

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
КАФЕДРА НОРМАЛЬНОЇ ТА ПАТОЛОГІЧНОЇ ФІЗІОЛОГІЇ**



**VI науково-практична internet-конференція  
з міжнародною участю**

**«МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ПАТОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ І  
ХВОРОБ ТА ЇХ ФАРМАКОЛОГІЧНА КОРЕКЦІЯ»**

**16 листопада 2023 р.  
ХАРКІВ – Україна**

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
КАФЕДРА НОРМАЛЬНОЇ ТА ПАТОЛОГІЧНОЇ ФІЗІОЛОГІЇ**



**VI науково-практична internet-конференція  
з міжнародною участю**

**«МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ПАТОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ І  
ХВОРОБ ТА ЇХ ФАРМАКОЛОГІЧНА КОРЕКЦІЯ»**

**16 листопада 2023 р.  
ХАРКІВ – Україна**

**MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE  
NATIONAL UNIVERSITY OF PHARMACY  
DEPARTMENT OF PHYSIOLOGY AND PATHOLOGICAL PHYSIOLOGY**



**VI<sup>th</sup> scientific and practical  
internet-conference for the international participation**

**«MECHANISMS OF PATHOLOGICAL PROCESSES  
DEVELOPMENT AND DISEASES,  
THEIR PHARMACOLOGICAL CORRECTION»**

**November 16, 2023  
KHARKIV – Ukraine**

УДК 615.1:616 (043.2)

**Редакційна колегія:** Заслужений діяч науки і техніки України, проф. Котвіцька А. А., проф. Владимірова І. М., проф. Кононенко Н. М.

**Укладачі:** проф. Рибак В. А., доц. Селюкова Н. Ю.

Посвідчення № 556 Державної наукової установи «Український інститут науково-технічної експертизи та інформації» від 19.12.2022 р.

Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція : матеріали VI науково-практичної internet-конференції з міжнародною участю, м. Харків, 16 листопада 2023 р. Х. : НФаУ, 2023, 520 с.

Збірник містить матеріали VI науково-практичної internet-конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція». В матеріалах конференції розглянуто сучасні проблеми медицини і фармації: молекулярні основи патології, клітинні та гуморальні механізми розвитку захворювань; роль генетичних факторів у патогенезі захворювань; механізми розвитку патологічних процесів і хвороб; вікова патофізіологія; проблемні аспекти хвороб цивілізації; клінічна патофізіологія; питання викладання патофізіології; експериментальна терапія найбільш поширених захворювань; фармакологічна корекція патологічних процесів; проблеми та перспективи створення лікарських препаратів різної спрямованості дії; інформаційні технології і автоматизація наукових досліджень з розробки лікарських засобів; створення нутрицевтичних засобів та виробів медичного призначення; маркетингові дослідження сучасного фармацевтичного ринку; нанотехнології у фармації; таргетна терапія захворювань людини; трансляційна медицина; новітні технології діагностики та лікування; біомедичні технології; вплив сучасних технологій на здоров'я людини; актуальні питання фізичної реабілітації та сучасні технології збереження здоров'я людини; ментальне здоров'я та інновації у медико-психологічній реабілітації військовослужбовців в умовах воєнного стану; глобальні проблеми громадського здоров'я.

Для широкого кола наукових і практичних працівників медицини та фармації.

UDC 615.1:616 (043.2)

**Editorial board:** Honored worker of science and technology of Ukraine, prof. Kotvitska A. A., prof. Vladymyrova I. M., prof. Kononenko N. M.

**Compilers:** prof. Rybak V. A., assoc. prof. Seliukova N. Yu.

Certificate № 556 of the State scientific organization «Ukrainian Institute of Scientific and Technical Expertise and Information» dated 19.12.2022.

Mechanisms of pathological processes development and diseases, their pharmacological correction: collected papers of to the VI<sup>th</sup> scientific and practical internet-conference for the international participation, Kharkiv, November 16, 2023. Kh.: NUPh, 2023, 520 p.

