

**Державна установа «Інститут фармакології та токсикології
Національної академії медичних наук України»**

**Всеукраїнська громадська організація
«Асоціація фармакологів України»**

**Maj Institute of Pharmacology
Polish Academy of Sciences (Kraków)**

МАТЕРІАЛИ

**науково-практичної конференції молодих учених
із міжнародною участю**

**«АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ФАРМАКОЛОГІЇ
ТА ЛІКАРСЬКОЇ ТОКСИКОЛОГІЇ»**

Посвідчення конференції від 08.02.2024 № 137 (УкрІНТІ)

MATERIALS

**of the scientific and practical conference of young scientists
with international participation**

**«CURRENT ISSUES OF PHARMACOLOGY
AND MEDICINAL TOXICOLOGY»**



Київ-2024

Kyiv-2024

Бурлака К. А., Павлов С. В.

ЕПІГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ПОБІЧНОЇ ДІЇ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЗАСОБІВ (ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, м. Запоріжжя

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) є одними з найпопулярніших безрецептурних препаратів у всьому світі, складаючи 5 % усіх ліків, що призначаються.

Традиційно НПЗЗ класифікували на основі їхніх хімічних характеристик, водночас більшість популярних НПЗЗ відносять до основних похідних саліцилової кислоти, оцтової кислоти, енолевої кислоти, антранілової або пропіонової кислот. Однак з розвитком наукових знань класифікацію також було змінено залежно від їхньої селективності в інгібуванні ферментів циклооксигенази/простагландин-ендопероксидсинтази (PGHS), які є основними мішенями цих препаратів. Крім того, було розроблено систему класифікації НПЗЗ на основі періоду їхнього напіввиведення. Проте, незважаючи на різноманітність, їхні функції схожі. НПЗЗ в основному використовуються для лікування пацієнтів, які страждають від болю та запальних станів, таких як хронічний біль, остеоартрит, ревматоїдний артрит, післяопераційні стани, менструальні спазми, а також як аналгетики та жарознижувальні засоби. Протягом останнього десятиріччя спостерігається постійне збільшення кількості НПЗЗ, а також розширюються показання до їхнього застосування. Слід зауважити, що пацієнти в більшості випадків власноруч використовують режим дозування та обирають показання до застосування. Цілком логічним є ріст кількості небажаних побічних реакцій, зокрема тяжких.

Натепер здатність лікарських засобів епігенетично впливати на експресію генів розглядають як один з вірогідних механізмів небажаних побічних реакцій. Є дані, що тривалий прийом НПЗЗ призводить до утворення ерозій, виразок, онкологічних захворювань шлунка та кишечника. Висловлюється припущення, що дані побічні ефекти є не тільки результатом пошкодження слизової оболонки під впливом НПЗЗ, але й можливим впливом НПЗЗ на гени, які регулюють клітинний цикл, особливо за їхнього тривалого застосування.

Мета дослідження – вивчення впливу тривалого введення НПЗЗ лабораторним щурам на рівень повногеномного метилювання ДНК і процесів її фрагментації.

У дослідженні було використано 40 щурів-самців лінії Wistar масою 250–400 г, отриманих з розплідника ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України». Усі експериментальні дослідження проводили з дотриманням основних положень Європейської конвенції про охорону хребетних тварин, що використовуються з експериментальними та іншими науковими цілями (Страсбург, 1986 р.). Щури були розподілені на чотири групи наступним чином: 1 – контрольна (КГ), яким вводили щоденно впродовж 3 місяців розчин натрію хлориду 0,9 %, 2 – щури, яким вводили щоденно індометацин (Інд) протягом 3 місяців у дозі 0,6 мг/кг, 3 – щури, яким вводили щоденно протягом 3 місяців ацетилсаліцилову кислоту (Аск) у дозі 0,6 мг/кг

і 4 група – щури, яким вводили протягом 3 місяців щоденно мелоксикам (Мкс) у дозі 0,1 мг/кг. Рівень фрагментації та метилювання ДНК встановлювали за методикою DNA-comet assay. Статистичну оцінку результатів дослідження проводили з використанням програмного пакета Statistica 10,0 (Statsoft Inc., USA). Отримані результати подано у вигляді медіани інтерквартильного розмаху. Відмінності між групами оцінювалися із застосуванням непараметричних методів із використанням критерію Манна-Уїтні. Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

Геномна інформація еукаріотів модулюється безліччю епігенетичних модифікацій, які відіграють як пряму роль у встановленні профілів транскрипції, модуляції процесів реплікації та репарації ДНК, так і непрямий вплив на вищезгадані процеси через організацію архітектури ДНК усередині ядра клітини. Сьогодні широко визнана роль епігенетичних модифікацій у регуляції тканиноспецифічної експресії генів, геномного імпринтингу або інактивації Х-хромосоми. Крім того, ключова роль епігенетичних модифікацій під час диференціювання та розвитку клітин була підкреслена виявленням множини епігенетичних змін при захворюваннях людини. Особлива увага була зосереджена на вивченні епігенетичних змін у разі раку, що є предметом інтенсивних міждисциплінарних зусиль і впливає не лише на розуміння механізмів епігенетичного регулювання, але й на розробку нових методів лікування раку. Епігенетичні зміни можуть бути рушійною силою прогресування раку, на додаток до генних мутацій, разом із цим епігенетичні зміни є більш динамічними та варіабельними. Крім того, відомо, що в злоякісних новоутвореннях змінюється метилювання ДНК, відбуваються модифікації гістонів і

глобальне перепрограмування епігенетичних міток. Метилювання ДНК каталізується сімейством ДНК-метилтрансфераз (Dnmts), які переносять метильну групу від S-аденілметіоніну (SAM) до п'ятого вуглецю залишку цитозину з утворенням 5mC. Останніми дослідженнями було встановлено, що хімічні сполуки можуть мати епігенетичний вплив, тобто впливати на активність експресії певних генів. А найчастіше це спостерігається в осіб, які мають хронічні захворювання, тому що вони вимушені застосовувати лікарські засоби тривало з метою покращання якості життя.

