

SCI-CONF.COM.UA

**SCIENCE, INNOVATIONS AND
EDUCATION: PROBLEMS
AND PROSPECTS**



**PROCEEDINGS OF X INTERNATIONAL
SCIENTIFIC AND PRACTICAL CONFERENCE
MAY 4-6, 2022**

**TOKYO
2022**

SCIENCE, INNOVATIONS AND EDUCATION: PROBLEMS AND PROSPECTS

Proceedings of X International Scientific and Practical Conference

Tokyo, Japan

4-6 May 2022

Tokyo, Japan

2022

UDC 001.1

The 10th International scientific and practical conference “Science, innovations and education: problems and prospects” (May 4-6, 2022) CPN Publishing Group, Tokyo, Japan. 2022. 624 p.

ISBN 978-4-9783419-3-8

The recommended citation for this publication is:

Ivanov I. Analysis of the phaunistic composition of Ukraine Science, innovations and education: problems and prospects. Proceedings of the 10th International scientific and practical conference. CPN Publishing Group. Tokyo, Japan. 2022. Pp. 21-27. URL: <https://sci-conf.com.ua/x-mezhdunarodnaya-nauchno-prakticheskaya-konferentsiya-science-innovations-and-education-problems-and-prospects-4-6-maya-2022-goda-tokio-yaponiya-arhiv/>.

Editor

Komarytskyy M.L.

Ph.D. in Economics, Associate Professor

Collection of scientific articles published is the scientific and practical publication, which contains scientific articles of students, graduate students, Candidates and Doctors of Sciences, research workers and practitioners from Europe, Ukraine, Russia and from neighbouring countries and beyond. The articles contain the study, reflecting the processes and changes in the structure of modern science. The collection of scientific articles is for students, postgraduate students, doctoral candidates, teachers, researchers, practitioners and people interested in the trends of modern science development.

e-mail: tokyo@sci-conf.com.ua

homepage: <https://sci-conf.com.ua>

©2022 Scientific Publishing Center “Sci-conf.com.ua” ®

©2022 CPN Publishing Group ®

©2022 Authors of the articles

TABLE OF CONTENTS

AGRICULTURAL SCIENCES

1. *Підпала Т. В., Петрова О. І., Шевчук Н. П., Хмилевський Б. О.* 13
МОЛОЧНА ПРОДУКТИВНІСТЬ УКРАЇНСЬКОЇ ЧЕРВОНОЇ
МОЛОЧНОЇ ПОРОДИ ВЕЛИКОЇ РОГАТОЇ ХУДОБИ

BIOLOGICAL SCIENCES

2. *Павліченко В. І., Приходько О. Б., Ємець Т. І., Малєєва Г. Ю.* 18
ВЗАЄМОДІЇ МАЛЯРІЙНИХ ПЛАЗМОДІЇВ ТА ХАЗЯЇВ У
ТЕРМІНАЛЬНИХ КЛІТИНАХ ЕРИТРОЇДНОГО РЯДУ ССАВЦІВ

