адаптації грають гормони, синтезовані щитоподібною залозою, – тироксин і трийодтиронін, які впливають на широкий спектр метаболічних і фізіологічних процесів. Вони грають ключову роль в метаболізмі холестерину, атерогенних і антиатерогенних фракцій ліпопротеїдів.

Корекція показників ліпідного обміну при дисфункції щитоподібної залози може бути пов'язана з надходженням тиреоїдних гормонів або біологічно



активних речовин у кровотоку із засобів, що використовуються для лікування порушень метаболічних процесів. Найбільш перспективним джерелом біологічно активних речовин є лікарські рослини, до яких відноситься і ряска мала (*Lemna minor* S.F. gray).

**Мета дослідження.** Вивчення впливу 30% настойки листеця ряски малої на показники ліпідного обміну у гіпотиреоїдних щурів.

**Матеріали та методи.** Експериментальний гіпотиреоз відтворювали щоденним введенням перхлорату натрію у вигляді 1% розчину замість питної води протягом 20 днів. Експериментальні тварини були поділені на 3 групи по 10 щурів у кожній: 1-а – інтактний контроль, 2-а – гіпотиреоїдні щури – тварини, що отримували перхлорат натрію, 3-а – гіпотиреоїдні щури, що отримували 30% спиртову настоянку листеця ряски малої внутрішньошлунково з 21-ої по 41-у добу експерименту. Після закінчення терміну дослідження тварин виводили з експерименту шляхом миттєвої декапітації, в сироватці крові визначали концентрацію трийодтироніну ( $T_3$ ) і тетраіодтироніну ( $T_4$ ) методом імуноферментного аналізу та оцінювали показники ліпідного обміну (вміст загальних ліпідів (ЗЛ), тригліцеридів (ТГ), загального холестерину (ЗХС), ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) та ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) ензиматичним колориметричним методом. Статистичний аналіз отриманих результатів проводили за допомогою стандартного пакета статистичних програм «Statistica 6,0».

**Результати та обговорення.** Результати імуноферментного аналізу сироватки крові щурів показали, що вживання перхлорату натрію призводило до зменшення рівня тиреоїдних гормонів в порівнянні з даними інтактною групи тварин. Рівень  $T_4$  знизився на 56,6% ( $p \leq 0,05$ ),  $T_3$  – на 47,5% ( $p \leq 0,05$ ). Курсове введення 30% настойки листеця ряски малої сприяло підвищенню синтетичної функції щитоподібної залози, що проявлялося у підвищенні рівня  $T_4$  та  $T_3$  в 2,2 та 1,7 рази, відповідно, порівняно з гіпотиреоїдними тваринами. Гіпотиреоїдний стан, викликаний введенням перхлорату натрію, також супроводжувався змінами ліпідного спектру сироватки крові. Вміст ЗЛ підвищувався на 57,1%, ЗХ – на 26,9%, ЛПНЩ – на 42,1%, ТГ – на 65,2% ( $p \leq 0,05$ ). При цьому, варто зазначити, що вміст ЛПВЩ залишався на рівні групи щурів інтактного контролю. Після 21-денного застосування 30% настойки листеця ряски у гіпотиреоїдних щурів спостерігались позитивні зміни в ліпідному спектрі. Вміст ЗЛ у сироватці крові дослідних тварин знижувався в 1,4 рази, ЗХС – в 1,2 рази, ЛПНЩ – в 1,3 рази та ТГ – в 1,5 рази ( $p \leq 0,05$ ).

Отримані дані свідчать, що 30% настоянка ряски малої чинить коригуючу дію на ліпідний профіль за рахунок вмісту комплексу біологічно активних речовин, а не за рахунок екстрагенту.

**Висновки.** Отримані дані свідчать, що застосування 30% настоянки листеця ряски малої сприяло підвищенню рівня тиреоїдних гормонів та зменшенню вмісту показників ліпідного обміну у сироватці крові тварин з експериментальним гіпотиреозом. Таким чином, 30% настоянка листеця ряски малої може бути віднесена до регуляторів гіпофункції щитовидної залози і ліпідного профілю та є перспективною для подальшого вивчення її ефективності та механізмів дії на інших моделях експериментального гіпотиреозу.

## **ВПЛИВ КОМПЛЕКСУ ГЛІКОЗИДІВ ФЕНОЛЬНИХ СПОЛУК З АМІНОКИСЛОТОЮ АРГІНІН З ЛИСТЯ БРУСНИЦІ ЗВИЧАЙНОЇ (КГФА) НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ПРИ ДОВГОТРИВАЛОМУ ВВЕДЕННІ**

**Цеменко К.В.**

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

*k-cemenko@ukr.net*

**Вступ** Інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ), що супроводжуються запаленням, є однією з найбільш значущих проблем сучасної медицини та посідають третє місце серед усіх інфекційних захворювань загалом. ІСШ – одна з причин хронічної ниркової недостатності, що визначає важливість їх своєчасного лікування і проведення ефективною профілактики. Однією з перспективних лікарських рослин, яка застосовується для профілактики рецидивів ІСШ є брусниця звичайна (*Vaccinium vitis-idaea*). Зазвичай у клінічній практиці рослинні лікарські засоби пацієнти приймають курсом, тобто застосовують протягом тривалого часу, особливо при лікуванні та профілактиці хронічних захворювань. Як наслідок тривале вживання будь-яких лікарських засобів може призвести до виникнення появи небажаних ефектів, тому важливим компонентом доклінічних досліджень безпечності майбутніх лікарських засобів є вивчення їх впливу на біохімічні показники, морфологічний стан внутрішніх органів експериментальних тварин при тривалому застосуванні

**Мета дослідження.** Оцінити вплив КГФА у дозі 100 мг/кг на гематологічні, біохімічні, функціональні показники при довготривалому введенні.

**Матеріали та методи.** Вивчення біохімічних показників функціонального стану печінки (визначення АлАт, АсАт, альбуміну, білірубину в сироватці крові) та функціонального стану нирок (визначення сечовини у сечі

та у сироватці крові, креатиніну у сечі та сироватці крові) проводили на напівавтоматичному біохімічному аналізаторі MapLab (Італія) згідно інструкцій до кожного набору окремо.

**Результати дослідження.** КГФА у дозі 100 мг/кг в цілому не справляє токсичного впливу на загальнотрофічні процеси, функції печінки та нирок. Усі досліджувані показники не виходили за межі значень групи контролю.

**Висновки.** Встановлено, що внутрішньошлункове введення КГФА у дозі 100 мг/кг протягом 3 місяців не призводило у піддослідних тварин до ознак інтоксикації та летальних ефектів. Також не встановлено значущих порушень загального стану і поведінки тварин.

## **КОРИГУЮЧИЙ ВПЛИВ КРЕМУ НА ОСНОВІ КОРИ ВЕРБИ БІЛОЇ ТА ЦИНКУ НА ТЛІ ІНДУКОВАНОГО ЗАПАЛЕННЯ**

**Підгайна В.В., Малоштан Л.М., Шаталова О.М.**

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

*Valentina.pidgaina@gmail.com*

**Вступ.** Проблема захворювань шкіри є актуальною у сучасній медицині. Наукові прогнози свідчать про значне збільшення кількості хворих на хронічні дерматози та їх більш тяжкий перебіг. Дерматози – захворювання шкіри, що характеризується запаленням, лущенням, набряклістю та неприємними відчуттями. Це поняття містить зміни шкіри різноманітного генезу: дистрофічні, запальні, інфекційні, спадкові тощо. Можуть траплятися повсюдно та у будь-якому віці. До хронічних дерматозів, відносять атопічний дерматит, псоріаз, екзему. З літературних даних відомо, що розвиток хронічних дерматозів вивчені неповно, а їх розуміння становить проблему через їхню клінічно-патогенетичну неоднорідність. Обов'язковим компонентом розвитку дерматозів є ендотеліальна дисфункція, припускають, що основна роль у розвитку даного явища належить «окисному стресу», що розвивається на тлі дисфункції фагоцитів, антиоксидантного захисту. У регуляції імунної відповіді значна роль належить цитокінам, вони індукують та регулюють запалення, фагоцитоз, апоптоз та інші біологічні реакції.

Безсумнівно, однією з актуальних задач виявлення патогенетичних механізмів дерматозів є вивчення біохімічних змін в уражених ділянках шкіри і організмі при даному захворюванні, для розробки і обґрунтування адекватної фармакотерапії. Для лікування дерматозів використовують препарати, які мають протимікробну, протизапальну, знеболювальну, жарознижувачу активність.

**Мета дослідження.** Саме тому, ціллю нашої роботи було вивчення протизапальної активності крему з кори верби білої та цинку з метою оцінки впливу на розвиток дерматозів.

**Матеріали та методи.** Запалення викликали субплантарним уведенням 1% розчину карагеніну у задню лапу щурів та спостерігали за розвитком набряку протягом 5 годин. Досліджувані м'які лікарські форми наносили за 1 годину до введення та після введення карагеніну тонким шаром.

**Результати та обговорення.** Результати дослідження показали, що в групі досліджуваного крему на основі кори верби білої та цинку достовірно запалення зменшувалося на 4 годину спостереження, середнє значення протизапальної активності крему дорівнювало 15%. Застосування препарату порівняння крему псорікарп пригнічувало розвиток запалення, але не виразно і без статистичних висновків. Найвища активність припадала на 4 годину спостереження. Середнє значення протизапальної активності крему псорікарп дорівнювало 9%. В групі контрольної патології після введення флогогенного агенту запалення розвивалося через 1 годину та його збільшення протягом усього експерименту.

**Висновок.** Дослідження свідчать, що крем на основі кори верби білої і цинку, проявляв більш виразну активність ніж референтний препарат на моделі карагенінового запалення у щурів, яка супроводжується простагландин – кініновим запаленням медіаторів.

Таким чином досліджуваний крем на основі фітохімічного складу є перспективним при застосуванні дерматозів різного генезу, які супроводжуються запальною реакцією і може використовуватися в якості профілактичного засобу.



## ПРОТИЗАПАЛЬНА АКТИВНІСТЬ НОВОСТВОРЕНОГО ЕКСТРАКТУ МАРУНИ ДІВОЧОЇ НА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ МОДЕЛІ АРТРИТУ У ЩУРІВ

Міщенко О.Я., Кириченко І.В., Кошова О.Ю.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

*mishchoksana@gmail.com*

**Вступ.** Ревматоїдний артрит (РА) – це хронічне системне захворювання з прогресуючим ураженням переважно периферичних (синовіальних) суглобів за типом ерозивно-деструктивного поліартриту, що суттєво погіршує якість життя хворих, призводить до тимчасової та стійкої втрати працездатності та пов'язані із передчасною смертністю. Незважаючи на те, що за останні десятиліття було досягнуто значного прогресу в лікуванні РА, фармакотерапія цього захворювання залишається найактуальнішою проблемою клінічної медицини та фармакології. Одним з напрямків вирішення цієї задачі є пошук та розробка засобів з протизапальними та хондропротекторними властивостями на основі рослинної сировини. Перспективним джерелом біологічно активних речовин з потенційними протизапальними та аналгетичними властивостями є маруна дівоча (*Tanacetum parthenium L.*), родини Айстрові (*Asteraceae*), з якої був отриманий стандартизований екстракт на кафедрі ботаніки НФаУ. Хімічний склад маруни дівочої представлений фенольними сполуками, флавоноїдами, сесквітерпеновими лактонами, ефірними оліями тощо. У попередніх дослідженнях встановлені виразні протизапальні та аналгетичні властивості екстракту з трави маруни дівочої (ЕМД) на моделях гострого запалення.

**Мета** даної роботи — дослідження протизапальної дії екстракту маруни дівочої (ЕМД) на моделі хронічного запалення у щурів, модельованого повним ад'ювантом Фрейнда (ПАФ).

