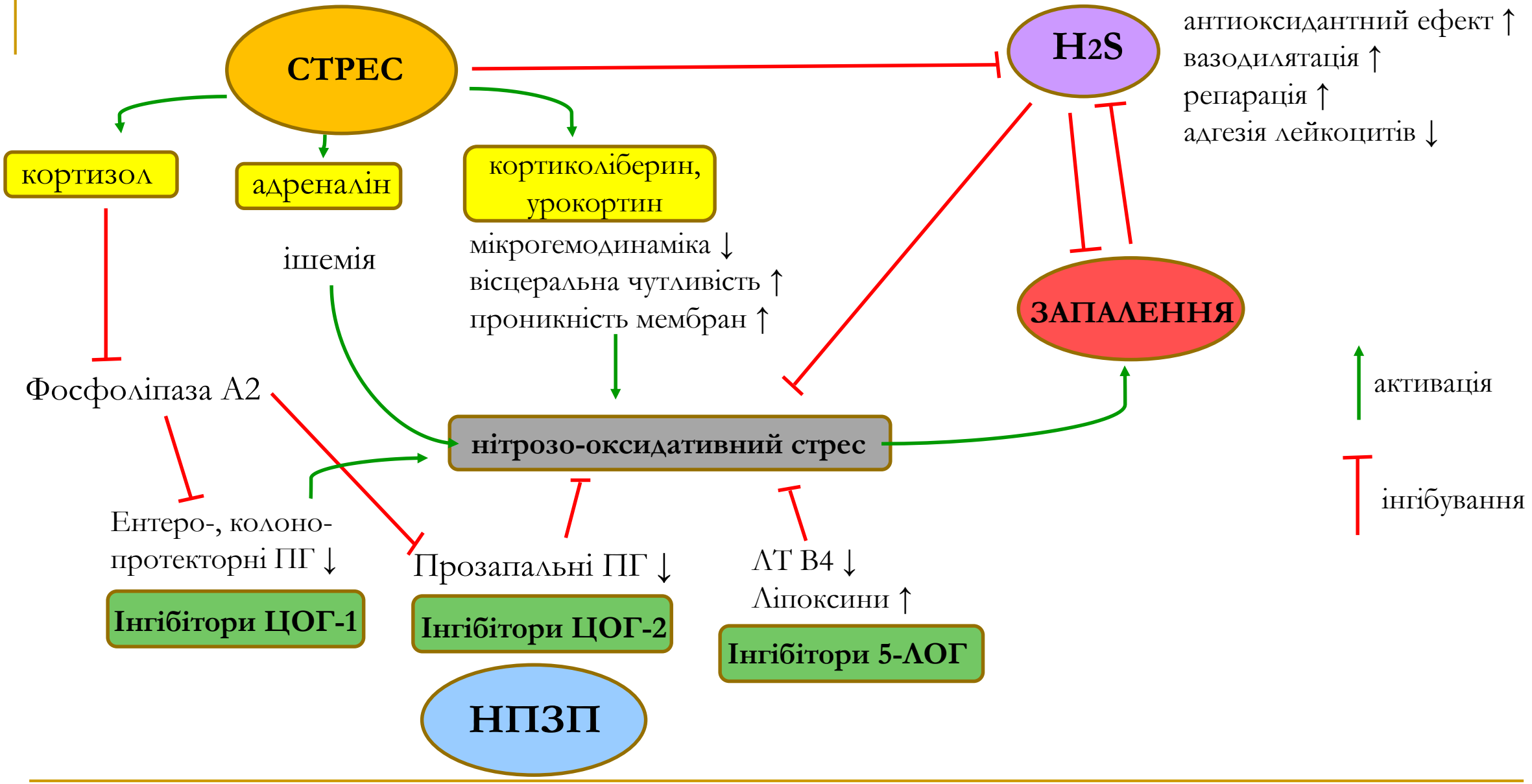
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

ДОНОРИ ГІДРОГЕН СУЛЬФІДУ ЯК ПОТЕНЦІЙНІ ЛІКОПОДІБНІ СПОЛУКИ З ПРОТИЗАПАЛЬНОЮ АКТИВНІСТЮ

Автори:
ДЕНИСЕНКО Наталія Валеріївна – кандидат біологічних наук, асистент кафедри біологічної хімії, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
ЛОЗИНСЬКА Ірина Ігорівна – кандидат біологічних наук, асистент кафедри біологічної хімії, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького



НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати; ЦОГ – циклооксигеназа; ЛОГ – ліпооксигеназа; ПГ – простагландини; ЛТ - лейкотрієн

Матеріали і методи дослідження

n = 180

- Інгібітори ЦОГ/ЛОГ (напроксен, індометацин, целекоксиб, сполука 2A5DHT) за умов водно-іммобілізаційного стресу (ВІС) [1]
- Донори гідроген сульфіду (NaSH, ATB-346, Les-5054, Les-5055) за умов ВІС
- Інгібітори ЦОГ/ЛОГ та донори H_2S за умов експериментального коліту [2]
- Похідні 4-тіазолідинону на тлі індометацин-індукованих уражень тонкої кишки [3]

Гомогенати слизової оболонки тонкої та товстої кишки

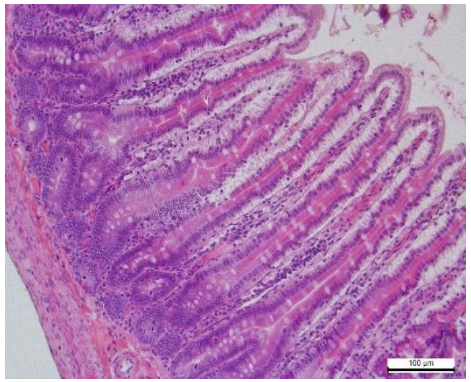
- Гістологічні дослідження
  - **Морфомеричний аналіз гістологічних зрізів**
- Процеси ліпопероксидації
  - **ТБК-активні продукти** [4]
- NO-синтаза/ аргіназа
  - **Аргіназа** [5]
  - **iNOS** [6]
  - **cNOS** [6]
- **Мієлопероксидаза** [7]