MEDICAL SCIENCES

3. *Horot I., Kozak O., Areshkovich A.* 27
INTERSTITIAL BRACHYTHERAPY IN SKIN CANCER
4. *Kravets O. V., Yekhalov V. V., Stanin D. M., Krishtafor D. A.* 34
SOCIO-PSYCHOLOGICAL IMAGE OF A MODERN MEDICAL
INTERN IN A FIFTEEN-YEAR DINAMICS
5. *Lototska O. V., Havlich O. Ye.* 43
DEPENDENCE OF VITAMIN DEFICIENCY IN PREGNANT
WOMEN ON THE TERM OF PREGNANCY AND SEASON
6. *Obolonska O., Obolonskiy O., Burian S., Bondarenko V.* 49
FORECASTING THE DEVELOPMENT OF NATAL INJURY OF
THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM IN CHILDREN
7. *Гошовська А. В., Марченко В. І.* 54
ІНСТРУМЕНТАЛЬНІ ПАРАМЕТРИ ЕКСТРАЕМБРІОНАЛЬНИХ
СТРУКТУР У ЖІНОК НА ФОНІ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ
ЖІНОЧИХ СТАТЕВИХ ОРГАНІВ В РАННЬОМУ ТРИМЕСТРІ
ГЕСТАЦІЇ
8. *Гошовська А. В., Тимошук Д. С.* 60
ПЕРВИННА ОВАРІАЛЬНА НЕДОСТАТНІСТЬ ТА БЕЗПЛІДДЯ
9. *Коваленко О. В.* 65
ВПЛИВ ЗАХОДІВ ФІЗИЧНОЇ ТЕРАПІЇ НА ЯКІСТЬ ЖИТТЯ
ПІДЛІТКІВ ІЗ НАДЛИШКОВОЮ МАСОЮ ТІЛА ТА ЦУКРОВИМ
ДІАБЕТОМ
10. *Колодяжний А. А.* 70
ВПЛИВ ЗАХОДІВ ФІЗИЧНОЇ ТЕРАПІЇ НА ПОКАЗНИКИ
АКТИВНОСТІ ТА УЧАСТІ ОСІБ ІЗ ТРАВМАТИЧНИМИ
ПОШКОДЖЕННЯМИ ЛІКТЬОВОГО СУГЛОБА
11. *Кудокоцева О. В., Бабійчук В. Г., Ломакін І. І., Бабійчук Л. В.,
Мамонтов В. В.* 76
МОРФОМЕТРИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРИ КОРИ
ГОЛОВНОГО МОЗКУ СПОНТАННО ГІПЕРТЕНЗИВНИХ ЩУРІВ
РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП

BIOLOGICAL SCIENCES

УДК 593.192.6:616.936-018.5-092:599

ВЗАЄМОДІЇ МАЛЯРІЙНИХ ПЛАЗМОДІЇВ ТА ХАЗЯЇВ У ТЕРМІНАЛЬНИХ КЛІТИНАХ ЕРИТРОЇДНОГО РЯДУ ССАВЦІВ

Павліченко Віктор Іванович,

к.б.н., доцент

Приходько Олександр Борисович,

доктор біологічних наук,

завідувач кафедри

Ємець Тетяна Іванівна,

к.фарм.н., доцент

Малєєва Ганна Юріївна,

к.б.н., старший викладач

Запорізький державний медичний університет

Кафедра медичної біології, паразитології та генетики

м. Запоріжжя, Україна

Анотація. У науковому огляді наведений аналіз та узагальнення геномних, транскриптомних, протеомних та метаболомних даних досліджень збудників малярії людини *Plasmodium falciparum* і *P. vivax*, та збудників малярії гризунів *P. berghei* і *P. yoelii*. У статті відображені етапи термінального диференціювання еритроїдів ссавців та вплив на них плазмодіїв. Відзначено переваги ретикулоцитів порівняно з еритроцитами як більш збагаченої ніші клітини-хазяїна для росту і розмноження патогенів. Приведена характеристика еритроцитарним мікроРНК та їх ролі у патогенезі паразитів, захисті хазяїна та його генетичному поліморфізмі. Підтверджено, що збудник малярії гризунів *P. berghei* може бути моделлю *in vivo* для розробки препаратів проти збудника малярії людини *P. vivax*, аналогічно - *P. yoelii* може використовуватися як модель *P. falciparum*, оскільки перші інвазують ретикулоцити, а другі – еритроцити.

Ключові слова: *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. berghei*, *P. yoelii*, термінальні еритроїди, геном, транскриптом, протеом, метаболом, мікроРНК еритроцитів.