**Матеріали та методи.** Досліди проведено на білих нелінійних щурах самцях, отриманих з віварію ЦНДЛ НФаУ згідно з «Загальними етичними принципами експериментів на тваринах», що узгоджуються з положеннями «Європейської конвенції із захисту хребетних тварин, що використовуються в експериментальних та інших наукових цілях» (Страсбург, 1986 р. зі змінами, 1998 р.). Протизапальні властивості ЕМД у дозі 50 мг/кг досліджували на моделі ад'ювантного артрити (АДА). Як препарат порівняння використовували відомий НПЗЗ «Диклофенак натрію» (виробництва ПрАТ «ФФ Дарниця» (с. EG30919)), який є найбільш вживаним неселективним інгібітором ЦОГ-1 і ЦОГ-2 з виразними аналгетичними і протизапальними властивостями, дозою 8 мг/кг. Найпоширенішою в експериментальній фармакології моделлю системного запалення, яка найбільш близько відтворює патогенез і морфофункціональні

зміни при колагенових захворюваннях у людей, є ад'ювантний артрит у щурів. Хронічне запалення викликали одноразовим підшкірним введенням в основу хвоста щурів-самців з масою тіла 200-220 г 0,1 мл ПАФ. Через 7 діб у підшову правої задньої кінцівки щурів введення ПАФ повторювали. Досліджувані засоби вводили з 1-го дня експерименту і впродовж чотирьох тижнів щодня внутрішньошлунково 1 раз на добу: ЕМД у вигляді водного розчину, препарат порівняння – у вигляді 1% суспензії крохмалю для мінімізації наслідків побічної дії засобу щодо шлунково-кишкового тракту. Об'єм ураженої стопи (кількість витисненої рідини (V, мл) при зануренні пошкодженої лапи тварини у колбу пристрою) вимірювали за допомогою плетизмометру LE7500 (фірма «PANLAB», Італія) в динаміці – на 1, 5, 10, 15, 20, 25 та 30 добу після введення другої дози ПАФ у праву лапу. Для загальної оцінки протизапальної дії досліджуваних засобів використовували інтегральний показник АУС (мл/добу спостереження) – площа під кривими «виразність набряку/доба спостереження».

**Результати та обговорення.** Лікування ЕМД та препаратом порівняння диклофенаком натрію призводило до зниження виразності набряку, викликаного ПАФ. Співставлення отриманих даних у дослідних групах показало деякі відмінності у динаміці терапевтичної дії досліджуваних засобів. Так, диклофенак натрію, як потужний протизапальний засіб, чинив виразну антиексудативну дію вже на першу добу спостереження на рівні 22%. У подальшому виразність антиексудативної дії поступово наростала і з 10-15 доби залишалася вираженою до кінця експерименту в середньому на рівні 33%.

На відміну від препарату порівняння за застосування ЕМД у перші 4 доби статистично значущого зниження виразності набряку не реєстрували, але у чисельному вираженні об'єм лапи у щурів цієї групи був нижчим на 6-12% за такий у тварин з групи позитивного контролю. Проте, починаючи з 10 доби ефективність ЕМД підвищувалася майже до рівня препарату порівняння і зберігалася до кінця експерименту на стабільно високому рівні – у середньому 32% (10-30 доба). Визначення площі під кривими динаміки змін об'єму лапи протягом експерименту, показало відсутність статистичної значущості відмінностей між досліджуваними групами: за застосування ЕМД АУС дорівнювала 74 мл/добу, за застосування препарату порівняння диклофенаку натрію дещо менше – 69 мл/добу.

**Висновки.** За ефективністю на експериментальній моделі РА новостворений екстракт маруни дівочої у дозі 50 мг/кг не поступається препарату порівняння диклофенаку натрію (8 мг/кг), що обумовлює перспективність його подальших досліджень як ефективного протизапального засобу.

## ОНКОМАРКЕРИ У ДІАГНОСТИЦІ РАКУ ТОВСТОГО КИШЕЧНИКА

Должикова О.В., Єрмоєнко Р.Ф., Любарчук І.В.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна.

*dolzhikova.elena20@gmail.com*

**Вступ.** Рак товстої кишки (РТК) – найчастіше діагностоване злоякісне захворювання шлунково-кишкового тракту. Діагностика РТК носить комплексний характер, при цьому лабораторні методи дослідження займають одну з центральних позицій. Серед рекомендованих Протоколом методів та показників виділяють онкомаркери, концентрація яких різко зростає при наявності злоякісного процесу. Рівень онкомаркерів також дозволяє виявити патологічний процес задовго до появи перших проявів, зробити висновок у складних діагностичних ситуаціях, отримати цінну прогностичну інформацію.

**Мета дослідження.** Проаналізувати маркерні показники лабораторної діагностики раку товстого кишечника.

**Матеріали та методи.** Аналіз сучасних літературних джерел та результатів передових досліджень у галузі медицини щодо лабораторної діагностики раку товстого кишечника.

**Результати та обговорення.** Серед відомих онкомаркерів найбільш повно вивчені та найширше з метою клініко-діагностичного аналізу РТК застосовують раковий ембріональний антиген (РЕА) та компліментарний маркер СА 19.9. РЕА – глікопротеїд клітинної мембрани. Діагностичне і прогностичне значення обговорюється вже третє десятиліття. Рівень РЕА підвищується в разі розвитку пухлин різної локалізації та точно відображає ситуацію злоякісного процесу. Клітини, які експресують маркер, стимулюють метастазування, зв'язуючись з рецепторами РЕА. Аналіз крові на РЕА використовується у діагностиці перш за все раку прямої і товстої кишки. РЕА – неспецифічний, так як утворюється при раку різної локалізації, але в разі онкологічного процесу його показник різко зростає і може досягти великих значень. Онкомаркер РЕА допомагає виявляти рецидиви і оцінити ефективність терапії. Маркер СА19.9 за структурою також є глікопротеїном і має прогностичне значення: при рівні понад 37 од/мл ризик смерті після операції в найближчі 3 роки зростає в 4 рази. Подібно РЕА, СА 19.9 не є специфічним, не відображає гістологічний тип пухлини. Але за даними ряду авторів спільне дослідження онкомаркерів СА 19.9 та РЕА дозволяє досягти більш високої чутливості та оцінити прогноз РТК.

**Висновки.** Таким чином, лабораторна діагностика онкомаркерів РТК є важливим етапом для прогнозу захворювання, призначення терапії та контролю ефективності лікування.

## ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА БІОХІМІЧНИХ МАРКЕРІВ ЦИТОТОКСИЧНОСТІ ПРОТИПУХЛИННИХ ПРЕПАРАТІВ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

**Вєтрова К.В., Сахарова Т.С.**

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

*vkv\_katya@ukr.net*

**Вступ.** Суттєвим недоліком протипухлинних препаратів, які широко застосовуються в онкологічній практиці, є відсутність селективності їхньої дії, що виявляється низкою побічних органотоксичних ефектів. Ранніми біохімічними маркерами ушкодження інтактних органів на тлі антибластомної терапії є зміна активності цитозольних ферментів аспартатамінотрансферази (АсАТ) та аланінамінотрансферази (АлАТ) у сироватці крові. Визначення активності цих ферментів не лише дозволяє скласти уявлення про ступінь ураження окремих органів-мішеней, зокрема, серця (переважає АсАТ) чи печінки (переважає АлАТ), але й провести попередню диференціальну діагностику на підставі розрахунку їх співвідношення – коефіцієнту де Рітиса.

**Мета дослідження.** У експерименті на щурах провести оцінку вираженості кардіо-та гепатотоксичності цитостатиків за результатами біохімічного аналізу сироватки крові (активність трансаміназ, індекс де Рітиса).

**Матеріали та методи.** Відтворення лікарської інтоксикації у експерименті на щурах здійснювали введенням доксорубіцину (ДОКС) (протягом 4-х тижнів внутрішньоочеревинно у дозі 5 мг/кг маси тіла (сумарно 20 мг/кг), циклофосфаміду (ЦФ) (протягом тижня внутрішньом'язово у дозі 10 мг/кг (сумарно за 7 днів 70 мг/кг) та метотрексату (МТ) (однократно внутрішньоочеревинно у дозі 20 мг/кг). Активність АсАТ та АлАТ визначали за допомогою наборів фірми «Lachema» (Чехія), розраховували коефіцієнт де Рітиса (співвідношення АсАТ/АлАТ), проводили статистичну обробку отриманих результатів з використанням t-критерію Ст'юдента.

**Результати та обговорення.** На тлі введення усіх протипухлинних препаратів спостерігалось вірогідне зростання активності АсАТ і АлАТ відносно значень інтактної групи. Значення індексу де Рітиса достовірно підвищувалось (на 24%) лише у групі тварин з ДОКС, що є більш характерним для ушкодження міокарду. У групах щурів, які отримували ЦФ та МТ значення цього показника зменшувалось на 10% за введення ЦФ та на 44% ( $p \leq 0,05$ ) – МТ, що вважається достовірною ознакою токсичного ураження печінки і співвідноситься зі ступенем пошкодження органу.

**Висновки.** Визначення біохімічного індексу де Рітиса попередньо дозволяє оцінити органотропність токсичної дії препаратів-цитостатиків, що може бути використано при плануванні фармакологічного експерименту за відповідною тематикою.



## ВИЗНАЧЕННЯ ВМІСТУ ЦИТРУЛІНУ В КРОВІ ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК, ЯКІ ЛІКУЮТЬСЯ ДІАЛІЗОМ

<sup>1,2</sup>Васильченко В.С., <sup>1</sup>Король Л.В., <sup>1</sup>Лобода.О.М., <sup>2</sup>Кучменко О.Б.

<sup>1</sup>Державна установа «Інститут нефрології Національної академії медичних наук України», Київ, Україна

<sup>2</sup>Національний університет «Києво-Могилянська академія», Київ, Україна  
*vasylchenkovita@gmail.com*

**Вступ.** На сьогодні існує потреба у пошуках чутливих та ефективних біомаркерів для діагностики та моніторингу прогресування хронічної хвороби нирок. Крім того, під час клінічних досліджень нових лікарських засобів існує необхідність у високочутливих біомаркерах ушкодження нирок для розуміння ефективності та безпечності потенційної та існуючої терапії. Найчастіше для цього використовуються речовини, кількість яких збільшується за ниркової патології або сама наявність їх свідчить про розвиток метаболічних порушень. Застосування метаболоміків сприяло виявленню нових біомаркерів хронічної хвороби нирок, таких як ацилкарнітин, гліцероліпіди, диметиларгінін, та метаболітів триптофану, циклу лимонної кислоти та циклу сечовини. Одним з новітніх метаболічних маркерів, який активно вивчається останнім часом, є цитрулін.

Цитрулін є одним із важливих регуляторів проміжного обміну речовин, а нирки є основним органом, де відбувається метаболізм цитруліну, тому визначення його вмісту у крові може бути використано в якості специфічного біохімічного маркера для оцінки функціонального стану нирок. Крім того, цитрулін вивчається як маркер у діагностиці серцево-судинних захворювань, особливо за артеріальної гіпертензії.

**Мета дослідження.** Метою дослідження було визначення концентрації цитруліну у крові пацієнтів з хронічною хворобою нирок як метаболічного маркера.

**Матеріали та методи.** Для досягнення мети в сироватці крові пацієнтів з хронічною хворобою нирок, які отримували діалізу терапію (n = 50) визначали концентрацію цитруліну спектрофотометричним методом (Snell, 1964). Отримані результати порівнювали з контрольною групою умовно здорових донорів (n = 25) того ж віку та статі параметричними методами статистичної обробки у програмі MedCalc.

**Результати та обговорення.** Встановлено, що у сироватці крові пацієнтів з хронічною хворобою нирок, які отримували діалізу терапію, підвищується концентрація цитруліну на 51% (p<0,02) у порівнянні з показниками у контрольній групі умовно здорових донорів. Збільшення вмісту цитруліну корелювало з показниками вмісту креатиніну та сечовини у крові хворих, які теж зростали на 52% та 87% відповідно.

**Висновки.** Визначення концентрації цитруліну у крові пацієнтів з хронічною хворобою нирок, які отримували діалізу терапію може використовуватись як додатковий чутливий та специфічний показник деталізації стану хворого.

## МЕЗЕНХІМАЛЬНІ СТОВБУРОВІ КЛІТИНИ ПРИ КОРЕКЦІЇ ГІПОТИРЕОЗУ ТА ЙОГО УСКЛАДНЕНЬ

<sup>1</sup>Сиротенко Л.А., <sup>1</sup>Курилко Ю.С., <sup>2</sup>Бабійчук Л.В.