Плазма крові

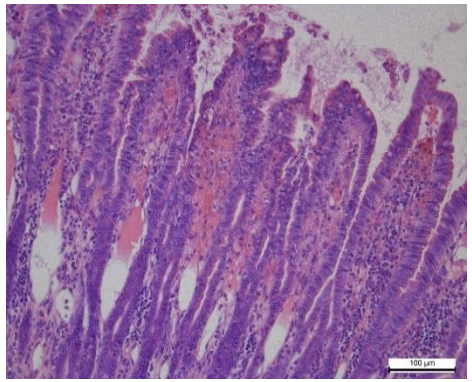
- **H_2S** [8]

1 - Takagi et al., 1964; 2 – Fedorak R. N., 1990; 3-Филаретова Л.П., 2014; 4 – Тимирбулатов М.А., 1981; 5 - Geyer J. W. , 1971; 6 – Раваєва М.Ю., 2011; 7 - Bradley P.P., 1982; 8 – Ольховський О.С., 2013,

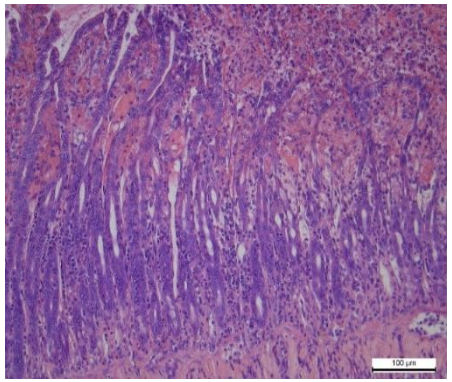
Морфологічні параметри тонкої кишки за умов дії донорів H_2S та НПЗП на тлі стресу