Collected papers includes the materials of VI<sup>th</sup> scientific and practical internet-conference for the international participation «Mechanisms of pathological processes development and diseases, their pharmacological correction». The modern problems of pathophysiology were considered the materials of the Conference: molecular basis of pathology, cellular and humoral mechanisms of disease development; role of genetic factors in the pathogenesis of diseases; mechanisms of pathological processes and diseases development; age-related pathophysiology; problematic aspects of the diseases of civilization; clinical pathophysiology; issues of pathophysiology teaching; experimental therapy of the most common diseases; pharmacological correction of pathological processes; problems and prospects for the development of medicines with different orientation of action; information technology and automation of scientific research on drug create; development of nutraceutical drugs and products for medical purpose; marketing research of the modern pharmaceutical market; nanotechnology in pharmacy; targeted therapy of human diseases; translational medicine; the latest diagnostic and treatment technologies; biomedical technologies; impact of modern technologies on human health; current issues of physical rehabilitation and modern technologies for preserving human health; mental health and innovations in medical and psychological rehabilitation of military personnel under martial law; global public health issues.

For a wide audience of scientific and practitioners of medicine and pharmacy.

**UDC 615.1:616 (043.2)**

© NUPh, 2023

<b>Бондаренко Р. В., Безшапочний С. Б.</b> ВПЛИВ ЗАСТОСУВАННЯ КОМБІНАЦІЇ ПЛАЗМИ ЗБАГАЧЕНОЇ ТРОМБОЦИТАМИ ТА КВЕРЦЕТИНУ У КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ХРОНІЧНОГО АТРОФІЧНОГО РИНИТУ НА ОКСИДАТИВНЕ УШКОДЖЕННЯ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ НОСА	112
<b>Борисенко В. В., Назаренко С. М., Акімов О. Є., Закоłodна О. Е., Міщенко А. В., Костенко В. О.</b> ОСОБЛИВОСТІ ПСИХОЛОГІЧНОЇ АДАПТАЦІЇ ЗДОБУВАЧІВ ОСВІТИ МЕДИЧНИХ ЗАКЛАДІВ ВИЩОЇ ОСВІТИ	114
<b>Боровець М. О.</b> СУПУТНІ ГЕПАТОБІЛІАРНІ УРАЖЕННЯ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ	116
<b>Бурлака К. А., Павлов С. В.</b> ВПЛИВ ТРИВАЛОГО ВВЕДЕННЯ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЗАСОБІВ НА РІВЕНЬ ПОВНОГЕНОМНОГО МЕТИЛЮВАННЯ ДНК, ЇЇ ФРАГМЕНТАЦІЇ, ВМІСТ БІЛКІВ WNT, HEDGENOG - СИГНАЛІНГУ ТА ГЕНУ <i>c-kit</i>	118
<b>Вантюх Н. В., Лемко О. І., Решетар Д. В.</b> ДО ПИТАННЯ ПРО ПОРУШЕННЯ ЛІПІДНОГО ПРОФІЛЮ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ	121
<b>Василишин І. В.</b> АКТИВНІСТЬ АНТИОКСИДАНТНИХ ФЕРМЕНТІВ СИРОВАТКИ КРОВІ ЩУРІВ ЗА УМОВ ЦИНК- І ЙОДДЕФЦИТУ, ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ ТА ОЖИРІННЯ	123
<b>Васильєва С. І., Мокрякова М. І.</b> ПРОФІЛАКТИКА КЛІЩОВОГО ЕНЦЕФАЛІТУ	125
<b>Васильченко В. С., Гейдеріх О. Г.</b> БАКТЕРІАЛЬНИЙ ВАГІНОЗ: ПАТОГЕНЕЗ ТА ЛІКУВАННЯ	127
<b>Васильченко В. С., Кононенко Н. М.</b> ПАТОГЕНЕЗ АТЕРОСКЛЕРОЗУ: СУЧАСНІ ТЕОРІЇ	130
<b>Велієва Л. П., Журавель Я. В.</b> ВПЛИВ СТРЕСУ НА ЗМІНУ ХАРЧОВИХ ЗВИЧОК У СТУДЕНТІВ ХАРКІВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОГО МЕДИЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ	132
<b>Вервега Б. М., Мельник С. А.</b> ВПЛИВ 2-ЕТИЛ-6-МЕТИЛ-3-ГІДРОКСИПРИДИНУ СУКЦИНАТУ НА ПОКАЗНИКИ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ГОСТРОМУ ПОШИРЕНОМУ ПЕРИТОНІТИ ТА СУПУТНЬОМУ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ	134
<b>Водяник В. В.</b> ВПЛИВ БЛОКАТОРУ ТИРОЗИНОВИХ ПРОТЕЇНкіНАЗ ІМАТІНІБУ НА АКТИВНІСТЬ АПОПТОЗУ ТКАНИН СІТКІВКИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ	136
<b>Волкова О. А.</b> ВПЛИВ ПОРУШЕННЯ ТРИВАЛОСТІ ЦИКЛІВ «СВІТЛО - ТЕМРЯВА» НА ІНТЕНСИВНІСТЬ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ ТА СТАН АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ В ТКАНИНАХ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЩУРІВ ЗА УМОВ СИСТЕМНОЇ ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ	137