<sup>1</sup>Інститут проблем ендокринної патології імені В.Я. Данилевського НАМН України», Харків, Україна.

<sup>2</sup>Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАН України, Харків, Україна.  
*salarisa17@gmail.com*

**Вступ.** Недостатність тиреоїдних гормонів призводить до низки важких ускладнень, зокрема, ураження серцево-судинної та кісткової системи, розвитку атеросклеротичних проявів і порушень у системі гомеостазу. Тому при пошуку та створенні нових засобів корекції тиреоїдної патології слід зосереджуватись на можливості корекції не лише тиреоїдної функції, а й супутньо виникаючих патологічних станів.

Наукові дослідження останніх років свідчать про часте поєднання захворювань щитовидної залози (ЩЗ), патологій серця і печінки та їх глибокого взаємозв'язку. Реалізація ефектів тиреоїдних гормонів значною мірою залежить від функцій останньої. З іншого боку, зміни функціональної активності ЩЗ також викликають порушення з боку печінки. Зокрема, тироксин впливає на обмін азотистих речовин який значною мірою відбувається саме в печінці і серцевому м'язі.

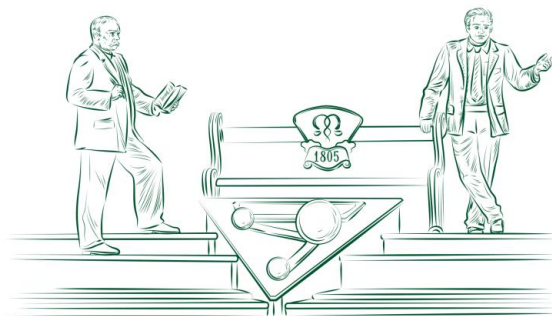
**Мета дослідження.** Визначити можливості застосування мезенхімальних стовбурових клітин для корекції експериментального гіпотиреозу та профілактики розвитку пов'язаних з гіпофункцією щитовидної залози метаболічних розладів та ряд показників, що характеризують азотистий обмін і опосередковано – стан печінки та серцевого м'язу щурів з експериментальним гіпотиреозом.

**Матеріали і методи.** Дослідження проведено на 40 статевозрілих самцях щурів з експериментальним гіпотиреозом (мерказоліл у дозі 10 мг/кг протягом 1 місяця). Щурам вводили алогенні кріоконсервовані клітини фетальних мезенхімально-мезодермальних тканин (культура стовбурових клітин ISED Body) одноразово внутрішньовенно із розрахунку  $0,5 \times 10^6$  клітин на одну тварину. Визначення вмісту тиреоїдних гормонів проведено за допомогою

стандартних комерційних тест-наборів для імуноферментного аналізу виробництва фірми «Гранум» (Україна). Біохімічні дослідження проводили з використанням стандартних комерційних тест наборів реактивів фірми «Філісіті-Діагностика», м. Дніпро згідно з інструкцією по використанню.

**Результати та обговорення.** При відтворенні гіпотиреозу у щурів реєстрували зниження рівню тиреоїдних гормонів, Т-лімфоцитів та імунорегуляторного індексу (ІРІ), виявлялися ознаки лейкопенії та збільшення атерогенних фракцій ліпідів. Слід окремо відзначити що за умов дефіциту тиреоїдних гормонів і у щурів відбувалося вірогідне зниження рівня загального білка і сечовини, і значущого зростання аланінамінотрансферази (АлАТ) та аспартатамінотрансферази (АсАТ) в сироватці крові. Що вказує на функціональні розлади у серцево-судинної системі та печінці. За показниками коефіцієнта Рітса (АсАТ/АлАТ), що збільшувався, можна припустити, що порушення в серцевому м'язі відбувалися в більшому ступеню. Введення культури стовбурових клітин призводило до відновлення гістоструктури ЩЗ, підвищувало рівень тиреоїдних гормонів в крові та сприяло нормалізації досліджених показників, зокрема, ліпідного профілю, підйому показника ІРІ, зниженню рівня амінотрансфераз та ін. Під впливом культури стовбурових клітин спостерігалось зростання показників білкового обміну та зниження рівня обох трансфераз у порівнянні з контрольною групою щурів з гіпотиреозом.

**Висновки:** Мезенхімальні стовбурові клітини мали позитивний вплив щодо відновлення функціональної активності щитовидної залози щурів з індукованим гіпотиреозом. Отримані дані вказують на їх протекторну активність відносно нівелювання метаболічних розладів, що виникають на тлі гіпотиреозу. Стосовно азотистого обміну, в умовах корекції гіпотиреозу, виявлено позитивний вплив стовбурових клітин на функціональний стан серцево-судинної системи та печінки. Реалізація даного ефекту виникає за рахунок поступового відновлення функції ЩЗ, та безпосередню дію на серцево-судинну систему та печінкову паренхіму.



## STUDY OF THE PARAMETERS OF HEMOSTASIS, LIPID AND CARBOHYDRATE EXCHANGE IN RATS WITH A MODIFIED MODEL OF EXPERIMENTAL METABOLIC SYNDROME

**Shutova N.A., Kuzmina I.Yu.**

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

*irina.u.kuzmina@gmail.com*

**Introduction.** Metabolic syndrome (MS) is one of the most pressing problems of modern medicine; it is a chain of interrelated disorders, primarily of lipid and carbohydrate metabolism. It is known that an increase in the activity of adipose tissue stimulates adipocytes to produce pro- and anti-inflammatory mediators, which leads to the development of low-level chronic inflammation (HCI), which practically does not have clinical manifestations, but can be detected by an increase in the blood or organ homogenate of biochemical markers – cytokines.

**The Aim** of the study was to assess the relationship between changes in the parameters of the hemostasis system and metabolic disorders in rats with experimental metabolic syndrome.

**Materials and Methods.** The experiment was carried out on animals in which the closest resemblance to the biochemical and histomorphological parameters of humans is observed, which makes it possible to extrapolate with sufficient confidence the results of the study to the human body.

The work was carried out on 40 white outbred male rats weighing 300-330 g. The authors strictly observed the ethical principles established by the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals.

MS was simulated on rats by activating "voluntary" hyperphagia: animals, on the background of a high-calorie diet, underwent pharmacological correction of the feeling of hunger.

Modeling of metabolic syndrome was carried out on rats by prescribing a high-calorie diet and administering Betaspan subcutaneously once a week at a dose of 20 µg/kg weight, dissolved in 0.2 ml of purified and sterilized olive oil for 6 weeks and aurothioglucose, which was injected intraperitoneally into dose of 10 mcg/kg once a week for 6 weeks. (Patent of Ukraine for invention No. 118945, 25.03.19r. "Method for modeling metabolic syndrome in an experiment" authors Kuzmina I.Yu., Shutova N.A., Nikolaeva O.V.).

The study of the model was carried out on 40 white outbred male rats, which were divided into two groups. Rats of the 1st, experimental corpse (n = 25) were simulated MS for 6 weeks. The control group consisted of individuals (n = 15) on a standard diet of compound feed. After 6 weeks of keeping the animals on a high-calorie diet, the parameters of the carbohydrate (glucose concentration) and lipid profiles (total

cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, triglycerides) and changes in body weight were determined.

To assess the state of vascular platelet and plasma hemostasis, standard coagulological methods were used: determination of platelet aggregation induced by adenosine diphosphate; anticoagulant activity according to the test of activated partial thromboplastin time; the level of endogenous heparin according to Shestakov; total, non-enzymatic and enzymatic fibrinolytic activity of blood plasma on plates of unstabilized fibrin.

For statistical evaluation, all data were entered into Excel spreadsheets. The analysis of the results was carried out using licensed statistical programs Windows. In this case, the mean values of each of the indicators, the standard deviation, the mean error of the arithmetic mean, as well as the assessment of the distribution of values were calculated.

**Results and Discussion.** It was found that the use of a high-calorie diet and activation of "voluntary" hyperphagia for 6 weeks causes the development of metabolic syndrome in experimental animals: an increase in plasma glucose levels, an increase in total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol and triglycerides, and the development of obesity. This is accompanied by dysfunction of the hemostasis system: inhibition of the fibrinolytic activity of blood plasma, both due to a decrease in non-enzymatic fibrinolysis, and due to a decrease in enzymatic fibrinolytic activity; increased platelet aggregation; an increase in procoagulant activity and a decrease in the level of endogenous heparin in the blood plasma of animals.

When modeling MS in rats of the 1st group for 6 weeks, it led to an increase in the concentration of glucose in the blood of animals by 73%, an increase in the content of total cholesterol (TC), high density lipoproteins (HDL-cholesterol) and triglycerides by 31%, respectively, compared with a control group. Also, the experimental rats of the 1st group developed obesity, since the weight gain was 3 times greater than that of the control animals.

At the same time, inhibition of fibrinolysis was observed, the parameters of which decreased by 35% compared to the control.

The data obtained indicate the development of hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, hyperglycemia, an increase in excess body weight, hypercoagulation and hypofibrinolysis, characteristic of metabolic disorders and dysfunction of the hemostasis system. It was established for the first time that MS decreases the level of endogenous heparin in the plasma, which reduces the anticoagulant potential of the blood and promotes the development of thrombotic conditions.

**Conclusions.** The modified experimental model of metabolic disorders in animals reflects the main signs of the development of metabolic syndrome in humans

and can be used to study the pathological processes that arise in this pathology, as well as to develop methods of prevention and treatment.

The modeling MS in rats of the 1st group for 6 weeks, it led to an increase in the concentration of glucose in the blood of animals by 73%, an increase in the content of total cholesterol (TC), high density lipoproteins (HDL-cholesterol) and triglycerides by 31%, respectively, compared with a control group. MS decreases the level of endogenous heparin in the plasma, which reduces the anticoagulant potential of the blood and promotes the development of thrombotic conditions.

## **ВЛИЯНИЕ ПРЕРЫВИСТЫХ ХОЛОДОВЫХ ВОЗДЕЙСТВИЙ НА БУРУЮ ЖИРОВУЮ ТКАНЬ И ЯИЧНИКИ КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПОЛИКИСТОЗЕ**

**Жуликова М.В.**

Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина  
*irina.u.kuzmina@gmail.com*

**Введение.** Одним из возможных факторов патогенеза СПКЯ в настоящее время называют нарушение функции жировой ткани, связанное с резистентностью к инсулину вызванного экзогенным введением дегидроэпиандростендиола-сульфат (ДГА-сульфат).

**Целью** исследования явилось изучить морфометрические показатели яичников крыс и бурой жировой ткани при экспериментальном моделировании СПКЯ на фоне прерывистых холодových воздействий (ПХВ).

**Материалы и методы.** Эксперименты на животных проведены в соответствии с «Общими принципами экспериментов на животных», одобренными I Национальным конгрессом по биоэтике (20.09.01 г., Киев, Украина) и согласованными с положениями «Европейской Конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей».

Исследования проведены на 40 белых самках крысах 4 недельного возраста линии Vistar, массой 50-60, которые были разделены на 5 групп: 1-я - 8 крыс, которые подвергались ПХВ; 2-я – 8 крыс, которым на фоне ПХВ проводили введение ДГА-сульфата, растворенного в 0,2 мл очищенного и стерилизованного оливкового масла; 3-я – 8 крыс, которым вызывали экспериментальный СПКЯ введением только ДГА- сульфата, без ПХВ; 4-я группа – 8 животных, которым вводили только оливковое масло без ДГА- сульфата и ПХВ; 5-я -8 крыс, которым ничего не вводили - интактный контроль и не подвергали воздействию ПХВ.

ПХВ здійснювали шляхом утримання тварин протягом 4 годин в камері, в якій підтримувалися світловий режим, і температура  $+4^{\circ}\text{C}$ . Залишені 20 ч тварини перебували при нормальних умовах температури оточуючого середовища та світлового режиму. Крыс охолоджували щодня протягом 25 днів.

Крысам 2 і 3 груп моделювали полікістозний процес в яєчниках шляхом підшкірного введення  $8\text{ мг}/100\text{ г}$  маси тіла масляного розчину ДГА-сульфат, щодня, протягом 25 днів.