Вступ. Малярійні плазмодії ссавців використовують для свого розвитку та розмноження різні типи термінальних еритроїдних клітин хазяїна, при цьому уникають дії його імунної системи та спричиняють різні прояви хвороби. Вони є облігатними внутрішньоклітинними паразитами, але одні з них інвазують переважно незрілі ретикулоцити (людини - *P. vivax* або гризунів - *P. berghei*), а інші – зрілі еритроцити (*P. falciparum* та *P. yoelii* відповідно). Загалом утворення цих клітин починається у кістковому мозку, має довгий шлях і послідовність стадій термінального диференціювання еритроїдів ссавців складається із: проеритробластів, базофільних еритробластів, поліхроматофільних еритробластів, ортохроматофільних еритробластів, ретикулоцитів та еритроцитів. Останні дві стадії, ретикулоцити та еритроцити, потрапляють у кровообіг, де дозрівають і функціонують, а також можуть інвазуватися плазмодіями. Ці процеси у людини та гризунів-моделей (мишей, щурів) мають як схожість, так і відмінність, що також характерно для молекулярної / клітинної біології *P. vivax* і *P. falciparum* та *P. berghei* і *P. yoelii*. Дослідження *P. vivax* все ще відстає від рівня *P. falciparum*, для якого була розроблена і використовується безперервна культура з кінця 1970-х рр., наразі для попереднього виду подібна методика допоки відсутня, що значно обмежує функціональні аналізи, також на його вивчення виділяють значно менше коштів. Тому існує ряд прогалин у знаннях його біології, але які все ж поступово ліквідовуються за допомогою ряду сучасних досліджень.

Результати й обговорення. 1. Серед шести видів плазмодіїв людини (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. knowlesi*, *P. ovale curtisi*, *P. ovale wallikeri*) *P. falciparum* є найбільш патогенним і спричиняє сотні тисяч смертей щороку. Саме тому дослідницька спільнота приділяє цьому збуднику найбільшу увагу і ще у 2002 році розшифрувала його геном, використавши лабораторно адаптований клон 3D7 стадії шизонта. Ці дослідження були опубліковані у 2003

р. у 4 випуску «PlasmoDB» – інтегрованій базі даних генома *Plasmodium* [1, с. 212].

Наразі, Otto T.D. et al. [2, с. 1] наголошують «Більше 2000 опублікованих досліджень посилалися на це єдине джерело, охоплюючи цілий ряд питань від функціональної та порівняльної геноміки до структури збудника та його лікарської стійкості». Використавши сучасну технологію секвенування SMRT Pacific Bioscience, вони створили повні послідовності геному для 15 ізолятів і визначили субтеломерні області всіх 14 хромосом плазмодія, які містять дуже варіативні гени (VAR, rif, stevor тощо), відповідальні за антигенні варіації, участь в імунному ухиленні від хазяїна та інвазії еритроцитів. З точки зору вмісту генів та організації клон 3D7 дійсно здається точним порівняльним джерелом для виду в цілому, але для збудників із різних ізолятів встановлена суттєва динаміка: кількість генів VAR змінюється від 47 до 90, rif – від 122 до 185 і stevor – від 22 до 44 [2, табл.5, с. 6]. Наприклад, кожен VAR ген кодує варіант основного поверхневого антигену мембрани еритроцитів PfEMP1, який забезпечує адгезію до декількох рецепторів хазяїна. Таким чином, отримані генетичні дані *P. falciparum* є важливим новим ресурсом для дослідницького співтовариства малярії.

Секвенування генома *P. vivax* було проведено пізніше (штам Sal-1) і показало, що для нього характерний значно більший генетичний поліморфізм (42,3 %) ніж у *P. falciparum* (19,4 %), який очевидно забезпечує значні регіональні відмінності фенотипів: тривалість бімодальних стадій розвитку у гепатоцитах, резистентність до лікарських засобів та ступінь тяжкості захворювання [3, с. 757]. У подальшому, перший еталонний геном за допомогою новітніх технологій був покращений та анотований як референсний PvPO1. Також була встановлена наявність 10-и поверхневих білків у мерозоїта, ідентифіковано 346 генів VIR, підтверджена участь апікопласта у біосинтезі рослинноподібних ліпідів і жирних кислот, вплив на які може бути перспективним у боротьбі з малярією тощо [4, табл. 1, с. 311].

Та чи може існувати еталонний геном у природі, коли збудник на такому великому ареалі повинен постійно пристосовуватись до різних генотипів/фенотипів людей, різних генотипів/фенотипів переносників, різних кліматичних умов? [4, с.311; 5, с. 127].