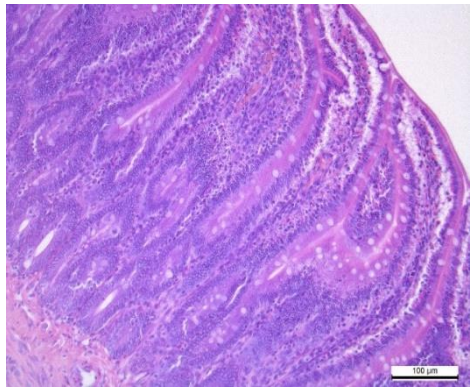
Контроль



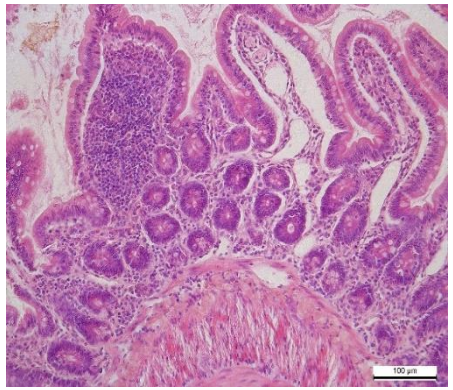
BIC



Індометацин +BIC

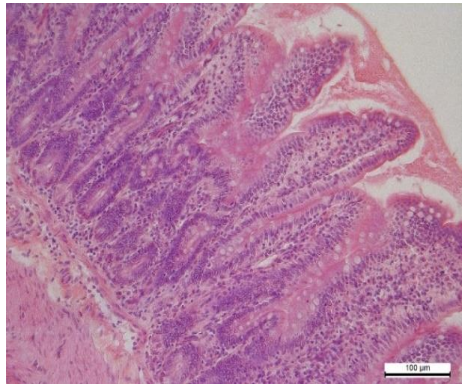


Целекоксиб +BIC

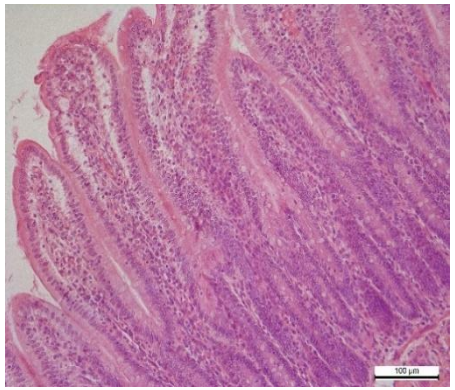


2A5DHT +BIC

Напроксен +BIC



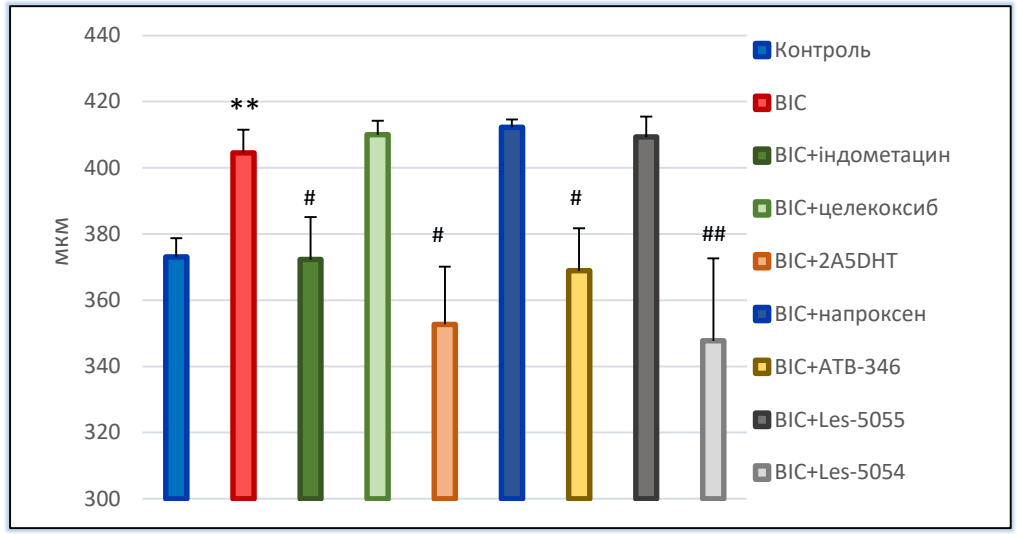
ATB-346 +BIC



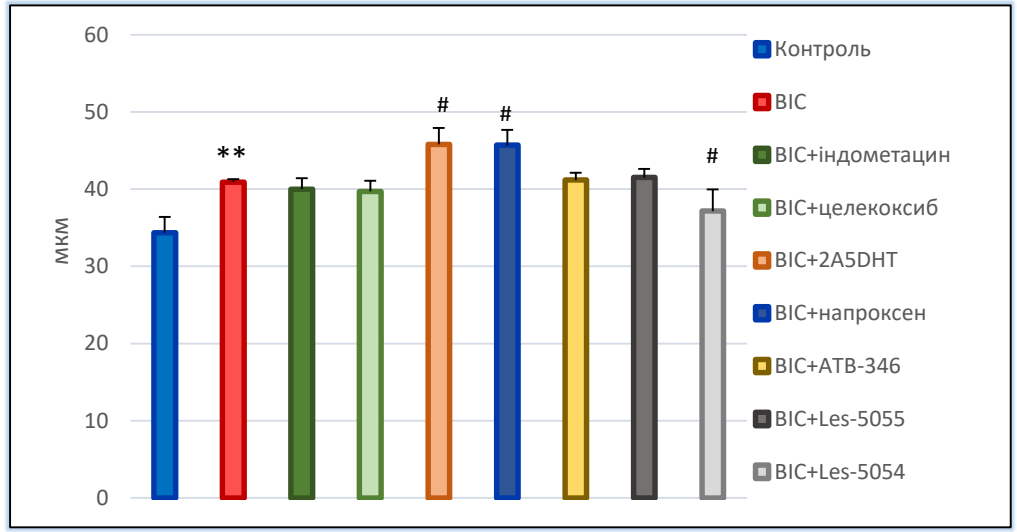
Les-5055 +BIC

Les-5054 +BIC

Висота ворсинок



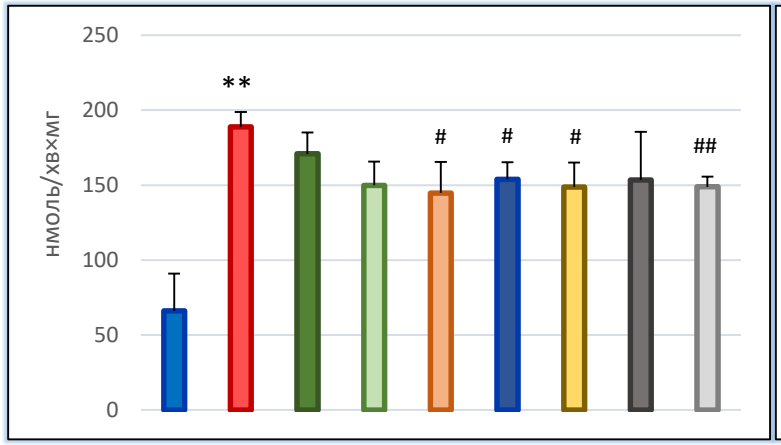
Ширина ворсинок



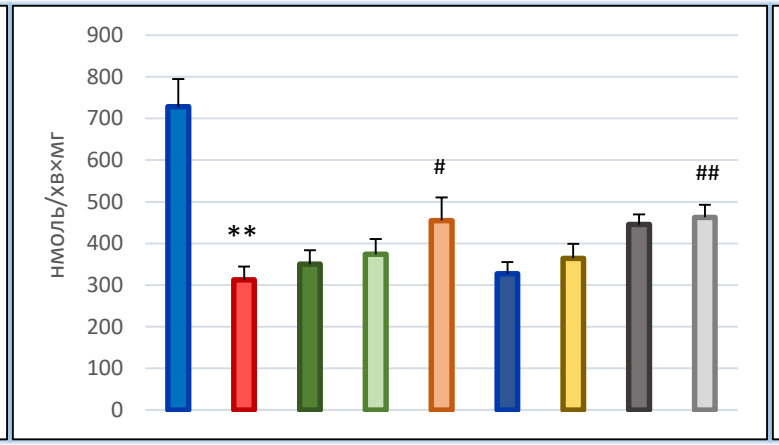
* – $p<0,05$, ** – $p<0,01$ порівняно з контролем,
# – $p<0,05$, ## – $p<0,01$ порівняно з показниками BIC

Біохімічні зміни у слизовій оболонці тонкої кишки за умов дії донорів H_2S та НПЗП на тлі стресу