На 28 днів тварин забивали, забирали яєчники і бурюю жирову тканину (БЖТ) із міжлопаточної області. Органи фіксували в 4% параформальдегіді (ПФА, Sigma) протягом 4 ч, після чого перенесли на 12 годин в 25% розчин сахарози на фосфатно-солевому буфері (PBS). Заморозували органи в монтируючій середі Tissue-Tek («Sakura», Японія) і до приготування криостатних срізів зберігали в рідкому азоті.

Гістологічному дослідженню піддалися БЖТ і яєчники експериментальних тварин. Для приготування криостатних срізів органи вилучали із низкотемпературного сховища і виготовляли срізи тканини товщиною 5 мкм на криомікротомі MEV (Германія). Срізи фарбували гематоксилином і еозином за стандартною методикою.

Мікрофотозйомку виробляли з допомогою світлооптичного мікроскопа з цифровою камерою Amscope IN300T (Китай). Морфометричний аналіз фотографій серійних срізів, фарбованих гематоксилином і еозином, здійснювали з допомогою програми для обробки зображень AxioVision Rel 4.7.

Підраховували кількість адипоцитів БЖТ різних типів. Адипоцити розділили на 3 типи: А1 – що містять одну велику ліпідну краплю; А2 – що містять одну велику і кілька малих ліпідних крапель; А3 – що містять багато малих ліпідних крапель. Підраховували 100 адипоцитів в різних срізах. Кількість клітин кожного типу виражали в відсотках від загальної кількості підрахованих адипоцитів. В визначенні морфологічних показників яєчників входили: середня кількість фолликулів різних типів, кіст і жовтих тіл. Підрахунки виробляли на 15 срізах тканини яєчників, отриманих від кожного із експериментальних тварин. Показники нормували на 1 сріз тканини.

Статистичну обробку результатів проводили з допомогою програм «Excel» і «Stactica 10». Перевіряли дані на нормальність розподілу з допомогою тесту Колмогорова і Смирнова, використовували однофакторний дисперсійний аналіз для порівняння двох вибірок, достовірними вважалися

различия при  $p < 0,05$ . Количественные данные представляли в виде среднего значения  $\pm$  стандартное отклонение.

**Результаты и обсуждения.** БЖТ состоит из специализированных адипоцитов, отличающихся от адипоцитов белой жировой ткани. В группе 1 (ПХВ) наблюдалось уменьшение количества адипоцитов 1 и 2 типа по сравнению с интактной тканью. Визуально, ткань приобретала более плотную упаковку и выраженный буро-коричневый цвет.

У животных 2 группы, которым проводили введение ДГА-сульфата в условиях общего охлаждения, наблюдались признаки, характерные для интактной ткани: сохранялись клетки с крупными жировыми вакуолями. При этом участки с плотно упакованными адипоцитами с мелкими жировыми включениями (А1) перемежались зонами, представленными адипоцитами 1 и 2 типа.

На фоне введения ДГА-сульфата без ПХВ (3 группа) в БЖТ сохранялись основные морфологические признаки, характерные для 4 и 5 группы животных.

Морфометрический анализ позволил провести количественную оценку изменений цитоморфологического профиля БЖТ при использованных воздействиях. Установлено достоверное уменьшение количества клеток А1 типа в БЖТ животных с ПХВ (1 группа) и клеток А3 в БЖТ животных с ПХВ+ ДГА-сульфат (2 группа) по сравнению с интактным контролем.

Интересная особенность наблюдалась в отношении изменения количества клеток типа А2. Во всех 4 экспериментальных группах количество адипоцитов типа А2 было достоверно выше значений интактного контроля. Определенные нами клетки А2 как адипоциты с одной крупной жировой вакуолью и несколькими мелкими, по-видимому, являются «переходным» типом между А1 – запасующими адипоцитами и А3 – функционально-активными адипоцитами. Увеличение количества таких клеток, возможно, отражает состояние функциональной нагрузки на БЖТ в условиях применения внешних воздействий (охлаждение, стресс от инъекции ДГА-сульфата или оливкового масла).

Обобщая результаты, можно отметить, что под воздействием холода в БЖТ животных происходят адаптивные реакции, направленные на мобилизацию липидных запасов для генерации тепла. При введении ДГА-сульфата наблюдаются изменения, которые так же можно охарактеризовать как активацию БЖТ.

Количественные морфометрические показатели яичников крыс экспериментальных и интактной группы показали, что в группах с введением ДГА-сульфата (группы 2 и 3) наблюдалось увеличение количества преантральных и антральных фолликулов. 3-я группа (ДГЭА без охлаждения) также характеризовалась повышенным количеством атретических фолликулов.



Несмотря на то, что в группе, подвергнутой охлаждению на фоне введения ДГА-сульфата (группа 2), также увеличивается количество преантральных и антральных фолликулов, кист в яичниках не наблюдается. Это может свидетельствовать о защитном влиянии активированной БЖТ на регуляцию процесса созревания фолликулов. Возможно, активация БЖТ путем длительного холодого воздействия приводит к повышению уровня адипокинов, которые опосредованно могут влиять на секрецию гормонов репродукции и препятствовать развитию кистозных изменений в яичниках.

**Выводы.** 1. Гистологические исследования и морфометрический анализ позволяют сделать вывод об активации БЖТ у крыс, подвергнутых ПХВ (при +4°C в течение 4 ч) на протяжении 25 суток. 2. Введение ДГА-сульфата 4-недельным самкам крыс на протяжении 25 суток приводит к возникновению кист в яичниках. 3. ПХВ на фоне введения ДГА-сульфата препятствует развитию кистозных изменений в яичниках крыс.

## ЗНАЧЕННЯ БІОХІМІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ КРОВІ У ВИВЧЕННІ ІМУНОДЕФІЦИТНОГО СТАНУ ТВАРИН

<sup>1,2</sup>Дунаєвська О.Ф., <sup>2</sup>Горальський Л.П., <sup>2</sup>Сокульський І.М., <sup>2</sup>Колеснік Н.Л.

<sup>1,2</sup>Житомирський базовий фармацевтичний фаховий коледж, Житомир, Україна

<sup>2</sup>Поліський національний університет, Житомир, Україна

*oksana\_fd@ukr.net*

**Вступ.** Імунодефіцитний стан – це клініко-лабораторний синдром недостатності ефекторних функцій імунокомпетентних клітин, який супроводжується функціональним дефектом одного або кількох імунологічних ланцюгів. Він проявляється, насамперед, неспроможністю організму давати повноцінну імунну відповідь на дію чужорідних агентів, більшим ризиком розвитку аутоімунних, алергічних захворювань. Дані класичної імунології свідчать, що генетично детермінована чи набута недостатність імунної системи є спонукальною умовою виникнення різних захворювань, особливо інфекційних, а також онкологічних. На фоні імунодефіциту деяка системна грибкова інфекція (особливо *Cryptococcus*, *Aspergillus*) являє загрозу для життя. В тяжких випадках можливий розвиток синдрому імунопараліча. Визначити стан імунітету (резистентності) тільки за одним показником (клітинним або гуморальним) достовірно неможливо. В організмі внаслідок компенсаторних явищ за недостатньої функції клітинних факторів посилюють захисну функцію гуморальні фактори і навпаки.

**Мета дослідження:** комплексне вивчення вмісту загального білка, білку за фракціями, загальних імуноглобуліни, фагоцитарної активності (ФА) та індексу фагоцитозу (ФІ).

**Матеріали та методи.** Для досліду було сформовано дві групи клінічно здорових собак, які народились та утримувались в м. Житомирі (контрольна група) та які народились і були вирощені в зоні радіоактивного забруднення (м. Овруч). Співвідношення за статтю становило: самці – самиці 1:1. Ці групи тварин включали 2 вікові підгрупи: цуценята 2-х місячного віку та статевозрілі собаки 2-х років. Визначення кількості загального білку в сироватці крові тварин здійснювали рефрактометричним методом з використанням рефрактометра типу РЛУ, загальну кількість імуноглобулінів сироватки крові – за реакцією помутніння з сульфатом цинку. Отримані результати порівнювали з контрольною групою (n=10) методами статистичної обробки у програмі MedCalc.

**Результати та обговорення.** Кількість загального білка, а також фракційних альбумінів і глобулінів знаходилась в межах норми. Разом з тим привертає на себе увагу тенденція до зменшення двох з трьох перерахованих показників у статевозрілих собак м. Овруча. При дослідженні групи гамма-глобулінів спостерігається достовірно ( $p < 0,05$ ) зменшення цього показника у собак м. Овруча у порівнянні з тваринами м. Житомира на 4,4%. Кількість імуноглобулінів у сироватці крові у тварин із зони радіоактивного забрудненої місцевості відносно контрольної групи достовірно ( $p < 0,01$ ) зменшується в 2,9 рази і становить  $3,02 \pm 0,78$  мг/мл. Показники ФА та ФІ відповідно зменшились на 8% та 3,6%.

Відомо, що фракції гамма-глобулінів містять основну масу антитіл (імуноглобулінів), які забезпечують гуморальний захист організму, тому кількість їх у сироватці крові залежить від морфологічної зрілості й функціональної повноцінності імунореактивної тканини. Нашими дослідженнями встановлено, що у цуценят, народжених в зоні радіоактивного забруднення, спостерігається тенденція до зменшення на 2% вмісту гамма-глобулінів відносно тварин-аналогів з м. Житомира. Достовірно ( $p < 0,01$ ) зменшується майже вдвічі з  $9,16 \pm 0,60$  мг/мл до  $4,32 \pm 0,95$  мг/мл вміст імуноглобулінів. Також достовірно ( $p < 0,05$ ) зменшується на 9,4% ФА нейтрофілів крові та відбувається тенденція до зменшення на 26,7% ФІ.

**Висновки.** При дії малих доз іонізуючому випромінювання на організм тварин, згідно наших біохімічних досліджень сироватки крові, відбувається зниження резистентності організму. У комплексі з гістологічними, гістохімічними, гематологічними дослідження ми можемо констатувати вторинний імунодефіцитний стан у тварин.

## АНТИДІАБЕТИЧНИЙ ЕФЕКТ КОМПЛЕКСУ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН, ВИДІЛЕНИХ З *GALEGA OFFICINALIS L.*

Гачкова Г.Я., Сибірна Н.О.

Львівський національний університет імені Івана Франка

*halyna.hachkova@lnu.edu.ua*

**Вступ.** Враховуючи мультифакторність патогенезу цукрового діабету, доцільним є застосування у комплексній терапії цього захворювання природнозбалансованих антидіабетичних препаратів, які виявлятимуть комплексну різноспрямовану дію на різні ланки патогенезу захворювання (знижуватимуть рівень глікемії, нівелюватимуть шкідливі для організму прояви оксидативного стресу, сприятимуть відновленню інсуліноутворювальної функції підшлункової залози).

Перспективною сировиною для створення антидіабетичних препаратів природного походження є козлятник лікарський (*Galega officinalis L.*). Літературні дані про гіпоглікемічну дію рослини даного виду суперечливі. Раніше вважали, що гіпоглікемічний ефект зумовлений наявністю у його складі алкалоїдів, які є токсичними. Водночас, є літературні дані, в яких вказується, про те, що гіпоглікемічну дію виявляє і безалкалоїдна фракція.

**Мета дослідження.** Дослідити гіпоглікемічну дію та з'ясувати біохімічні механізми протекторного впливу комплексу біологічно активних речовин, виділених з *Galega officinalis L.* на структурно-функціональний стану  $\beta$ -клітин підшлункової залози за умов експериментального цукрового діабету (ЕЦД).

**Матеріали і методи.** У роботі було використано козлятник лікарський, який інтродуковано у ботанічному саду ЛНУ імені Івана Франка. Отримання безалкалоїдної фракції екстракту козлятника лікарського (БФЕКЛ) здійснювали згідно розробленого нами протоколу, описаному у патенті (UA 96839 U, Сибірна, 2015). ЕЦД індукували внутрішньочеревним введенням стрептозотоцину (Sigma, США) у дозі 5,5 мг/100 г маси тіла тварини. Через два тижні після індукції цукрового діабету тваринам вводили БФЕКЛ (0,6 г/кг та 1,2 г/кг) впродовж 14 діб. Аналіз гістологічних препаратів підшлункової залози проводили за допомогою світлового мікроскопу Olympus CX-41. Морфометричний аналіз острівцевого апарату підшлункової залози проводили використовуючи комп'ютерну програму ImageJ (NIH, США). Вміст інсуліну, С-пептиду та ФНП- $\alpha$  у визначали імуноферментним методом згідно інструкцій фірм-виробників застосовуючи стандартні набори ELISA (Sigma, США та Millipore, США). Вміст ТБК-позитивних продуктів, відновленого глутатіону, активність глутатіонпероксидази (ГПО) визначали спектрофотометрично.