2. Розробка і застосування методу сортування флуоресцентно-активованих клітин (FACS) забезпечило отримання чистих популяцій людських і мишачих еритробластів на різних стадіях термінального диференціювання еритроїдів: проеритробластів, базофільних еритробластів, поліхроматофільних еритробластів, ортохроматофільних еритробластів, ретикулоцитів та еритроцитів [6, с. 3466]. В результаті виділення з цих клітин РНК і аналізу методом RefSeq отримано транскрипти топ-25 експрес-генів, що кодують білки, пов'язані з синтезом, структурою і функцією гемоглобіну, а також рибосомальними генами. В еритроїдах людини виявлено 9606 транскриптів у проеритробластах і 4804 в ортохроматичних еритробластах, у миші – 8838 і 6584 транскриптів відповідно [6, с. 3471]. Встановлені численні відмінності між транскриптомами людини і миші зі значними змінами в моделях експресії генів, які викликають настороженість та певні обмеження екстраполяції отриманих даних.

Еритропоез пацієнтів при малярійних інвазіях *P. falciparum* і *P. vivax*, та мишей, інвазованих *P. chabaudi*, *P. berghei* і *P. yoelii*, характеризується різноманітними відхиленнями від норми у кількості, морфології та функції клітин крові і кісткового мозку [7, с. 1]. Морфологічні ознаки дизеритропоезу спостерігались при дослідженні аспіратів кісткового мозку, коли у цитоплазмі макрофагів виявлялись еритробласти на різних стадіях деградації. Окрім цього, плазмодії призводили до неефективного еритропоезу та низького ретикулоцитозу тощо. Аналогічні зміни еритропоезу були підтверджені впливом збудників малярії на мишей. Враховуючи, що *P. berghei* уражує здебільше ретикулоцити, його можна використовувати як мішень для вивчення дії ліків на *P. vivax*. Натомість механізми цих взаємодій досі не з'ясовані.

3. Велика спільнота науковців проводить також протеомні дослідження, для чого у Оксфорді створено комплексне структурне сховище «PvaxDB», де збирається та аналізується протеом збудника *vivax*-малярії, що допомагає вивчати безліч його біологічних функцій та використовувати для розробки нових лікарських засобів і, зауважимо, зрозуміти його іноді важкі клінічні наслідки [8, с. 1]. Також існує інтегративна база даних GeneCards, яка містить всі анотовані та передбачувані гени людини, включаючи геномну, транскриптомну, протеомну, генетичну, клінічну та функціональну інформацію. Термінальне дозрівання еритробластів у людини відбувається під контролем багатьох білків та відповідних генів, серед яких найважливішими є EPO та KLF1. Перший ген розташований у довгому плечі 7-ї хромосоми та кодує білок еритропоетин, який стимулює еритропоез, активує мітоз та дозрівання еритроцитів, другий – у короткому плечі 19-ї хромосоми і кодує білок KLF1 (Крюпель-подібний фактор 1), якому надається роль центрального регулятора надскладних процесів термінальної диференціації еритроїдів [9, табл. 1, с. 15]. При цьому кожен поділ генерує дві клітини, які структурно і функціонально відрізняються від материнської, що підтверджується аналізом експресії їх генів [6, табл. 1, с. 3470].

Ортохроматофільна стадія еритробласта представляє критичну вузлову точку: відбувається зупинка клітинного циклу, ядро конденсується, розміщується ексцентрично і виштовхується з клітин, що призводить до утворення кісткомозкових ретикулоцитів. У наступному, ретикулоцити поступово втрачають мітохондрії, шляхом мітофагії, та інші органели і перетворюються на зрілі еритроцити [9, рис. 2, с. 14].