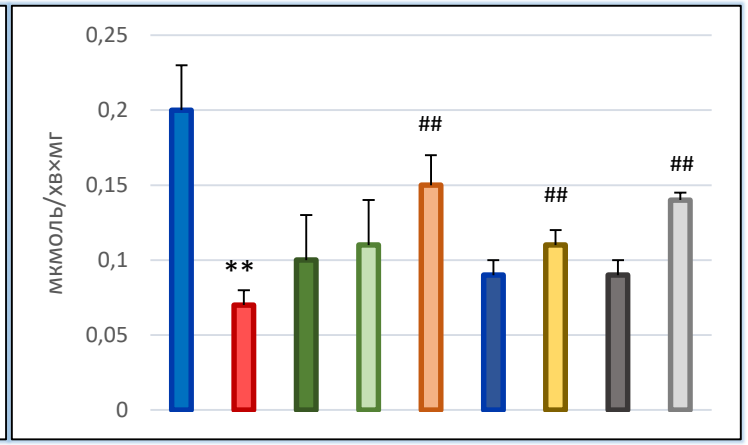
Активність iNOS

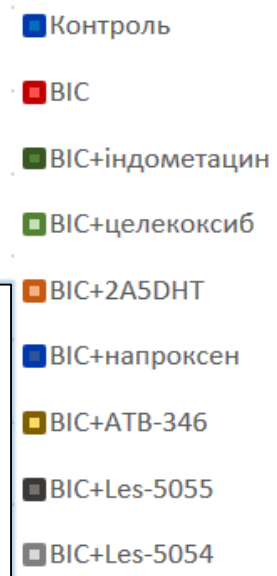


Активність cNOS

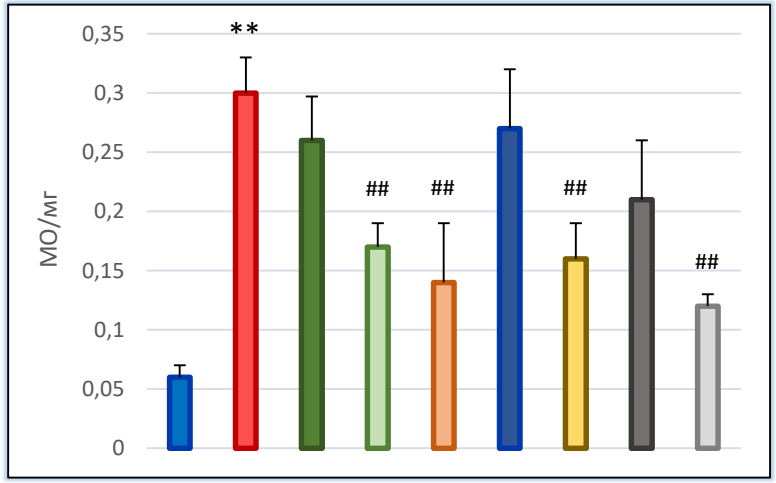


Активність аргінази

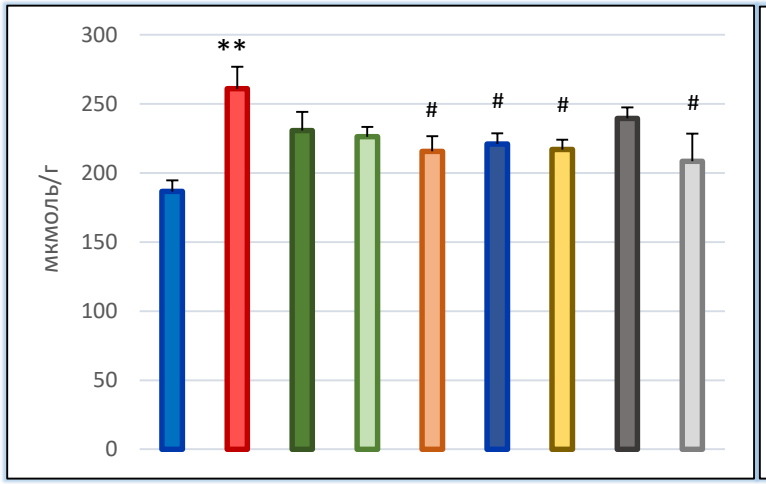




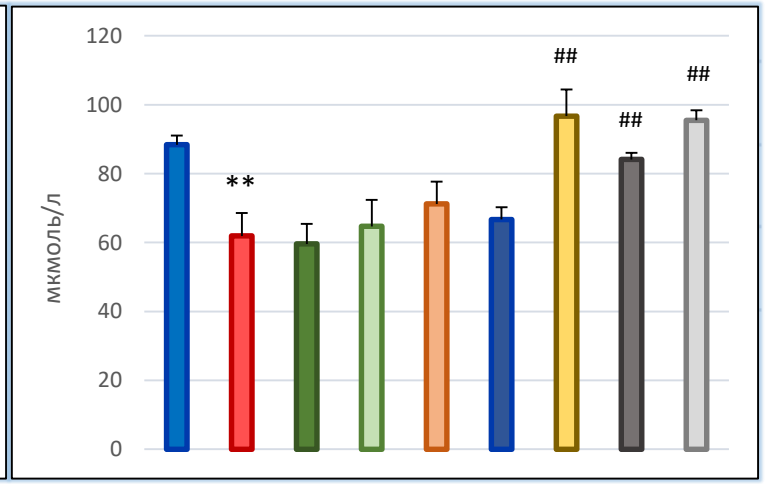
Активність МПО



Концентрація ТБК-активних продуктів

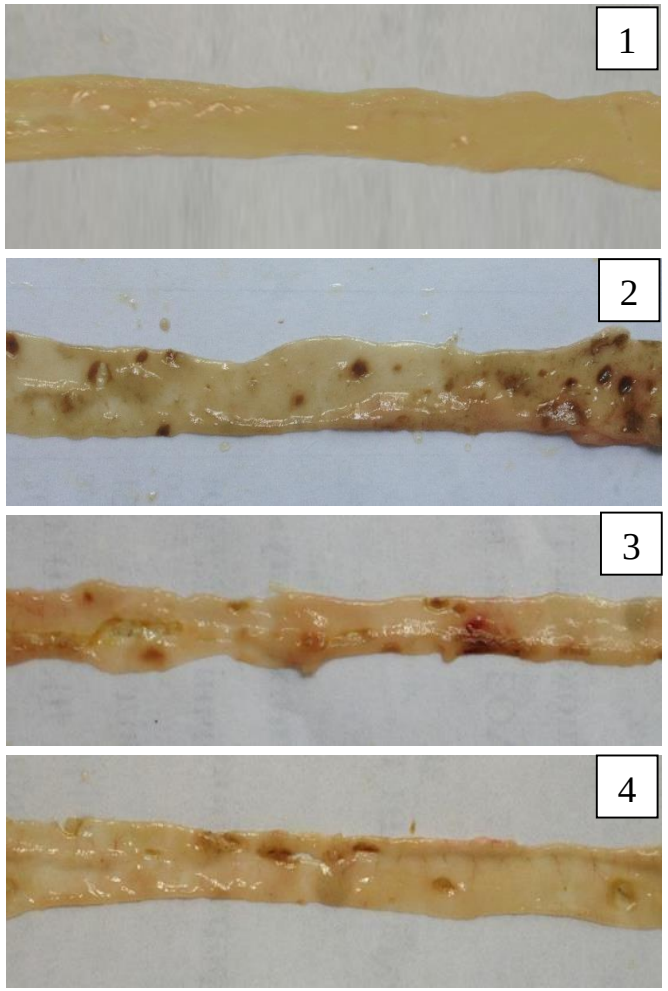


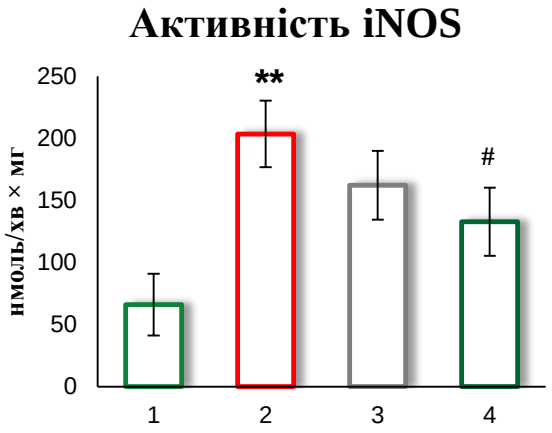