**Результати та обговорення.** Встановлено виражений гіпоглікемічний ефект БФЕКЛ за умов ЕЦД. Введення цього екстракту тваринам, хворим на діабет, зумовлювало зниження концентрації глюкози (на 63 %) та вмісту глікозильованого гемоглобіну у крові (на 41%) щодо діабету, а також підвищення толерантності до глюкози, про що свідчить зниження площі під глікемічними кривими (на 47%). Доведено протекторний вплив БФЕКЛ у дозі 1,2 г/кг на острівцевий апарат підшлункової залози за умов ЕЦД, про що свідчить збільшення кількості острівців Лангерганса на стандартній площі зрізу, їхньої площі, діаметру, об'єму та кількості  $\beta$ -клітин, порівняно з діабетом.

Для обґрунтування механізмів цитопротекторної дії цього екстракту нами було досліджено зміни показників, який характеризують функціональний стан  $\beta$ -клітин – вміст інсуліну та С-пептиду, а також прозапального цитокіну ФНП- $\alpha$ . Після чотирнадцятиденного курсу введення екстракту козлятника лікарського тваринам з ЕЦД, концентрація інсуліну та С-пептиду у плазмі крові щурів підвищувалася в 1,7 та 2,2 рази відповідно, порівняно з діабетом. ФНП- $\alpha$  є одним з головних цитокінів, який індукує апоптоз інсулінопродукуючих клітин при цукровому діабеті. Встановлено зниження вмісту ФНП- $\alpha$  у підшлунковій залозі тварин хворих на діабет, яким вводили БФЕКЛ на 37 % щодо діабету.

Відомо, що  $\beta$ -клітини острівців Лангерса підшлункової залози є чутливими до оксидативного стресу, оскільки містять низький рівень антиоксидантів. З огляду на це, ми дослідили вплив екстракту козлятника лікарського на систему антиоксидантного захисту підшлункової залози за умов цукрового діабету. При введенні БФЕКЛ тваринам з ЕЦД встановлено вірогідне підвищення активності ГПО (на 20 %) та вмісту відновленого глутатіону (на 87%) у гомогенатах підшлункової залози, порівняно з діабетом, що супроводжувалося істотним зниженням вмісту ТБК-позитивних продуктів.

**Висновки.** Доведено виражену антидіабетичну дію БФЕКЛ на моделі стрептозотоцин-індукованого діабету. Цитопротекторний вплив досліджуваного екстракту на інкреторний апарат підшлункової залози за умов цукрового діабету ми пояснюємо наявністю у його складі біологічно активних речовин, які здатні регулювати активність ключових ферментів антиоксидантної системи та запобігати надпродукції АФО (фітол, флавоноїди, вітамін Е), а також пригнічувати утворення прозапального цитокіну ФНП- $\alpha$  (естери ліноленової кислоти), а отже знижувати їхню цитотоксичну дію.

**ЗМІСТ  
CONTENT  
СОДЕРЖАНИЕ**

<b>Nodar Sulashvili, Natia Kvizhinadze, Margarita Beglaryan, Marika Sulashvili SPECIFICITIES OF PHARMACOTHERAPEUTIC MEDICATION TENETS OF THE COVID-19 PANDEMIC UNTIL GLOBAL VACCINATION .....</b>	<b>14</b>
<b>Nodar Sulashvili, Natia Kvizhinadze, Margarita Beglaryan, Marika Sulashvili THE FEATURES OF THE TRICARBOXYLIC ACID CYCLE METABOLITES METABOLISM DURING THE MITOCHONDRIAL CYCLE PHYSIOLOGY AND PATHOLOGY .....</b>	<b>21</b>
<b>Nodar Sulashvili, Natia Kvizhinadze, Margarita Beglaryan, Marika Sulashvili THE SCIENTIFIC DISCUSSION OF THE CORRELATION AMONG PENTOSE PHOSPHATE PATHWAY AND CANCER CELL FEATURES .....</b>	<b>29</b>
<b>Nodar Sulashvili, Natia Kvizhinadze, Margarita Beglaryan, Marika Sulashvili THE SCIENTIFIC STUDY OF NEW CHARACTERISTICS FOR PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF OSTEOPOROSIS DISEASE .....</b>	<b>36</b>
<b>Nodar Sulashvili, Natia Kvizhinadze, Margarita Beglaryan, Marika Sulashvili THE PECULIARITIES OF PHARMACOTHERAPEUTICAL TREATMENT OF PARKINSON'S DISEASE .....</b>	<b>43</b>
<b>Nodar Sulashvili, Luiza Gabunia, Gohar Gevork Parsadanyan, Margarita Beglaryan, Marika Sulashvili THE PARTICULARITIES FOR THE OXIDATIVE PHOSPHORYLATION REARWARDS GLYCOLYSIS IN THE VIEW POINT OF SPERMATOZOA FUEL CONSUMPTION .....</b>	<b>50</b>
<b>Nodar Sulashvili, Luiza Gabunia, Gohar Gevork Parsadanyan, Margarita Beglaryan, Marika Sulashvili THE SCIENTIFIC DISCUSSION OF THE ROLE OF SEX HORMONES IN THE INFLUENCE OF THE BRAIN EFFECTS ON GENDER DIFFERENCES .....</b>	<b>57</b>
<b>Bashar Jabbar Ali Al-Sahlane, Ashour H. Dawood, Firas Aziz Rahi PATHOPHYSIOLOGICAL ASSOCIATION OF FUNCTIONAL CONSTIPATION AND METABOLIC DISORDERS. PERSPECTIVES ON THE PHARMACOCORRECTION OF DIGESTIVE SYSTEM DISORDERS BY PLANT FIBERS AS AN EXAMPLE OF THE USE OF EUROPEAN PLUM .....</b>	<b>64</b>

Bashar Jabbar Ali Al-Sahlanee <b>STUDY OF LIPOTROPIC ACTION OF EXTRACT FROM EUROPEAN PLUM «PRUNOFIT» ON MODEL OF ALCOHOLIC HEPATITIS .....</b>	<b>74</b>
Чапау А.Х., Хыдырова О.Т. <b>ИЗМЕНЕНИЯ СОННЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ .....</b>	<b>78</b>
Кирилюк А.А. <b>МЕХАНИЗМ ПАТОГЕНЕЗА COVID-19: РОЛЬ ЦИНКА В РАЗВИТИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ .....</b>	<b>79</b>
Marika Sulashvili, Naira Chichoyan, Luiza Gabunia, Nino Abuladze, Margarita Beglaryan, Nodar Sulashvili <b>MECHANISMS OF HEREDITARY PREDISPOSITION AND ENVIRONMENTAL TRIGGERS OF AUTOIMMUNE THYROIDITIS .....</b>	<b>85</b>
Marika Sulashvili, Luiza Gabunia, Margarita Beglaryan, Tamar Okropiridze, Nino Abuladze, Nodar Sulashvili <b>MOLECULAR AND BIOCHEMICAL MECHANISMS OF CELLULAR SENESCENCE IN THE SCOPE OF OXIDATIVE STRESS AND ANTIOXIDANTS .....</b>	<b>93</b>
Marika Sulashvili, Luiza Gabunia, Margarita Beglaryan, Nino Abuladze, Tamar Okropiridze, Nodar Sulashvili <b>THE PECULIARITIES OF PCSK9 INHIBITORS IN THE TREATMENT OF HYPERCHOLESTEROLEMIA .....</b>	<b>105</b>
Marika Sulashvili, Luiza Gabunia, Margarita Beglaryan, Nino Abuladze, Tamar Okropiridze, Nodar Sulashvili <b>THE SPECIFICITIES OF MOLECULAR, CELLULAR AND BIOLOGICAL MECHANISM OF ACTION COVID-19 VACCINES AND ITS PHARMACOTHERAPEUTIC PERSPECTIVES IN GENERAL .....</b>	<b>112</b>
Петрин Т.С., Писанчин О.В., Нагалєвська М.Р., Сибірна Н.О. <b>ВПЛИВ ВОДНОГО ЕКСТРАКТУ ЛИСТЯ ЯКОНА (SMALLANTHUS SONCHIFOLIUS) НА ЛІПІДНИЙ ПРОФІЛЬ ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ.....</b>	<b>119</b>
Otchenashenko O.O. <b>IN SILICO: COMPUTER MODELING AS A WAY TO STUDY BIOLOGICAL SYSTEMS .....</b>	<b>120</b>

Сіренко О.В., Кучеренко Е.О., Короп О.Г., Бойко Л.Т., Глущенко А.В., Беляєва Ю.В. <b>ДИНАМІКА ОКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНИХ ПРОЦЕСІВ У ПРАЦІВНИКІВ ВО «КАПРОЛАКТАМ» ПРИ ТРИВАЛОМУ ВПЛИВІ БАГАТОКОМПОНЕНТНИХ ОРГАНІЧНИХ СУМІШЕЙ .....</b>	<b>122</b>
Natalia Kurhaluk, Halyna Tkachenko <b>LYSOSOMAL ACTIVITY IS AN IMPORTANT CHARACTERISTIC OF ETHANOL-INDUCED OXIDATIVE STRESS IN THE LIVER OF MICE: ROLE OF MELATONIN .....</b>	<b>124</b>
Юссеф Летраш <b>БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ФИТОХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА АРГАНОВОГО МАСЛА .....</b>	<b>129</b>
Kuchurka O.M., Chaban M. O., Brodyak I.V., Kucharska A.Z., Sybirna N.O. <b>THE EFFECT OF LOGANIC ACID, AN IRIDOID GLYCOSIDE EXTRACTED FROM <i>CORNUS MAS L.</i> FRUITS, ON PLASMA LIPID PROFILE IN EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS .....</b>	<b>132</b>
Nataniel Stefanowski, Halyna Tkachenko, Natalia Kurhaluk <b>THE ANTIOXIDATIVE EFFECTS OF EXTRACTS DERIVED FROM STALKS AND ROOTS OF <i>CHELIDONIUM MAJUS L.</i> USING THE <i>IN VITRO</i> HUMAN BLOOD MODEL .....</b>	<b>133</b>
Савич А.О., Марчишин С.М. <b>ВПЛИВ РОСЛИННОГО ЗБОРУ НА БІЛКОВИЙ ОБМІН У ЩУРІВ З ДЕКСАМЕТАЗОН - ІНДУКОВОНОЮ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЮ .....</b>	<b>137</b>
Александрова К.В., Михальченко Є.К. <b>ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИОКСИДАНТНОЇ АКТИВНОСТІ СЕРЕД ПОХІДНИХ 3-БЕНЗИЛ-8-ПРОПІЛКСАНТИНУ .....</b>	<b>139</b>
Сабадашка М., Морозович А., Герцик Д., Стецюк В., Сибірна Н. <b>ФУНКЦІОНАЛЬНА АКТИВНІСТЬ ІМУНОКОМПЕТЕНТНИХ КЛІТИН ЗА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ У РАЗІ ВВЕДЕННЯ КОНЦЕНТРАТУ ЧЕРВОНОГО ВИНОГРАДНОГО ВИНА, ЗБАГАЧЕНОГО ПРИРОДНИМ КОМПЛЕКСОМ ПОЛІФЕНОЛІВ .....</b>	<b>141</b>
Андреєва І.Д., Осолодченко Т.П., Завада Н.П. <b>ПРОТИМІКРОБНА ДІЯ ГУСТИХ ЕКСТРАКТІВ ПОЛІФЕНОЛІВ <i>RUBUS IDAEUS</i> НА ГРАМПІОЗИТИВНІ МІКРООРГАНІЗМИ .....</b>	<b>142</b>
Александрова К.В., Федотов Є.Р., Шкода О.С. <b>ГОРМОНАЛЬНИЙ ФОН ХІРУРГІЧНИХ ХВОРИХ У ДИНАМІЦІ ОПЕРАЦІЙНОГО ЛІКУВАННЯ .....</b>	<b>144</b>