## **ВПЛИВ ТРИВАЛОГО ВВЕДЕННЯ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЗАСОБІВ НА РІВЕНЬ ПОВНОГЕНОМНОГО МЕТИЛЮВАННЯ ДНК, ЇЇ ФРАГМЕНТАЦІЇ, ВМІСТ БІЛКІВ WNT, HEDGEHOG - СИГНАЛІНГУ ТА ГЕНУ *c-kit***

**Бурлака К. А., Павлов С. В.**

*Запорізький державний медико-фармацевтичний університет,*

*м. Запоріжжя, Україна*

*burlakakristina98@gmail.com*

**Вступ.** Відомо, що епігенетична модифікація ДНК впливає на активність експресії певних генів на кількох рівнях, що призводить до зміни фенотипу клітини. В організмі, існують молекулярно-біохімічні системи, спрямовані на інактивацію ксенобіотиків, у тому числі й лікарських засобів, проте відомо, що лікарські препарати змінюють не лише молекулярні реакції, фізіологічні функції, а й здатні моделювати генну експресію. Давно відомо, що генні мутації відіграють важливу роль у формуванні онкогенезу. Однак лише недавно було визнано, що епігенетичні зміни роблять значний внесок у розвиток онкологічних захворювань. Виходячи з вищевикладеного, цікавим є вивчення епігенетичного впливу лікарських препаратів на епігенетичні зміни генів. За останні роки спостерігається бурхливе зростання епігенетичних досліджень, пов'язаних з розвитком нових молекулярних і цитологічних підходів. Встановлено, що існують основні епігенетичні механізми, або, як часто кажуть епігенетичні маркери. В даний час найбільш вивчено ДНК-метилювання. Метилювання ДНК каталізується сімейством ДНК-метилтрансфераз (Dnmts), які переносять метильну групу з S-аденілметіоніну (SAM) на п'ятий вуглець залишку цитозину з утворенням 5mC. Dnmt3a та Dnmt3b можуть встановлювати новий патерн метилювання немодифікованої ДНК і тому відомі як Dnmt de novo. З іншого боку, Dnmt1 функціонує під час реплікації ДНК, копіюючи патерн метилювання ДНК з батьківського ланцюга ДНК на знову синтезований дочірній ланцюг. Процеси гіперметилювання ДНК на сьогодні, розглядаються як провідний фактор ініціювання онкогенезу. Встановлений вплив оксидативного стресу, гіперметилювання ДНК на експресію та синтез білків Wnt, Hedgehog - сигналіngu та гену c-kit.

На сьогодні, здатність лікарських засобів епігенетично впливати на експресію генів, розглядають як один з вірогідних механізмів небажаних побічних реакцій.

Є дані, що тривалий прийом нестероїдних протизапальних лікарських засобів (НПЛЗ) приводить до утворення ерозій, виразок і онкологічних захворювань шлунку та кишечника. Висловлюється припущення, що дані побічні ефекти є не тільки результатом пошкодження слизової оболонки під впливом НПЛЗ, але і можливим впливом НПЛЗ на гени, які регулюють клітинний цикл, особливо при їх тривалому застосуванні.