Концентрація H_2S

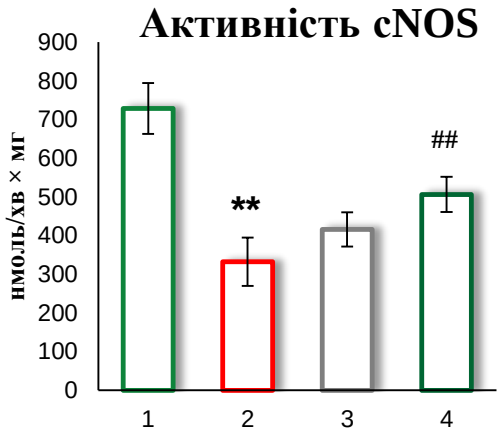


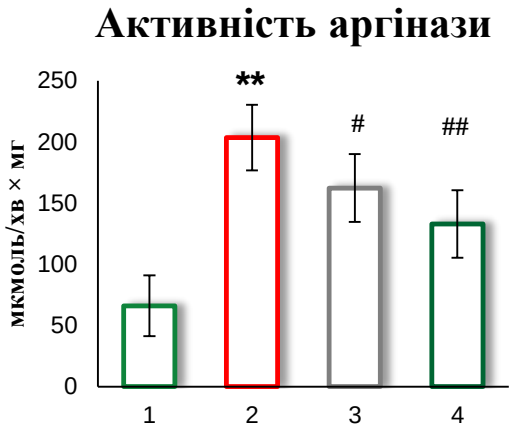
* – $p<0,05$, ** – $p<0,01$ порівняно з показниками контрольної групи, # – $p<0,05$, ## – $p<0,01$ порівняно з показниками ВІС

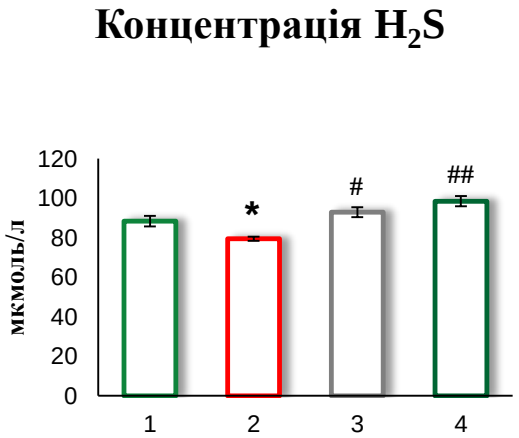
Інгібітори ЦОГ-2/5-ЛОГ, як потенційні донори H_2S, за умов НПЗП-індукованих уражень тонкої кишки