Андреєва І.Д., Осолодченко Т.П., Завада Н.П. <b>АКТИВНІСТЬ МОДИФІКОВАНИХ ПОХІДНИХ КВЕРЦЕТИНУ ДЕРЕВИНИ <i>RUBUS IDAEUS</i> ЩОДО ГРАМПОЗИТИВНИХ МІКРООРГАНІЗМІВ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ПЕРВИННОГО МІКРОБІОЛОГІЧНОГО СКРИНІНГУ .....</b>	<b>147</b>
Александрова К.В., Рудько Н.П., Крісанова Н.В. <b>БІОХІМІЧНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ АТЕРОСКЛЕРОЗУ .....</b>	<b>149</b>
Осолодченко Т.П., Андреєва І.Д., Рябова І.С. <b>АКТИВНІСТЬ МОДИФІКОВАНИХ ПОХІДНИХ КВЕРЦЕТИНУ ДЕРЕВИНИ <i>RUBUS IDAEUS</i> ЩОДО ГРАМНЕГАТИВНИХ МІКРООРГАНІЗМІВ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ПЕРВИННОГО МІКРОБІОЛОГІЧНОГО СКРИНІНГУ .....</b>	<b>152</b>
Ференчук Є.О. <b>ОКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНИЙ СТАН ГЕПАТОЦИТІВ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ НЕФРОПАТІЇ ТА ЗАСТОСУВАННЯ ГЛУТАТІОНУ .....</b>	<b>154</b>
Осолодченко Т.П., Андреєва І.Д., Рябова І.С. <b>ПРОТИМІКРОБНА ДІЯ ГУСТИХ ЕКСТРАКТІВ ПОЛІФЕНОЛІВ <i>RUBUS IDAEUS</i> НА ГРАМНЕГАТИВНІ МІКРООРГАНІЗМИ .....</b>	<b>155</b>
Черчесова О.Ю., Іванченко Д.Г. <b>ДОСЛІДЖЕННЯ ГІПОЛІПІДЕМІЧНОЇ АКТИВНОСТІ 8- АМІНОЗАМІЩЕНИХ 7-В-ГІДРОКСИ-Г-(4'-ХЛОРОФЕНОКСИ) ПРОПІЛ-3-МЕТИЛКСАНТИНУ .....</b>	<b>157</b>
Прокопюк В.Ю. <b>ЗБЕРЕЖЕНІСТЬ КРІОКОНСЕРВОВАНИХ З НЕПРОНИКАЛЬНИМИ КРІОПРОТЕКТОРАМИ СПЕРМАТОЗОЇДІВ МИШЕЙ З МОДЕЛЛЮ ЦИКЛОФОСФАМІДІНДУКОВАНОЇ ТЕСТІКУЛЯРНОЇ ТОКСИЧНОСТІ .....</b>	<b>160</b>
Іванченко Д.Г., Пахомова О.О. <b>ВИЗНАЧЕННЯ АНТИОКСИДАНТНОЇ АКТИВНОСТІ ЗАМІЩЕНИХ 8-МЕТИЛПІДЕНГІДРАЗИНОКСАНТИНІВ .....</b>	<b>161</b>
Самохіна Л.М., Ломако В.В. <b>АКТИВНІСТЬ ХІМАЗИ ТА ТОНІНУ У ЩУРІВ ПРИ СТИМУЛЬОВАНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ ЕМОЦІЙНОГО ТА ТОКСИЧНОГО ГЕНЕЗУ .....</b>	<b>163</b>
Ткаченко А.С., Прокопюк В.Ю., Оніщенко А.І. <b>ОЦІНКА ВПЛИВУ НАПІВОЧИЩЕНОГО КАРАГЕНАНУ НА ЖИТТЄЗДАТНІСТЬ ТА МІТОХОНДРІАЛЬНУ АКТИВНІСТЬ КЛІТИН КІСТКОВОГО МОЗКУ .....</b>	<b>168</b>



Novikova A.V., Akzhigitov R.A., Komburley Yu.A. <b>VITAMIN A NORMALIZES HEMATOLOGICAL INDICATORS IN ANIMALS WITH CU - INDUCED LIVER FIBROSIS .....</b>	<b>169</b>
Шпакова Н.М., Єршова Н.А., Шапкіна О.О., Ніпот О.Є., Орлова Н.В. <b>ЗНАЧЕННЯ ЕНЕРГЕТИЧНОГО СТАТУСУ ЕРИТРОЦИТІВ У ПРОЯВІ ЕФЕКТИВНОСТІ ХЛОРПРОМАЗИНУ ЗА СТРЕСОВИХ УМОВ .....</b>	<b>170</b>
Чабан М., Кучурка О., Бродяк І.В., Кухарська А., Сибірна Н. <b>ВПЛИВ ЕКСТРАКТІВ ЧЕРВОНИХ І ЖОВТИХ ПЛОДІВ ДЕРЕНУ СПРАВЖНЬОГО (<i>CORNUS MAS L.</i>) НА АКТИВНІСТЬ АМІНОТРАНСФЕРАЗ ПЛАЗМИ КРОВІ ЩУРІВ ЗІ СТРЕПТОЗОТОЦИНОВИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ .....</b>	<b>173</b>
Копильчук Г.П., Николайчук І.М., Сорока В.З. <b>АКТИВНІСТЬ ЕНЗИМІВ РЕГЕНЕРАЦІЇ ГЛУТАТІОНУ В ЕРИТРОЦИТАХ ЩУРІВ ЗА УМОВ НУТРИЄНТНОГО ДИСБАЛАНСУ .....</b>	<b>175</b>
Маслакова А.О., Кармаш О.І., Люта М.Я., Сибірна Н.О. <b>ВПЛИВ ФОТОБІОМОДУЛЯЦІЙНОЇ ТЕРАПІЇ НА РОЗВИТОК ОКСИДАТИВНО-НІТРАТИВНОГО СТРЕСУ В ЕРИТРОЦИТАХ ТА ПЛАЗМІ КРОВІ ЩУРІВ ЗА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ .....</b>	<b>178</b>
Чорна І.В. <b>КЛОНОГЕННИЙ АНАЛІЗ КЛІТИН ЛІНІЇ К562 МІЄЛОГЕННОЇ ЛЕЙКЕМІЇ ЛЮДИНИ ПІСЛЯ ВПЛИВУ ІОНІЗУЮЧОГО ОПРОМІНЕННЯ .....</b>	<b>181</b>
Trufanova N.A., Hubenia O.S., Siervatovska Ye.R., Kot Yu.H., Petrenko A.Yu <b>EFFECT OF ENCAPSULATION INTO ALGINATE HYDROGEL ON HUMAN MESENCHYMAL STROMAL CELLS PERFORMANCE AND METABOLIC MODE .....</b>	<b>182</b>
Белкіна І.О., Величко Н.Ф., Мараховський І.О., Коренева Є.М., Чистякова Е.Є., Смоленко Н. П., Кустова С.П., Бойко М.О., Бондаренко В.О. <b>ДЕЯКІ БІОХІМІЧНІ ЗМІНИ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ЛАБОРАТОРНИХ ТВАРИН ІЗ ПРОСТАТОПАТІЄЮ .....</b>	<b>183</b>
Горбач Т.В., Мартинова С.М., Гопкалов В.Г. <b>ХОЛЕСТЕРОЛ - РАННІЙ МАРКЕР НЕФРОПАТІЇ .....</b>	<b>185</b>
Строна В.І., Юрченко Т.М. <b>РЕАКЦІЯ КЛІТИННОГО ГЕНОМУ НА ОХОЛОДЖЕННЯ .....</b>	<b>186</b>

Цубанова Н.А., Трутаєва Л.М. <b>ВПЛИВ КОМБІНОВАНОГО ФІТОЗАСОБУ ПАНКРЕО-ПЛАНТ НА БАЛАНС ПОЛ-АОС ЗА УМОВ ГОСТРОГО ТЕТРАХЛОРМЕТАНОВОГО ГЕПАТИТУ .....</b>	<b>190</b>
Прокопюк В.Ю., Оніщенко А.І., Ткаченко А.С. <b>ВПЛИВ НАНОЧАСТИНОК GdYVO<sub>4</sub>: Eu<sup>3+</sup> НА МЕТАБОЛІЧНУ АКТИВНІСТЬ СПЛЕНОЦИТІВ .....</b>	<b>191</b>
Наконечна О.А., Васильєва І.М., Бабенко О.В. <b>ДОСЛІДЖЕННЯ ВМІСТУ СЕРПІНУ А4 В КРОВІ У ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ КОЛІТОМ .....</b>	<b>192</b>
Денисенко С.А., Стеценко С.А., Гойдина В.С. <b>ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНОГО И БЕЛКОВОГО ОБМЕНА В ПЕЧЕНИ НОВОРОЖДЕННЫХ КРЫСЯТ, ВНУТРИУТРОБНО ИСПЫТАВШИХ ВОЗДЕЙСТВИЕ СЛАБЫХ ЭЛЕКТРОМАГНИТНЫХ ПОЛЕЙ САНТИМЕТРОВОГО ДИАПАЗОНА .....</b>	<b>194</b>
Ohiienko S.L., Ilchenko Yu. M., Bondar A.Yu., Bozhkov A.I. <b>VARIABILITY SARS-COV-2 IGG TO S-PROTEIN IN DIFFERENT AGE PATIENTS .....</b>	<b>195</b>
Наконечна О.А., Смачило Р.М., Дудін С.В., Кислов О.В. <b>ВИЗНАЧЕННЯ ПАТОЛОГІЧНИХ ЗМІН В ОРГАНІЗМІ ЩУРІВ ПІСЛЯ ІМПЛАНТАЦІЇ МАТЕРІАЛІВ З ПОКРИТТЯМ НА ОСНОВІ ТАНТАЛА .....</b>	<b>197</b>
Попова Т.М., Губіна-Вакулик Г.І., Горбач Т.В., Наконечна О.А. <b>ЗМІНИ ЕНДОКРИННОЇ ФУНКЦІЇ СІМ'ЯНИКІВ ЩУРІВ ПІД ДІЄЮ ЕЛЕКТРОННИХ СИГАРЕТ .....</b>	<b>199</b>
Ломако В.В., Самохина Л.М. <b>ОТДЕЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ У САМОК КРЫС .....</b>	<b>201</b>
Копильчук Г.П., Николайчук І.М., Киричук Ю.Ю. <b>ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕТВОРЕННЯ ОРНІТИНУ В ПЕЧІНЦІ ЩУРІВ ЗА УМОВ ДИСБАЛАНСУ НУТРИЄНТІВ У ХАРЧОВОМУ РАЦІОНІ .....</b>	<b>205</b>
Репін М.В., Марченко Л.М., Говоруха Т.П., Чиж Ю.О., Строна В.І. <b>ВПЛИВ КРІОЕКСТРАКТУ ПЛАЦЕНТИ ТА МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ БЛОКАДИ РААС НА МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН НИРОК ЩУРІВ У ВІДДАЛЕНІ ТЕРМІНИ РОЗВИТКУ ХРОНІЧНОЇ НИРКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ .....</b>	<b>208</b>