Srivastava A. et al. [10, с. 1] вивчали людські і щурячі метаболіти ретикулоцитів та еритроцитів. Відомо, що *P. vivax* і *P. berghei* розмножуються у ретикулоцитах, а *P. falciparum* і *P. yoelii* в еритроцитах. Після виходу в периферичний кровообіг ретикулоцити продовжують змінюватися: на 20 % зменшується площа поверхні, прогресує втрата органел, зменшується кількість транспортних білків та рівень холестерину в мембрані, упорядковується

метаболізм. Аналіз чітко показав, що ретикулоцити, порівняно з еритроцитами, містять підвищені рівні багатьох метаболітів: вуглецю, нуклеїнових кислот, фосфоліпідів, жирних кислот, глутатіону тощо [10, с. 13]

Отримані дані переконують, що ретикулоцити дійсно забезпечують високозбагачену нішу клітини-хазяїна для росту та розмноження плазмодіїв. Порівняння *in silico* свідчить, що *P. vivax* і *P. berghei* мають 98% і 97% ортологічних генів відповідно до *P. falciparum*, які забезпечують метаболічний шлях (434 гена – PlasmoDB). Таким чином, збудник малярії гризунів *P. berghei* може бути моделлю *in vivo* для розробки препаратів проти збудника малярії людини *P. vivax*, аналогічно - *P. yoelii* може використовуватися як модель *P. falciparum*, оскільки перші інвазують ретикулоцити, а другі – еритроцити [10, с. 12, 15].

У ґрунтовному огляді Sun L. et al. [11, табл. 1, с. 4] еритроцити розглядаються як важливі сховища мікроРНК (міРНК) в системі кровообігу. Каталогізовано 42 види міРНК, серед яких 6 відповідають за експресію в еритроцитах, 4 – за еритропоез, 2 – захищають від збудників малярії, 4 – пов'язані з гемолізом еритроцитів, 9 – з раком та інші з різними функціями. Отже, реакція хазяїна на ураження патогеном проявляється через дії міРНК, що є головними регуляторами еритропоезу. Серед 359 відомих еритроцитарних мікроРНК найбільший вплив на біологію плазмодіїв проявляє miR-451 [11, с. 24]. Дослідження міРНК еритроцитів при зараженні плазмодіями є найбільш масштабними і показали, що саме вони, тобто miR-451, беруть участь у патогенезі паразитів, захисті хазяїна та його генетичному поліморфізмі. Встановлено, що при інвазії еритроцитів *P. falciparum* рівень miR-451 підвищується в 50 разів, вона ковалентно інтегрується у матричну РНК плазмодія і пригнічує трансляцію важливого для нього транскрипта РКА-R [12, с. 191]. Це призводить до зменшення синтезу та каталітичної активності білка РКА, відповідального за інвазію, виживання, рухливість спорозоїтів та індукцію гаметоцитогенезу. Навпаки, коли в еритроцитах рівень miR-451 низький – паразит продукує везикули з комплексом miR-451-Ago2, які

полегшують його інвазію в інші клітини та збільшують патогенез. Міжклітинні комунікації за рахунок везикул також сприяють гаметоцитогенезу плазмодіїв [13, с. 1123; 14, с. 2]. Також, одним із механізмів взаємодії патоген/хазяїн є ериптоз (суїцидальна загибель еритроцитів), який усуває інвазовані або дефектні еритроцити, протидіючи паразитемії при малярії та запобігаючи шкідливому гемолізу дефектних клітин [15, с. 101]. Натомість, плазмодій пригнічує ериптоз інвазованих еритроцитів та індукує його у неінвазованих. Загалом у ґрунтовному огляді Lang E. and Lang F. [16, табл. 1 с. 2, табл. 2 с.3] каталогізовано 127 стимуляторів та 33 інгібітори ериптозу, 20 хвороб асоційованих з ним та 12 таргет-генів. Ці спостереження є одним із аргументів на користь використання індукторів ериптозу в якості протималярійного лікування.

Висновки. Взаємодії паразит/хазяїн відбуваються на геномному, генетичному, транскриптомному, протеомному, метаболомному та клінічному рівнях, вони надто складні і наше розуміння цих відносин має багато прогалин, особливо відносно *P. vivax*, для якого збудник малярії гризунів *P. berghei* може бути моделлю для розробки антималярійних препаратів *in vivo*. Аналогічно - *P. yoelii* може використовуватися як модель *P. falciparum*. Сучасне розуміння механізмів та використання ланок взаємодії патоген/хазяїн допоможе зменшити захворюваність на малярію, покращити її профілактику та елімінацію.