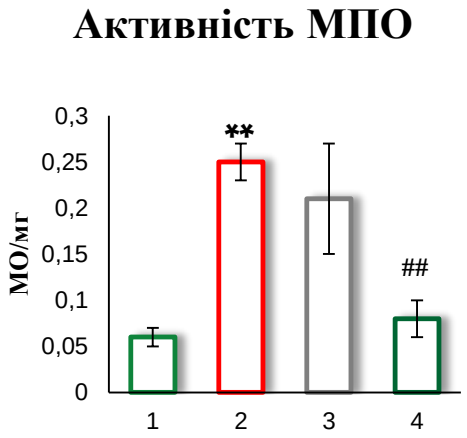


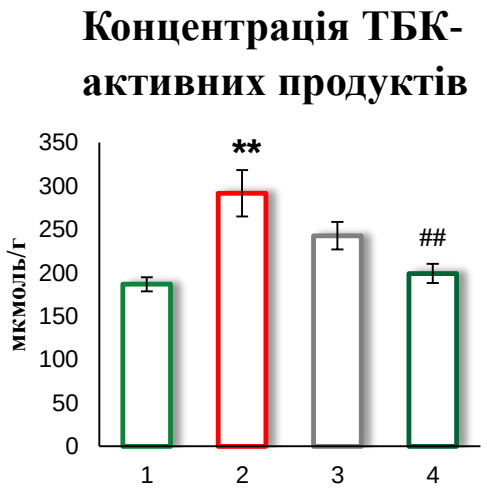










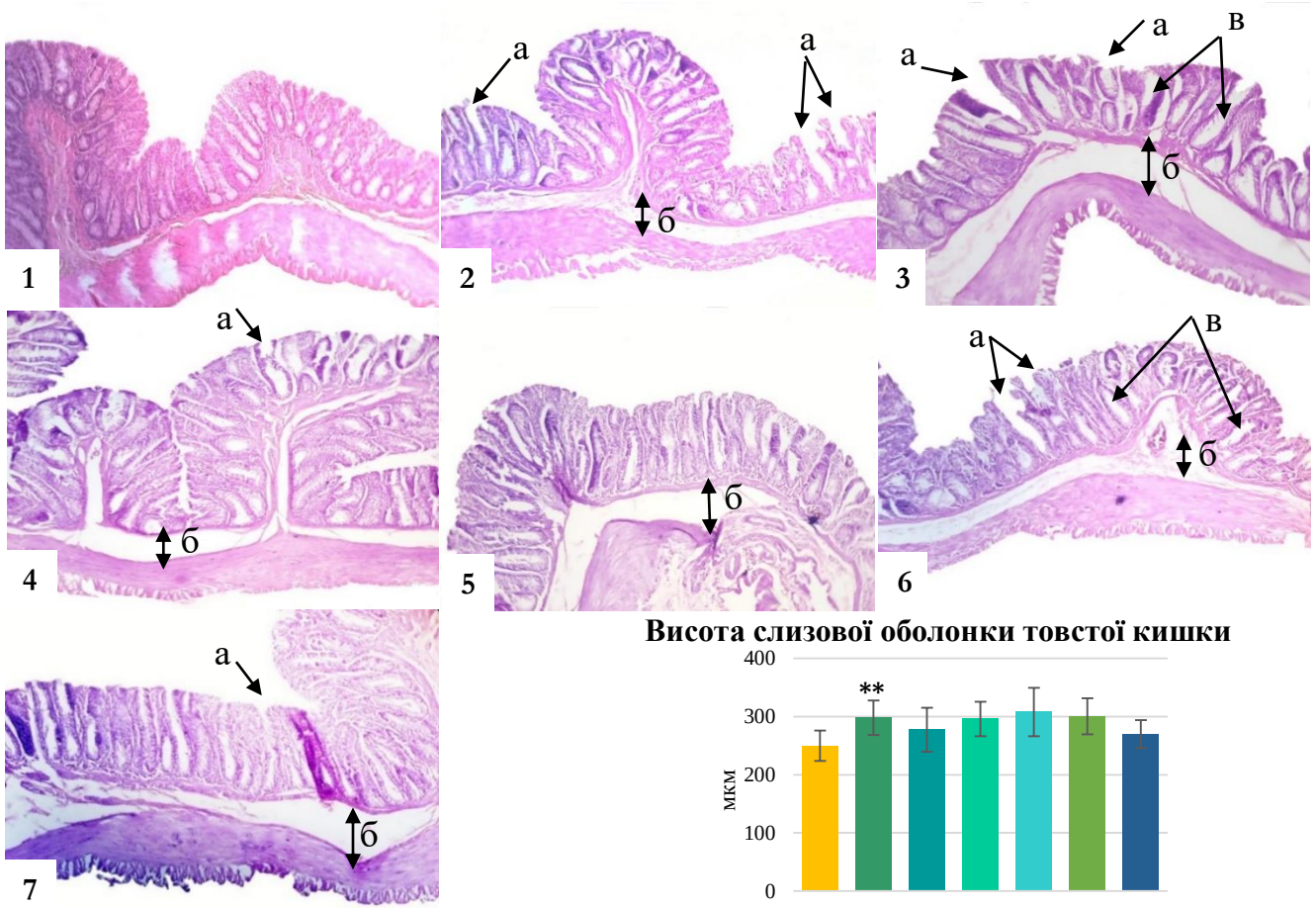


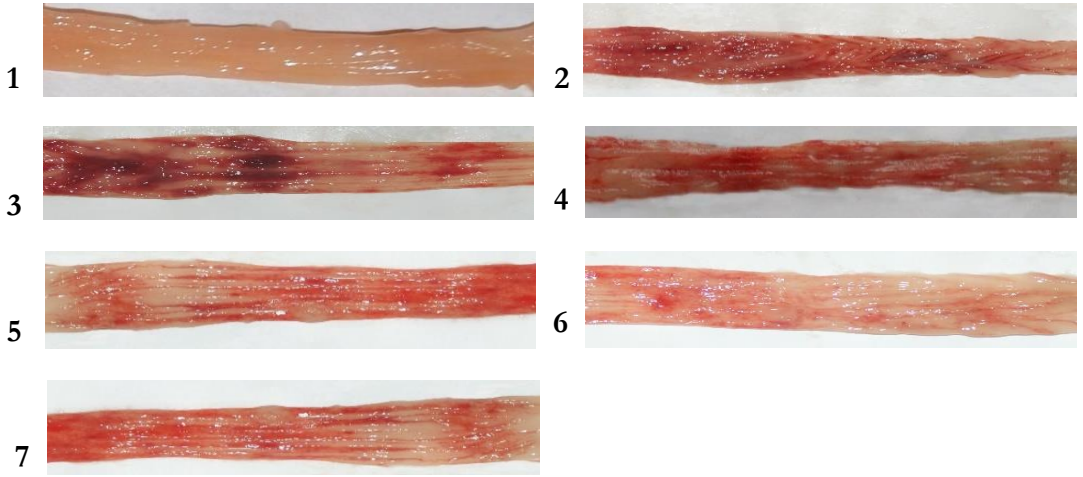
1 – Контрольні тварини, **2** – Індометацин-індуковані ураження; **3** – Les-5055+індометацин, **4** – Les-5054+індометацин

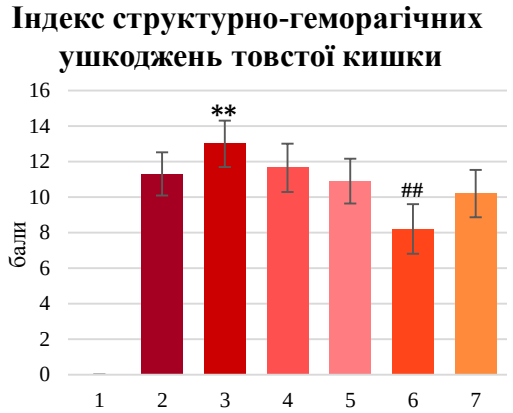
* – $p<0,05$, ** – $p<0,01$ порівняно з показниками контрольної групи,

– $p<0,05$, ## – $p<0,01$ порівняно з показниками самостійної дії індометацину

Морфологічні зміни за умов дії інгібіторів ЦОГ/ЛОГ, донорів H_2S на тлі стресу і коліту у слизовій оболонці товстої кишки







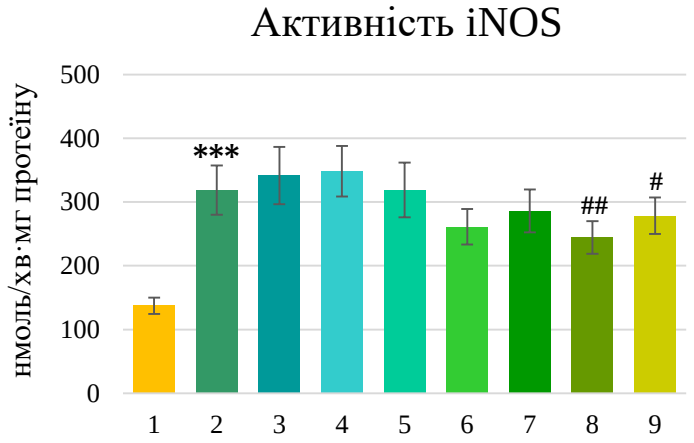
1 – контроль, 2 – стрес, 3 – неселективний інгібітор ЦОГ + стрес, 4 – селективний інгібітор ЦОГ-2 + стрес, 5 – подвійний інгібітор ЦОГ-2/5-ЛОГ + стрес, 6 – NaSH + стрес, 7 – АТВ-346 + стрес (забарвлення гематоксилін-еозином, збільшення ×100)

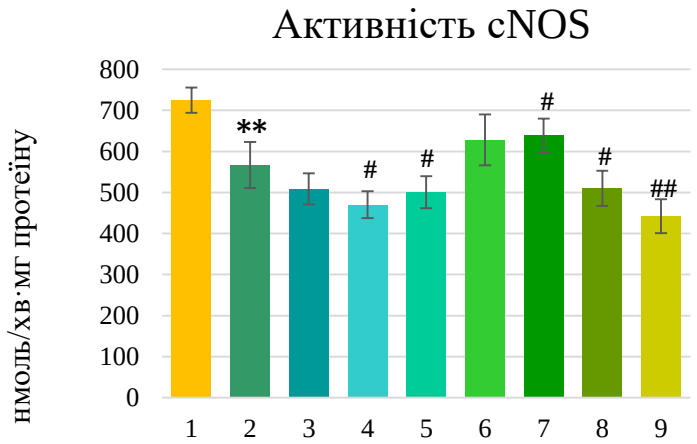
1 – контроль, 2 – коліт, 3 – неселективний інгібітор ЦОГ + коліт, 4 – селективний інгібітор ЦОГ-2 + коліт, 5 – подвійний інгібітор ЦОГ-2/5-ЛОГ + коліт, 6 – NaSH + коліт, 7 – АТВ-346 + коліт