Частій Т.В., Довга І.М., Іваннік В.Ю., Поволокіна І.В., Радченко О.О. <b>ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИМІКРОБНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ СУПОЗИТОРІЇВ З ОЛІЄЮ КМИНУ ЧОРНОГО ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ВАГІНАЛЬНИХ ІНФЕКЦІЙ .....</b>	<b>212</b>
Селюкова Н.Ю. <b>ФЕТОПЛАЦЕНТАРНА НЕДОСТАТНІСТЬ ЯК ПРИЧИНА ПОРУШЕНЬ ОКСИДАТИВНОГО СТАТУСУ У НАЩАДКІВ САМЦІВ .....</b>	<b>214</b>
Місюрьова С.В., Пропіснова В.В., Свід Н.О., Уваренко В.Л. <b>ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ БІОХІМІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ – ГАРАНТІЯ НАДІЙНОСТІ ТА ДОСТОВІРНОСТІ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛАБОРАТОРНИХ ВИМІРЮВАНЬ .....</b>	<b>216</b>
Журенко Д.С. <b>ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ НОВОГО ГЕЛЮ, ЩО МІСТИТЬ ЕКСТРАКТ КОРИ ДУБА ТА ЕКСТРАКТ АЛОЕ, ЗА УМОВ АФТОЗНОГО СТОМАТИТУ .....</b>	<b>219</b>
Ткачова О.В., Яковлева Л.В. <b>АНАЛІЗ СИСТЕМАТИЧНИХ ОГЛЯДІВ ПРО ДОВЕДЕНІ КЛІНІЧНІ ПОКАЗАННЯ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ ВЕРАПАМІЛУ .....</b>	<b>221</b>
Кравченко В.М., Сенюк І.В. <b>ВИВЧЕННЯ АНТИЕКСУДАТИВНОЇ АКТИВНОСТІ ОЛІЇ НАСІННЯ ВИНОГРАДУ НА МОДЕЛІ ГОСТРОГО ЗИМОЗАНОВОГО НАБРЯКУ КІНЦІВОК У ЩУРІВ .....</b>	<b>224</b>
Набока О.І., Пасинчук І.І. <b>ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ТРИВАЛОГО ВВЕДЕННЯ ЛОРАТАДИНУ НА БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ КРОВІ СТАТЕВОНЕЗРІЛИХ ЩУРІВ .....</b>	<b>226</b>
Набока О.І., Вороніна-Туззовських Ю.В., Кар О.О. <b>ВПЛИВ ХІНОКАРБУ, ГІДРОХЛОРТИАЗИДУ ТА ЕНАЛАПРИЛУ НА ВМІСТ ЦИРКУЛЮЮЧИХ ІМУННИХ КОМПЛЕКСІВ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ЩУРІВ ЗІ СПОНТАННОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ .....</b>	<b>228</b>
Тіщенко І.Ю., Філімонова Н.І., Дубініна Н.В., Дубініна Ю.В. <b>KLEBSIELLA OXYTOSA: ОСОБЛИВОСТІ АНТИБІОТИКОТЕРАПІЇ .....</b>	<b>229</b>
Кузнєцова В.Ю., Кравченко В.М., Сенюк І.В. <b>ВИВЧЕННЯ ПРОТИПУХЛИННИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ЛЕКТИНІВ ОМЕЛИ БІЛОЇ (VISCUM ALBUM) .....</b>	<b>231</b>

Naboka O.I., Glushchenko A.V., Filimonov I.O. <b>SCREENING STUDY ON ANTIOXIDIZING PROPERTIES OF EXTRACTS OF AERIAL PART OF BUPLEURUM AUREUM, HILL- GROWING SALTWORT HERB, FUMARIA SCHLEICHERI AND CYNARA SCOLYMUS IN VITRO .....</b>	<b>236</b>
Упир Т.В., Комісаренко М.А., Маслов О.Ю., Ленчик Л.В., Толмачова К.С. <b>ФІТОХІМІЧНЕ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ПОЛІСАХАРИДНОГО КОМПЛЕКСУ БАГНА ЗВИЧАЙНОГО ....</b>	<b>237</b>
Сенюк І.В., Ткаченко О.В. <b>ВИВЧЕННЯ АНТИЕКСУДАТИВНОЇ АКТИВНОСТІ ОЛІЇ НАСІННЯ ВИНОГРАДУ НА МОДЕЛІ ГОСТРОГО КАРАГЕНІНОВОГО НАБРЯКУ КІНЦІВОК У ЩУРІВ .....</b>	<b>238</b>
Упир Т.В., Маслов О.Ю., Комісаренко М.А., Колісник С.В. <b>ДОСЛІДЖЕННЯ ОРГАНІЧНИХ КИСЛОТ СУХОГО ЕКСТРАКТУ ПАГОНІВ <i>LEDUM PALUSTRE</i> .....</b>	<b>240</b>
Галузінська Л.В., Брюханова Т.О. <b>СТАН БІЛКОВОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ НА ПОШИРЕНИЙ ПСОРІАЗ .....</b>	<b>242</b>
Стороженко Г.В. <b>ЕФЕКТИ МОДУЛЯТОРІВ ОБМІНУ СФІНГОЛІПІДІВ НА ВМІСТ КАРДІОЛІПІНУ У ТКАНИНАХ СТАРИХ ЩУРІВ .....</b>	<b>244</b>
Матвійчук О.П., Карабут Л.В., Матвійчук А.В. <b>АНТИОКСИДАНТНА АКТИВНІСТЬ БЕНОФІЛІНУ НА ТЛІ ГОСТРОГО ПОШКОДЖЕННЯ НИРОК У ЩУРІВ ГЛІЦЕРОЛОМ .....</b>	<b>246</b>
Umarov U.A., Kolisnyk S.V., Kolisnyk O.V. <b>STUDY OF ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF PECTIN SUBSTANCES ISOLATED FROM THE ANISE (<i>PIMPINELLA ANISUM L.</i>) HERBS .....</b>	<b>248</b>
Fylymonenko V.P., Galuzinska L.V. <b>ANTI-ULCER ACTIVITY OF BLUEBERRY EXTRACT IN RATS .....</b>	<b>250</b>
Красільнікова О.А. <b>ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ ІНГІБІТОРІВ JNK У КОРЕКЦІЇ ТОКСИЧНИХ УРАЖЕНЬ ПЕЧІНКИ .....</b>	<b>251</b>
Silaeva L.F. <b>ANALYSIS OF MODERN MECHANISMS AND FACTORS OF INTERCELLULAR COMMUNICATIONS IN BACTERIA .....</b>	<b>253</b>

Артемова К.О., Малоштан Л.М. <b>ДОСЛІДЖЕННЯ ВЕНОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ СУХОГО ЕКСТРАКТУ З ПАГОНІВ ВЕРБИ САХАЛІНСЬКОЇ .....</b>	<b>254</b>
Бондарев Є.В. <b>ОСОБЛИВОСТІ ЕТІОЛОГІЇ ТА ПАТОГЕНЕЗУ ПРИ ХОЛОДОВИХ ТРАВМАХ РІЗНОЇ ЕТІОЛОГІЇ .....</b>	<b>255</b>
Полуян С.М., Погосян О.Г., Шовкова З.В. <b>ВИДІЛЕННЯ БРОМГЕКСИНУ ТА ЙОГО МЕТАБОЛІТУ АМБРОКСОЛУ З БІОЛОГІЧНИХ РІДИН .....</b>	<b>257</b>
Філімонова Н.І., Тіщенко І.Ю., Гейдеріх О.Г., Шаповалова О.В. <b>ПРЕБІОТИЧНІ ТА АНТИМІКРОБНІ ВЛАСТИВОСТІ ЕКСТРАКТУ ПЛОДІВ СЛИВИ ДОМАШНЬОЇ .....</b>	<b>258</b>
Шовкова З.В., Ткаченко О.В., Полуян С.М., Погосян О.Г. <b>РОЗРОБКА МЕТОДИКИ ПРОБОПІДГОТОВКИ БІОЛОГІЧНИХ РІДИН ДЛЯ ЇХ АНАЛІЗУ НА СЕКНІДАЗОЛ .....</b>	<b>260</b>
Комісаренко М.А., Упир Т.В., Маслов О.Ю., Ленчик Л.В. <b>ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТА ПРОТИГРИБКОВОЇ ДІЇ З ЕКСТРАКТУ ПАГОНІВ МАЛИНИ ОДЕРЖАНОГО 20% РОЗЧИНОМ ЕТАНОЛУ .....</b>	<b>262</b>
Єгоркіна Д.М., Кравченко В.М. <b>НЕГАТИВНИЙ ВПЛИВ КОРОНАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ НА ПСИХІЧНЕ ЗДОРОВ'Я ТА НАСЛІДКИ СУЧАСНОГО LONG(POST)-COVID СИНДРОМУ НА ОРГАНІЗМ ЛЮДИНИ .....</b>	<b>264</b>
Маслов О.Ю., Комісаренко М.А., Упир Т.В. <b>ВИЗНАЧЕННЯ АНТИОКСИДАНТНОЇ АКТИВНОСТІ СПИРТОВОГО ЕКСТРАКТУ ЛИСТЯ ЗЕЛЕНОГО ЧАЮ .....</b>	<b>267</b>
Kravchenko G.B. <b>FAMILY ERICACEAE AS SOURCE OF NOVEL ANTI-DIABETIC MEDICATIONS .....</b>	<b>268</b>
Литкін Д.В., Подольський І.М., Погуляй А.О. <b>ВПЛИВ НАДФІЗІОЛОГІЧНИХ ДОЗ АСКОРБІНОВОЇ КИСЛОТИ ТА ХОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛУ ОКРЕМО ТА В КОМБІНАЦІЇ НА ОБМІН ФОСФАТІВ У ЩУРІВ .....</b>	<b>270</b>
Matar Mazen <b>HEPATORPROTECTIVE EFFECT OF BEARBERRY LEAVES EXTRACTS UNDER DEXAMETHASONE INDUCED INSULIN RESISTANCE IN RATS .....</b>	<b>271</b>

Юрченко К.Ю., Міщенко О.Я. <b>ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИЙ ХОЛЕСТАЗ: АНАЛІЗ БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ЯК КЛЮЧОВИХ КРИТЕРІЇВ РОЗВИТКУ .....</b>	<b>273</b>
Тозюк О.Ю. <b>ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ПОХІДНИХ ХІНАЗОЛІНУ НА МЕТАБОЛІЧНІ ЗМІНИ ПРИ ІНТЕНСИВНИХ ФІЗИЧНИХ НАВАНТАЖЕННЯХ .....</b>	<b>274</b>
Черних В.В., Шебеко С.К. Зупанець К.О. <b>АЗОТЕМІЧНИЙ СТАТУС У ЩУРІВ З НИРКОВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ПІД ВПЛИВОМ КОМБІНОВАНОГО ФІТОНІРИНГОВОГО ЗАСОБУ VNO 2103.....</b>	<b>276</b>
Щербак О.А., Кравченко В.М., Шаталова О.М. <b>ВПЛИВ ВОДНОГО ЕКСТРАКТУ ЦЕТРАРІЇ ІСЛАНДСЬКОЇ НА РІВЕНЬ ЙОДВІСНИХ ГОРМОНІВ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ТА ТИРЕОТРОПНОГО ГОРМОНУ ГІПОФІЗУ У ЩУРІВ НА ТЛІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГІПОТИРЕОЗУ.....</b>	<b>277</b>
Кононенко А.Г., Кравченко В.М. <b>ВПЛИВ НАСТОЙКИ ЛИСТЕЦЯ РЯСКИ МАЛОЇ НА ПОКАЗНИКИ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ У ГІПОТИРЕОЇДНИХ ЩУРІВ.....</b>	<b>279</b>
Цеменко К.В. <b>ВПЛИВ КОМПЛЕКСУ ГЛІКОЗИДІВ ФЕНОЛЬНИХ СПОЛУК З АМІНОКИСЛОТОЮ АРГІНІН З ЛИСТЯ БРУСНИЦІ ЗВИЧАЙНОЇ (КГФА) НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ПРИ ДОВГОТРИВАЛОМУ ВВЕДЕННІ .....</b>	<b>281</b>
Підгайна В.В., Малоштан Л.М., Шаталова О.М. <b>КОРИГУЮЧИЙ ВПЛИВ КРЕМУ НА ОСНОВІ КОРИ ВЕРБИ БІЛОЇ ТА ЦИНКУ НА ТЛІ ІНДУКОВАНОГО ЗАПАЛЕННЯ.....</b>	<b>282</b>
Міщенко О.Я., Кириченко І.В., Кошова О.Ю. <b>ПРОТИЗАПАЛЬНА АКТИВНІСТЬ НОВОСТВОРЕНОГО ЕКСТРАКТУ МАРУНИ ДІВОЧОЇ НА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИЙ МОДЕЛІ АРТРИТУ У ЩУРІВ .....</b>	<b>284</b>
Должикова О.В., Єршоменко Р.Ф., Любарчук І.В. <b>ОНКОМАРКЕРИ У ДІАГНОСТИЦІ РАКУ ТОВСТОГО КИШЕЧНИКА .....</b>	<b>286</b>
Ветрова К.В., Сахарова Т.С. <b>ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА БІОХІМІЧНИХ МАРКЕРІВ ЦИТОТОКСИЧНОСТІ ПРОТИПУХЛИННИХ ПРЕПАРАТІВ В ЕКСПЕРИМЕНТІ .....</b>	<b>287</b>