Список літератури:

1. Bahl A. et al. PlasmoDB: the Plasmodium genome resource. A database integrating experimental and computational data // *Nucleic Acids Research*. 2003 Jan 1; 31(1): 212–215. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC165528/citedby/>
2. Otto T.D., et al. Long read assemblies of geographically dispersed *Plasmodium falciparum* isolates reveal highly structured subtelomeres // *Wellcome open research*. 2018. vol. 3 52. 3 May. doi:10.12688/wellcomeopenres.14571.1
3. Carlton J.M. et al. Comparative genomics of the neglected human malaria parasite *Plasmodium vivax* // *Nature*. 2008. 455. 757–763. doi: 10.1038/nature07327.

4. Carlton J.M., Sullivan S.A. A Feast of Malaria Parasite Genomes // *Cell Host & Microbe*. 2017. 21. March 8. 310–312. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chom.2017.02.019>
5. Павліченко В.І. Сучасні біологічні дослідження збудника триденної малярії // *Екологічні науки*. 2019. 1(24). Т. 1. С. 126–129. DOI <https://doi.org/10.32846/2306-9716-2019-1-24-1-22>.
6. An X., et al. Global transcriptome analyses of human and murine terminal erythroid differentiation // *Blood*. 2014. 123 (22): 3466–3477. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-01-548305>
7. Pathak V.A., Ghosh K. Erythropoiesis in Malaria Infections and Factors Modifying the Erythropoietic Response // *Anemia*. 2016; 2016:9310905. doi: 10.1155/2016/9310905.
8. Singh A., Kaushik R., Kuntal H., Jayaram B. PvaxDB: a comprehensive structural repository of *Plasmodium vivax* proteome // *Database*. 2018. 1 January 2018. bay021. <https://doi.org/10.1093/database/bay021>
9. Gnanapragasam M.N., Bieker J.J. Orchestration of late events in erythropoiesis by KLF1/EKLF // *Curr Opin Hematol*. 2017 May;24(3):183-190. Author manuscript P. 15; 2018 May 01. doi: 10.1097/MOH.0000000000000327.
10. Srivastava A., Creek D.J., Evans K.J., et al. Host reticulocytes provide metabolic reservoirs that can be exploited by malaria parasites // *PLoS Pathog*. 2015;11(6):e1004882. Published 2015 Jun 4. doi:10.1371/journal.ppat.1004882
11. Sun L., et al. Red Blood Cells as Potential Repositories of MicroRNAs in the Circulatory System // *Front Genet*. 2020. Jun 3.11:442. doi: 10.3389/fgene.2020.00442.
12. Lamonte G., et al. Translocation of sickle cell erythrocytes microRNAs into *Plasmodium falciparum* inhibits parasite translation and contributes to malaria resistance // *Cell Host Microbe*. 2012. 12. 187–199. doi: 10.1016/j.chom.2012.06.007
13. Regev-Rudzki N., et al. Cell-cell communication between malaria-infected red blood cells via exosome-like vesicles // *Cell*. 2013. 153. 1120–1133. doi: 10.1016/j.cell.2013.04.029

14. Mantel P.Y., et al. Infected erythrocyte-derived extracellular vesicles alter vascular function via regulatory Ago2-miRNA complexes in malaria // Nat. Commun. 2016. 7:12727. doi: 10.1038/ncomms12727

15. Павліченко В.І., Приходько О.Б., Ємець Т.І., Малєєва Г.Ю. Безсимптомна малярія, еритропоез та плазмодій // Екологічні науки. 2022. № 1 (40). С. 99–103. DOI <https://doi.org/10.32846/2306-9716/2022.eco.1-40.18>

16. Lang E., Lang F. Triggers, Inhibitors, Mechanisms, and Significance of Eryptosis: The Suicidal Erythrocyte Death // BioMed Research International. 2015. Volume 2015. Article ID 513518. 16 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/513518>