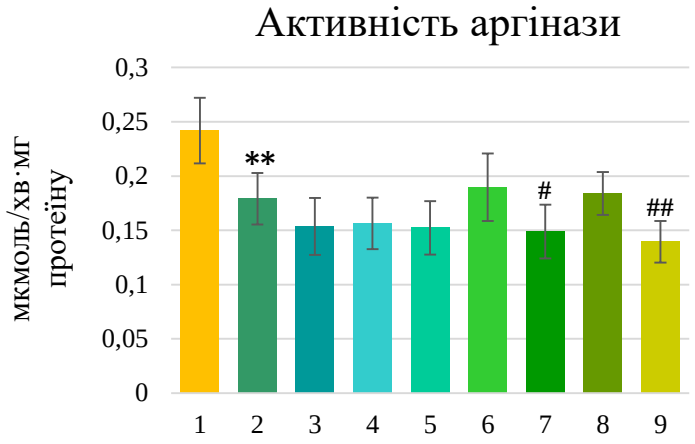
Примітка: глибина поверхневих ушкоджень (а), відшарування СОТвК (б), просвіт крипт (в);
** – відхилення достовірно щодо групи контролю, $p<0,01$

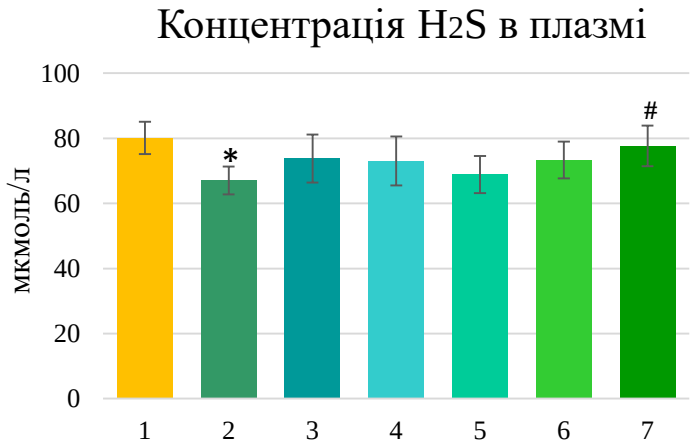
Примітка: ** – відхилення достовірно щодо групи контролю, $p<0,01$;
– відхилення достовірно щодо групи контролю, $p<0,01$

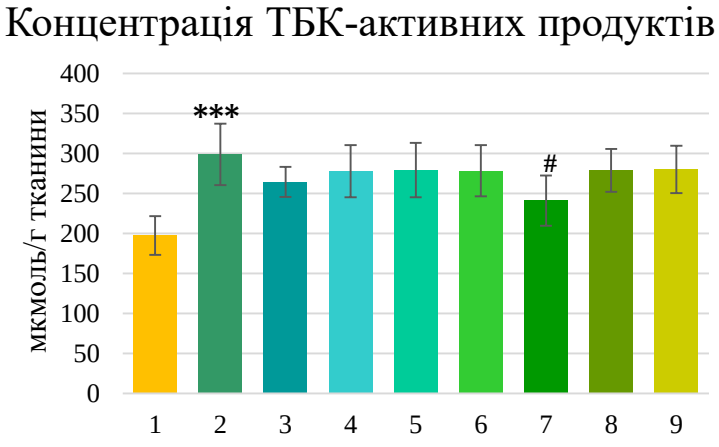
Біохімічні зміни за умов дії інгібіторів ЦОГ/ЛОГ та донорів H_2S за умов дії стресу у слизовій оболонці товстої кишки та плазмі крові

