



дерматит, себореїний дерматит, вогнищева алопеція, склеродермія, хронічна венозна виразка, хронічні виразки та рани та тощо, а також травматичних пошкоджень, зокрема опікової травми шкіри. Порушення балансу оксидативних та антиоксидантних процесів при захворюваннях шкіри спонукає до застосування в їх лікуванні лікарських засобів з антиоксидантною дією, компонентом яких може бути кверцетин. Кверцетин за рахунок впливу на процеси окиснення та фосфорилування, проявляє потужну антиоксидантну, мембраностабілізуювальну та цитопротекторну активність. Останні є ланкою в механізмі протизапальної, протиалергічної, антимікробної та репаративної дії, які можуть забезпечити значущу терапевтичну ефективність кверцетину при лікуванні захворювань шкіри. Отже вищевикладене обґрунтовує актуальність, доцільність та своєчасність пошуку та створення нових лікарських засобів, що містять антиоксидант кверцетин з метою лікування захворювань шкіри.

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ КАРАГІНАНІВ У РІЗНИХ КОНЦЕНТРАЦІЯХ НА ПРОЦЕСИ ЕРИПТОЗУ *IN VITRO*

Наконечна О.А.¹, М'ясоєдов В.В.¹, Прокопюк В.Ю.^{1,2},
Янковська Д.О.¹, Ярмиш Н.В.¹

¹Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

²Інститут проблем кріобіології та кріомедицини НАН України, Харків, Україна
oa.nakonechna@kntmu.edu.ua, do.yankovska@kntmu.edu.ua

Вступ. Карагінани – це група різноманітних природних полісахаридів, що виконують структурні функції у багатьох морських водоростях. За будовою вони є лінійними сульфатованими вуглеводними біополімерами, що складаються зі зв'язаних залишків β -D-галактопіранози та 4-зв'язаних залишків α -D-галактопіранози. Особливості хімічного складу та кількості, локалізації сульфатних груп дозволили виділити більш 10 окремих типів цих гідроколоїдів, які можна об'єднати у наступні родини: каппа, йота, альфа, бета, лямбда та тета.

Широкий спектр їхнього застосування як у харчовій промисловості, так й у біомедичних дослідженнях потребує підтвердження, що ці речовини мають відносну безпеку для організму. Харчові добавки E407 та E407a широко використовуються для виготовлення желеподібних продуктів: морозива, йогуртів, цукерок тощо. Встановлено нові норми їх вмісту в харчових продуктах на рівні 75 мг на кг маси тіла.

Карагінани також використовуються як гідрогелі, ранозагоювальні засоби, компоненти гідрогелів або скаффолдів, що взаємодіють з кров'ю, клітинами якої є зокрема еритроцити. Саме ериптоз – це окрема контрольована Ca^{2+} -залежна гибель еритроцитів, що регулюється. На теперішній час визначення ступеню ериптозу є ефективним підходом для перевірки гемосумісності різного типу ксенобіотиків, зокрема карагінанів.

Мета дослідження. Дослідити вплив харчової добавки E407a в концентраціях 0-1-5-10 г/л протягом доби на процеси ериптозу *in vitro*.

Матеріали та методи дослідження. Кров була отримана від 6 інтактних статевозрілих щурів популяції WAG з подальшим відмиванням еритроцитів. Для оцінки прямого впливу харчової добавки E407a аліквоти зразків крові (100 мкл) інкубували в 10 мл середовища RPMI-1640 зі стабільним глутаміном протягом 24 години та напівочищеним карагінаном (1 мг/мл; 5 мг/мл, 10 мг/мл) у стерильних пробірках. Після відмивки від карагінанів, суспензії еритроцитів інкубували з 5 мкл анексину V FITC протягом 30 хв, уникаючи впливу світла. Додавали 400 мкл 1x анексин V-зв'язуючого буферу. Після чого стан клітин оцінювали за допомогою проточної цитометрії при $\lambda_{зб.}$ - 488 нм та $\lambda_{ем.}$ - 525 нм. Флуоресценцію виявляли в каналі FL1 за допомогою аналізатора клітин BD FACSCanto™ II (BD Biosciences, США). Для аналізу ериптотичних процесів (зв'язування анексину V з ФС) було використано програмне забезпечення BD FACSDiva™ (Бектон Дікінсон, США). Ериптоз оцінювали шляхом аналізу екстерналізації фосфатиділсерину за допомогою фарбування анексином V.

Результати та їх обговорення. Відомо, що еритроцити, як без'ядерні клітини, характеризуються лише їм притаманним видом клітинної смерті, а саме ериптозом. Ериптоз є процесом, що морфологічно подібний до апоптозу, однак має певні особливості. На теперішній час ериптоз розглядається науковцями в якості вдалої та зручної моделі для оцінки біосумісності та цитотоксичності ксенобіотиків, зокрема карагінанів. Цей факт обумовлює актуальність вибору саме еритроцитів для дослідження E407a-індукованої цитотоксичності в експерименті *in vitro*.

При інкубації крові з E407a протягом 24 годин було виявлено дозозалежне збільшення відсотка анексину V- позитивних еритроцитів. Додавання харчової добавки E407a в концентрації 1 мг/мл призводило до збільшення кількості анексин V-позитивних еритроцитів у 2,7 рази у порівнянні з контролем. Використання більш високих концентрацій (5 мг/мл та 10 мг/мл) призводило до 6,6- та 11,6-кратного підвищення відсотку клітин з екстерналізованим ФС. Вплив

різних концентрацій карагенану на екстерналізацію ФС представлено на рисунку. Продемонстровано репрезентативні гістограми.