**Мета дослідження** – вивчення впливу різних НПЛЗ на рівень повногеномного метилювання ДНК, процеси її фрагментації, синтез білків Wnt, Hedgehog - сигналіngu та гену c-kit.

**Матеріали та методи.** У дослідженнях були використані 50 щурів-самців масою 250 – 400 грамів, отримані з розплідника ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМНУ». 60 лабораторних щурів масою 200-400 гр. були розподілені на п'ять груп по 15 тварин з курсовим введенням відповідно ацетилсаліцилової кислоти (0,6 мг/кг) , диклофенаку (0,6 мг/кг), мелоксикаму, (0,1 мг/кг), індометацину (0,6 мг/кг).

Рівень фрагментації та метилювання ДНК встановлювали молекулярним методом. Ступінь фрагментації ДНК виражали у відсотках.

Методом ELISA досліджували білок Wnt – сигналіngu – SMO (Smoothed, ELISA SEC891Ra); білок Hedgehog - сигналіngu – Shh (Sonic hedgehog protein, ELISA, RTEB1226; відповідний білок гену *c-kit* - Rat c-Kit (ELISA Kit - LS-F49274).

Статистичну оцінку результатів дослідження проводили із використанням програмного пакету Statistica 10,0 (Statsoft Inc., USA).

**Результати та їх обговорення.** Тривале призначення всіх НПЛЗ призводило до статистично вірогідного збільшення повногеномного метилювання ДНК та до інтенсифікації процесів її фрагментації. Важливо зазначити, що за ступенем епігенетичного впливу, дія досліджуваних НПЛЗ була різного ступеня вираженості. Так, найбільший вплив на кількість MspI/HpaII чинило тривале призначення індамітацину та диклофенаку (в середньому, збільшення на 90 % по відношенню до контрольної групи тварин), далі – ацетилсаліцилова кислота та мелоксикам (відповідно на 56% та 41%). Аналогічна динаміка НПЛЗ була встановлена також при дослідженні ступеню загальної фрагментації ДНК.

Встановлена нами здатність НПЛЗ впливати на процеси метилювання ДНК, деякою мірою підтверджує припущення низки дослідників, щодо наявності у НПЗЗ епігенетичного механізму їх небажаних побічних ефектів та можливості ініціювати онкогенез. Важливо зазначити, що процеси гіперметилювання ДНК та її фрагментації, відбувались на тлі приросту у тканинах кишківника білків Wnt та Hedgehog - сигналіngu – відповідно SMO та Shh. Найбільш вираженим ефектом володіли індометацин та диклофенак, збільшуючи їх вміст відповідно на 45%, 78% та 38, 82%. Подібна динаміка нами була встановлена при вивченні концентрації білку-проонкогену - c-Kit. Вищеописані молекулярні процеси призводять до порушення експресійної/білкосинтетичної функції генів, що може призвести до геномної нестабільності, а також порушення процесів проліферації та диференціювання клітин. Низкою досліджень показано, що НПЛЗ здатні викликати онкологічні захворювання шлунково-кишкового тракту при їх тривалому застосуванні. Був встановлений епігенетичний вплив НПЗЗ на гени, що регулюють клітинний цикл шлунку (CDH1, MHL1), а також кишечника (SEPT9, APC). Відомо що, ген SEPT9 кодує синтез білку septin-9.

**Висновки.** Таким чином, проведеними нами експериментальними дослідженнями була встановлена здатність НПЗЗ при їх тривалому введенні збільшувати повногеномне метилювання ДНК та інтенсифікувати процеси їх фрагментації, а також підвищувати концентрацію у тканинах кишківника білків

Wnt та Hedgehog - сигналіну – відповідно SMO та Shh, а також білку-проонкогену - c-Kit. Найбільш вираженими ефектами володіли неселективні інгібітори ЦОГ1, 2 - індометацин та диклофенак.

**Ключові слова:** НПЛЗ, метилювання ДНК, гени c-kit, Wnt- Hedgehog-сигналінг.