У нашому дослідженні тривале введення індометацину, диклофенаку, ацетилсаліцилової кислоти та мелоксикаму призводило до статистично вірогідного збільшення повногеномного метилювання ДНК і до інтенсифікації процесів її фрагментації. Важливо зазначити, що за ступенем епігенетичного впливу дія досліджуваних НПЗЗ була різного ступеня вираженості. Так, найбільший вплив на кількість MspI/HpaII чинило тривале призначення індометацину (збільшення на 99 % відносно інтактної групи тварин), далі – ацетилсаліцилова кислота та мелоксикам (відповідно на 56 % та 41 %). Аналогічну динаміку було встановлено також при дослідженні ступеня загальної фрагментації ДНК. Встановлена нами здатність НПЗЗ впливати на процеси метилювання ДНК деякою мірою підтверджує припущення низки дослідників щодо наявності в НПЗЗ епігенетичного механізму їхніх небажаних побічних ефектів. Метилювання ДНК регулюється сімейством ферментів ДНК-метилтрансфераз (DNMTs), з яких DNMT1 метилує ДНК під час реплікації, DNMT3A і DNMT3B виконують метилювання *de novo*, а DNMT3L, у свою чергу, відповідає за зв'язування перерахованих метилтрансфераз з донором метильної групи – S-аденозил-L-метіоніном.

Існує 2 основні механізми епігенетичної регуляції транскрипції за допомогою метилювання ДНК: прямий та опосередкований. Прямий механізм дії ґрунтується на стеричній перешкоді метильних груп взаємодії ДНК з транскрипційними факторами. У разі опосередкованого механізму метильовані області взаємодіють з метилзв'язуючими білками (methylbinding proteins, MBPs) MeCP-1 та MeCP-2, які приєднуються до ДНК. MeCP-1 стерично блокує зв'язування ДНК із транскрипційним апаратом, що веде до репресії транскрипції. MeCP-2, у свою чергу, рекрутує гістонові деацетилази (histone deacetylases, HDACs) спільно з транскрипційними корепресорами, що призводить до ущільнення структури хроматину, репресії транскрипції та до фрагментації ДНК. Вищеописані молекулярні процеси призводять до порушення експресійної/білоксинтетичної функції генів, що може призвести до геномної нестабільності, а також до порушення процесів проліферації та диференціювання клітин. Низкою досліджень показано, що НПЗЗ здатні викликати онкологічні захворювання шлунково-кишкового тракту при

їхньому тривалому застосуванні. Був встановлений епігенетичний вплив НПЗЗ на гени, що регулюють клітинний цикл шлунка (CDH1, MHL1), а також кишечника (SEPT9, APC). Відомо що, ген SEPT9 кодує синтез білка septin-9. Метилювання ДНК цього гена припиняє його активну роботу і «вимикає» синтез білка-супресора ракового зростання. Пошкодження експресії гена SEPT9 асоційоване з розвитком колоректального раку (КРР). Наявність у крові неактивного гена-супресора ракової пухлини свідчить про процеси розвитку пухлини в кишечнику, відображає такі події, як проліферація клітин і ангиогенез у пухлині. Крім того встановлено роль метильованої ДНК у запуску експресії та синтезу каскаду білків Wnt – Hedgehog – сигналіngu.

Таким чином, проведеним нами експериментальним дослідженням була встановлена здатність НПЗЗ за їхнього тривалого введення збільшувати повногеномне метилювання ДНК та інтенсифікувати процеси їхньої фрагментації. Найвираженішими ефектами характеризувався індометацин (збільшення MspI/HpaII на 99 %; фрагментації ДНК – на 90 % відносно інтакту).

Бутко Я. О.¹, Меленченко Н. О.², Хмелевський М. О.³, Деримедвідь Л. В.¹

РИЗИКИ ВИНИКНЕННЯ ПОБІЧНИХ РЕАКЦІЙ МІСЦЕВИХ АНЕСТЕТИКІВ У ДІТЕЙ ПРИ ЛІКУВАННІ ЗУБІВ

¹Національний фармацевтичний університет, м. Харків

²Комунальне некомерційне підприємство Харківської обласної ради «Обласний центр медичної статистики, здорового способу життя та інформаційно-аналітичної діяльності», м. Харків

³Департамент охорони здоров'я Харківської обласної військової адміністрації, м. Харків

Дитяча стоматологія стрімко розвивається, і кількість візитів до стоматолога постійно росте. Для знеболення стоматологічних процедур застосовують місцеві анестетики (МА). Однак

при їхньому застосуванні є ризики виникнення побічних реакції (ПР).

Мета дослідження – аналіз ризиків виникнення ПР МА при лікуванні зубів у дітей.