Аналіз значень середньої інтенсивності флуоресценції анексіну V-FITC у популяції анексин V-позитивних еритроцитів не виявив статистично значущих змін між цими показниками у зразках, не інкубованих з E407a, та тих, які були інкубовані з добавкою у концентрації 1 мг/мл. За умов дії більш високих концентрацій харчової добавки (5 мг/мл, 10 мг/мл), різниця була значущою ($p < 0,0001$), порівняно з контролем.

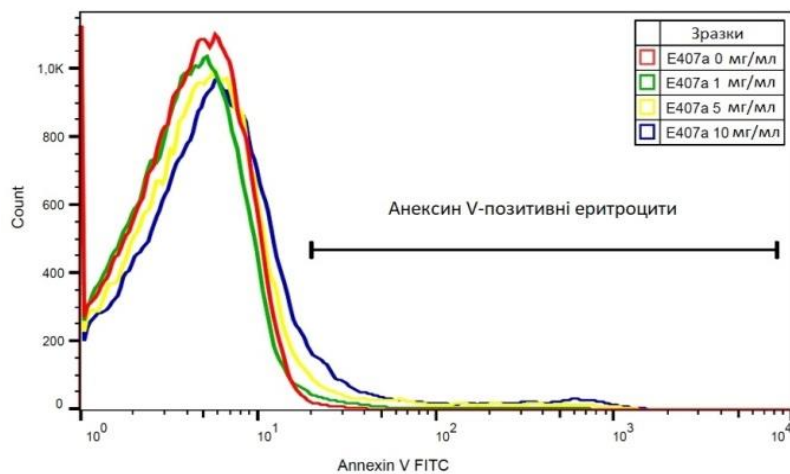


Рис. 1. Вплив різних концентрацій E407a на екстерналізацію фосфатидилсерину в еритроцитах щурів (оцінку проводили за допомогою фарбування анексин V-FITC) методом проточної цитометрії. Кров інкубували з E407a протягом 24 годин.

У попередніх наших дослідженнях було виявлено, що гіперпродукція активних форм кисню в еритроцитах щурів спостерігалася як *in vitro*, так і *in vivo*. Порушення редокс-гомеостазу у циркулюючих еритроцитах в крові може спричинити зміни їх деформації, порушити доставку кисню до тканин, викликати гіпоксію та сприяти передчасному старінню еритроцитів. Тому E407a-опосередковане перевиробництво АФК в еритроцитах може сприяти елімінації клітин з кровообігу й викликати розвиток анемії, та в подальшому гіпоксію тканин. На нашу думку, надлишкова генерація АФК призводить до активації ліпідної пероксидації, що призводить до пошкодження клітинних мембран й, в свою чергу, стимуляцію гемолізу. Останній може викликати DAMPs-опосередковану запальну відповідь.

Висновки. У результаті проведених досліджень спостерігається дозозалежна здатність харчової добавки E407a індукувати загибель еритроцитів



шляхом ериптозу. У еритроцитах АФК більшою мірою продукується внаслідок аутоокислення молекули гемоглобіну з утворенням метгемоглобіну. Таким чином, виявлені ефекти Е407а на еритроцити можуть свідчити про можливу залученість саме цих клітин у реалізації ефектів карагінанів.

EXPERIMENTAL STUDY OF THE INFLUENCE OF LONG-TERM ADMINISTRATION OF LORATADINE SYRUP ON THE BIOCHEMICAL INDICATORS OF THE BLOOD OF IMMATURE RATS

Pasynchuk I.I., Naboka O.I.

National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

pasynchukk@ukr.net

Introduction. According to the data of the World Health Organization, according to the incidence rate, allergy ranks 3rd among other nosologies. 20-40% of the world's population suffers from one or another form of allergic disease, that is, at least every 5th inhabitant of the planet. Allergy is an undefined immune reaction of the body to exogenous and endogenous antigens. The result of this reaction is urticaria, seasonal and annual allergic rhinitis, asthma, and food allergy. Allergic diseases of the respiratory organs are an extremely urgent problem of children's age, which to a large extent form the incidence and prevalence of pathology in children. Antihistamines are among the most widely used drugs in the world. Loratadine is an antihistamine drug of the II generation, which differs from drugs of the I generation in the absence of a sedative effect, an effect on choline and serotonin receptors, interaction with alcohol and psychotropic drugs, habituation with long-term use, as well as a high affinity for H1 receptors. Loratadine has sufficient activity, duration of antihistamine action, good pharmacokinetic properties and "price/quality" ratio, and minimal side effects, which makes it possible to recommend it in treating allergic diseases in children. At the same time, the question of the proper use of antihistamine drugs is becoming relevant since it has been proven that most xenobiotics can cause liver damage. Today, the spectrum of hepatotoxic drug reactions continues to expand.

The aim of the study: to investigate the effect of long-term (ten-day) blocking of histamine receptors with the drug Loratadine on the structural organization of the liver of immature rats as a center of metabolism of xenobiotics in an experiment.

Materials and Methods. The antihistamine drug Loratadine (Loratadin syrup, 5 mg/5 ml, 90, LLC DKP "Pharmaceutical Factory", Zhytomyr) was used to reproduce