Васильченко В.С., Король Л.В., Лобода О.М., Кучменко О.Б. <b>ВИЗНАЧЕННЯ ВМІСТУ ЦИТРУЛІНУ У КРОВІ ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК, ЯКІ ЛІКУЮТЬСЯ ДІАЛІЗОМ .....</b>	<b>288</b>
Сиротенко Л.А., Курилко Ю.С., Бабійчук Л.В. <b>МЕЗЕНХІМАЛЬНІ СТОВБУРОВІ КЛІТИНИ ПРИ КОРЕКЦІЇ ГІПОТИРЕОЗУ ТА ЙОГО УСКЛАДНЕНЬ .....</b>	<b>289</b>
Shutova N.A., Kuzmina I.Yu. <b>STUDY OF THE PARAMETERS OF HEMOSTASIS, LIPID AND CARBOHYDRATE EXCHANGE IN RATS WITH A MODIFIED MODEL OF EXPERIMENTAL METABOLIC SYNDROME.....</b>	<b>291</b>
Жуликова М.В. <b>ВЛИЯНИЕ ПРЕРЫВИСТЫХ ХОЛОДОВЫХ ВОЗДЕЙСТВИЙ НА БУРУЮ ЖИРОВУЮ ТКАНЬ И ЯИЧНИКИ КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПОЛИКИСТОЗЕ .....</b>	<b>293</b>
Дунаєвська О.Ф., Горальський Л.П., Сокульський І.М., Колеснік Н.Л. <b>ЗНАЧЕННЯ БІОХІМІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ КРОВІ У ВИВЧЕННІ ІМУНОДЕФІЦИТНОГО СТАНУ ТВАРИН .....</b>	<b>296</b>
Гачкова Г.Я., Сибірна Н.О. <b>АНТИДІАБЕТИЧНИЙ ЕФЕКТ КОМПЛЕКСУ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН, ВИДІЛЕНИХ З <i>GALEGA OFFICINALIS L.</i></b>	<b>298</b>



**АВТОРСЬКИЙ ПОКАЗЧИК**  
**AUTHOR'S INDEX**  
**АВТОРСКИЙ КАТАЛОГ**

- Abuladze Nino **85, 93, 105, 112**  
Akzhigitov R.A. **169**  
Ashour H. Dawood **64**  
Bashar Jabbar Ali Al-Sahlanee **64, 74**  
Beglaryan Margarita **14, 21, 29, 36, 43, 50, 57, 85, 93, 105, 112**  
Bondar A.Yu. **195**  
Bozhkov A.I. **195**  
Brodyak I.V. **132**  
Chaban M. O. **132**  
Chichoyan Naira **85**  
Filimonov I.O. **236**  
Firas Aziz Rahi **64**  
Fylymonenko V.P. **250**  
Gabunia Luiza **50, 57, 85, 93, 105, 112**  
Galuzinska L.V. **250**  
Glushchenko A.V. **236**  
Hubenia O.S. **182**  
Ilchenko Yu. M. **195**  
Kolisnyk O.V. **248**  
Kolisnyk S.V. **248**  
Komburley Yu.A. **169**  
Kot Yu.H. **182**  
Kravchenko G.B. **268**  
Kucharska A.Z. **132**  
Kuchurka O.M. **132**  
Kurhaluk Natalia **124, 133**  
Kuzmina I.Yu. **291**  
Kvizhinadze Natia **14, 21, 29, 36, 43**  
Matar Mazen **271**  
Naboka O.I. **236**  
Novikova A.V. **169**  
Ohienko S.L. **195**  
Okropiridze Tamar **93, 105, 112**  
Otchenashenko O.O. **120**  
Parsadanyan Gohar Gevork **50, 57**  
Petrenko A.Yu. **182**  
Shutova N.A. **291**  
Siervatovska Ye.R. **182**  
Silaeva L.F. **253**  
Stefanowski Nataniel **133**  
Sulashvili Marika **14, 21, 29, 36, 43, 50, 57, 85, 93, 105, 112**  
Sulashvili Nodar **14, 21, 29, 36, 43, 50, 57, 85, 93, 105, 112**  
Sybirna N.O. **132**  
Tkachenko Halyna **124, 133**  
Trufanova N.A. **182**  
Umarov U.A. **248**  
Александрова К.В. **139, 144, 149**  
Андреева І.Д. **142, 147, 152, 155**  
Артемова К.О. **254**  
Бабенко О.В. **192**  
Бабійчук Л.В. **289**  
Белкіна І.О. **183**  
Беляева Ю.В. **122**  
Бойко Л.Т. **122**  
Бойко М.О., **183**  
Бондаренко В.О. **183**  
Бондарев Є.В. **255**  
Бродяк І.В. **173**  
Брюханова Т.О. **242**  
Васильева І.М. **192**  
Васильченко В.С. **288**  
Величко Н.Ф. **183**  
Ветрова К.В. **287**  
Вороніна-Тузовських Ю.В. **228**  
Галузінська Л.В. **242**  
Гачкова Г.Я. **298**  
Гейдеріх О.Г. **258**  
Герцик Д. **141**  
Глущенко А.В. **122**



- Говоруха Т.П. **208**  
 Гойдина В.С. **194**  
 Гопкалов В.Г. **185**  
 Горальський Л.П. **296**  
 Горбач Т.В. **185, 199**  
 Губіна-Вакулик Г.І. **199**  
 Денисенко С.А. **194**  
 Довга І.М. **212**  
 Должикова О.В. **286**  
 Дубініна Н.В. **229**  
 Дубініна Ю.В. **229**  
 Дудін С.В. **197**  
 Дунаєвська О.Ф. **296**  
 Єгоркіна Д.М. **264**  
 Єршова Н.А. **170**  
 Єрмоменко Р.Ф. **286**  
 Жуликова М.В. **293**  
 Журенко Д.С. **219**  
 Завада Н.П. **142, 147**  
 Зупанець К.О. **276**  
 Іваннік В.Ю. **212**  
 Іванченко Д.Г. **157, 161**  
 Кар О.О. **228**  
 Карабут Л.В. **246**  
 Кармаш О.І. **178**  
 Кирилюк А.А. **79**  
 Кириченко І.В. **284**  
 Киричук Ю.Ю. **205**  
 Кислов О.В. **197**  
 Колеснік Н.Л. **296**  
 Колісник С.В. **240**  
 Комісаренко М.А. **237, 240, 262, 267**  
 Кононенко А.Г. **279**  
 Копильчук Г.П. **175, 205**  
 Коренева Є.М. **183**  
 Король Л.В. **288**  
 Короп О.Г. **122**  
 Кошова О.Ю. **284**  
 Кравченко В.М. **224, 231, 264, 277, 279**  
 Красільнікова О.А. **251**  
 Крісанова Н.В. **149**  
 Кузнєцова В.Ю. **231**  
 Курилко Ю.С. **289**  
 Кустова С.П. **183**  
 Кухарська А. **173**  
 Кучеренко Е.О. **122**  
 Кучменко О.Б. **288**  
 Кучурка О. **173**  
 Ленчик Л.В. **237, 262**  
 Литкін Д.В. **270**  
 Лобода О.М. **288**  
 Ломако В.В. **163, 201**  
 Любарчук І.В. **286**  
 Люта М.Я. **178**  
 Малоштан Л.М. **254, 282**  
 Мараховський І.О. **183**  
 Мартинова С.М. **185**  
 Марченко Л.М. **208**  
 Марчишин С.М. **137**  
 Маслакова А.О. **178**  
 Маслов О.Ю. **237, 240, 262, 267**  
 Матвійчук А.В. **246**  
 Матвійчук О.П. **246**  
 Михальченко Є.К. **139**  
 Місюрьова С.В. **216**  
 Міщенко О.Я. **273, 284**  
 Морозович А. **141**  
 Набока О.І. **226, 228**  
 Нагалєвська М.Р. **119**  
 Наконечна О.А. **192, 197, 199**  
 Николайчук І.М. **175, 205**  
 Ніпот О.Є. **170**  
 Оніщенко А.І. **168, 191**  
 Орлова Н.В. **170**  
 Осолодченко Т.П. **142, 147, 152, 155**  
 Пасинчук І.І. **226**  
 Пахомова О.О. **161**  
 Петрин Т.С. **119**  
 Писанчин О.В. **119**

- Підгайна В.В. **282**  
 Поволокіна І.В. **212**  
 Погосян О.Г. **257, 260**  
 Погуляй А.О. **270**  
 Подольський І.М. **270**  
 Полуян С.М. **257, 260**  
 Попова Т.М. **199**  
 Прокопюк В.Ю. **160, 168, 191**  
 Пропіснова В.В. **216**  
 Радченко О.О. **212**  
 Рєпін М.В. **208**  
 Рудько Н.П. **149**  
 Рябова І.С. **152, 155**  
 Сабадашка М. **141**  
 Савич А.О. **137**  
 Самохіна Л.М. **201**  
 Самохіна Л.М. **163**  
 Сахарова Т.С. **287**  
 Свід Н.О. **216**  
 Селюкова Н.Ю. **214**  
 Сенюк І.В. **224, 231, 238**  
 Сибірна Н.О. **119, 141, 173, 178, 298**  
 Сиротенко Л.А. **289**  
 Сіренко О.В. **122**  
 Смачило Р.М. **197**  
 Смоленко Н. П. **183**  
 Сокульський І.М. **296**  
 Сорока В.З. **175**  
 Стеценко С.А. **194**  
 Стецюк В. **141**  
 Стороженко Г.В. **244**  
 Строна В.І. **186, 208**  
 Тіщенко І.Ю. **229, 258**  
 Ткаченко А.С. **168, 191**  
 Ткаченко О.В. **238, 260**  
 Ткачова О.В. **221**  
 Тозюк О.Ю. **274**  
 Толмачова К.С. **237**  
 Трутаєва Л.М. **190**  
 Уваренко В.Л. **216**  
 Упир Т.В. **237, 240, 262, 267**  
 Федотов Є.Р. **144**  
 Ференчук Є.О. **154**  
 Філімонова Н.І. **229, 258**  
 Хыдырова О.Т. **78**  
 Цеменко К.В. **281**  
 Цубанова Н.А. **190**  
 Чабан М. **173**  
 Чапау А.Х. **78**  
 Частій Т.В. **212**  
 Черних В.В. **276**  
 Черчесова О.Ю. **157**  
 Чиж Ю.О. **208**  
 Чистякова Е.Є. **183**  
 Чорна І.В. **181**  
 Шапкіна О.О. **170**  
 Шаповалова О.В. **258**  
 Шаталова О.М. **277, 282**  
 Шебеко С.К. **276**  
 Шкода О.С. **144**  
 Шовкова З.В. **257, 260**  
 Шпакова Н.М. **170**  
 Щербак О.А. **277**  
 Юрченко К.Ю. **273**  
 Юрченко Т.М. **186**  
 Юссеф Летраш **129**  
 Яковлева Л.В. **221**

Наукове видання  
Scientific publication  
Научное издание

**АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ  
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ТА КЛІНІЧНОЇ БІОХІМІЇ**  
МАТЕРІАЛИ  
НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ  
*ON-LINE* КОНФЕРЕНЦІЇ З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ  
01 жовтня 2021 р.  
м. Харків, Україна

**TOPICAL ISSUES OF  
EXPERIMENTAL AND CLINICAL BIOCHEMISTRY**  
MATERIALS  
SCIENTIFIC AND PRACTICAL *ON-LINE* CONFERENCE  
WITH INTERNATIONAL PARTICIPATION  
October 01, 2021  
Kharkiv, Ukraine

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ  
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ БИОХИМИИ**  
МАТЕРИАЛЫ  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ *ON-LINE* КОНФЕРЕНЦИИ  
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ  
01 октября 2021 г.  
г. Харьков, Украина

Національний фармацевтичний університет  
вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002

National University of Pharmacy  
Pushkinskaya str. 53, Kharkiv, 61002

Национальный фармацевтический университет  
ул. Пушкинская, 53, г. Харьков, 61002