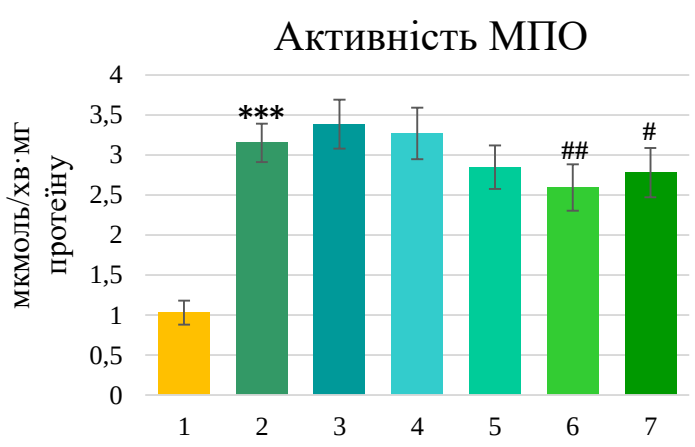








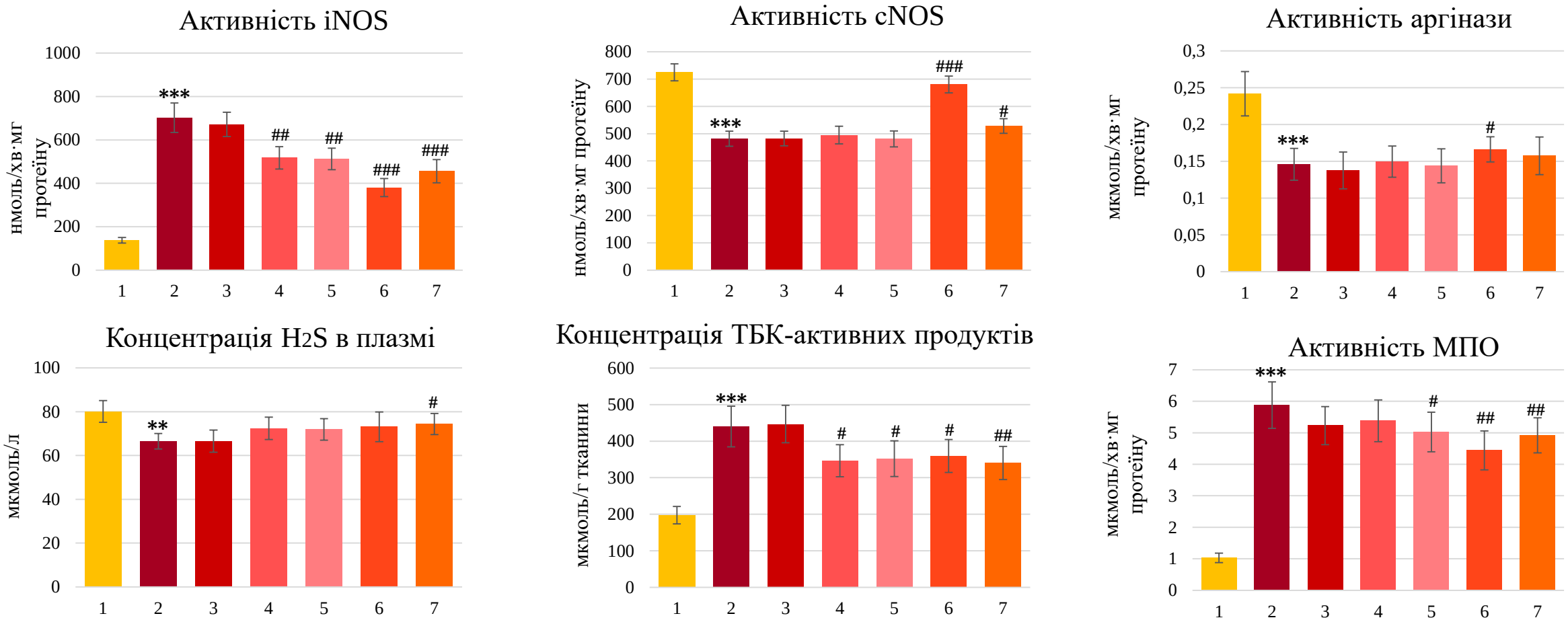




1 – контроль, 2 – стрес, 3 – неселективний інгібітор ЦОГ + стрес, 4 – селективний інгібітор ЦОГ-2 + стрес, 5 – подвійний інгібітор ЦОГ-2/5-ЛОГ + стрес, 6 – NaSH + стрес, 7 – ATB-346 + стрес, 8 – Les-5054 + стрес, 9 – Les-5055 + стрес

Примітка: відхилення достовірно щодо групи контролю *** – $p<0,001$, ** – $p<0,01$, * –$p<0,05$;
відхилення достовірно щодо групи стресу # – $p<0,05$, ## – $p<0,01$

Біохімічні зміни за умов дії інгібіторів ЦОГ/ЛОГ та донорів H_2S на тлі коліту у слизовій оболонці товстої кишки та плазмі крові



1 – контроль, 2 – коліт, 3 – неселективний інгібітор ЦОГ + коліт, 4 – селективний інгібітор ЦОГ-2 + коліт, 5 – подвійний інгібітор ЦОГ-2/5-ЛОГ + коліт, 6 – NaSH + коліт, 7 – АТВ-346 + коліт

Примітка: відхилення достовірно щодо групи контролю *** – $p<0{,}001$, ** – $p<0{,}01$;
відхилення достовірно щодо групи коліту ### - $p<0{,}001$, ## - $p<0{,}01$, # – $p<0{,}05$.

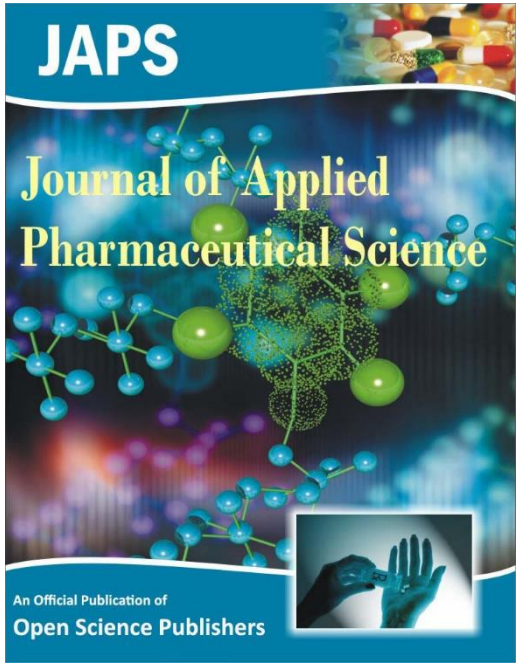
ВИСНОВКИ

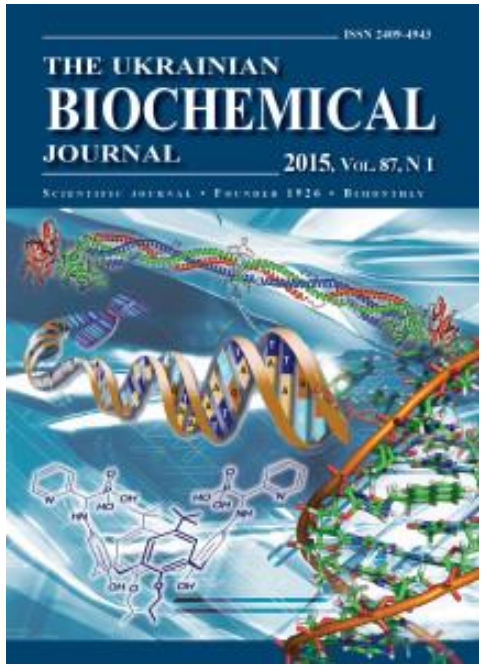
- Проведено порівняльну оцінку різних за механізмом дії інгібіторів ЦОГ/ЛОГ та встановлено важливість пригнічення як циклооксигеназного так і ліпооксигеназного шляху метаболізму арахідонової кислоти за умов запального процесу, що є одним із аргументів на користь подвійної дії сполуки 2A5DHT у зниженні цитотоксичного впливу на гастроінтестинальний тракт.
- На основі комплексного вивчення дії різних класів донорів гідроген сульфіду на морфологічний стан та біохімічні параметри у нижніх відділах органів травлення *in vivo*, окреслено переваги використання даного класу сполук та експериментально встановлено виражену протизапальну активність на фоні низьких цитотоксичних параметрів.
- Виділено високоактивну сполуку-лідер серед похідних 4-тіазолідинону, а саме сполуку Les-5054, із вираженою цитопротекторною дією, що обгрунтовує перспективу подальшого дослідження даного класу сполук.

- Результати наукових досліджень, що виконувались впродовж 2015-2020 років, викладено в 14 статтях, з них 8 у журнал, що включені до міжнародних наукометричних баз даних Scopus.
- Отримано 1 патент України на корисну модель.

Q2

Q2



Q4

Q4