II Student Scientific Conference "Modern Medicine: Molecular Approach to Pathology and Therapy"

March 13, 2026

II Студентська наукова конференція «Сучасна медицина: молекулярний підхід до патології та терапії»

13 березня 2026 року

AI and Biophysics in Molecular Medicine Section / Секція AI та біофізика в молекулярній медицині

СИНЕРГІЯ AI-МОДЕЛІ (ALPHAGENOME) ТА CRISPR-СИСТЕМ У ПРЕЦИЗІЙНІЙ МЕДИЦИНІ: БІОФІЗИКА РЕДАГУВАННЯ «ОДНІЄЇ БУКВИ» НА ПРИКЛАДІ ДЕФІЦИТУ CPS1

Александров В. І.

Науковий керівник: доктор філософії, асистент кафедри Білоус В. Л.
Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології
Завідувач кафедри: д.біол.н., доцентка, Яніцька Л. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: інтеграція штучного інтелекту у геномну медицину відкриває нові можливості для визначення проблем і їхнього рішення. Нещодавно розроблена платформа штучного інтелекту Google DeepMind AlphaGenome усунула значну перешкоду в інтерпретації геному людини, що дозволило точно прогнозувати функціональний результат певних мутацій на рівні всього геному [1]. Оскільки це відкриває багато можливостей для лікування орфанних захворювань, які раніше вважалися «невиліковними». Одним із найпомітніших прикладів цієї синергії між представленими технологіями є випадок KJ (2024-2025), немовляти із летальним генетичним дефектом карбамоїлфосфатсинтетази (CPS1) через дефіцит циклу сечовини, що призводить до прискореної гіперамоніємії та незворотних неврологічних пошкоджень [2, 3].

Мета роботи: дослідити ефективність використання прогнозів штучного інтелекту AlphaGenome разом з системою CRISPR для виявлення та терапії спадкових метаболічних захворювань за допомогою фізичних властивостей редагування основ ДНК.

Матеріали та методи дослідження: аналіз молекулярної структури CPS1; для оцінки патогенності геномних варіантів були проведені дослідження in silico за допомогою алгоритму AlphaGenome [1, 5], вивчені молекулярні механізми дії редакторів аденінових основ, оцінка ефективності доставки мРНК-редактора за допомогою ліпідних наночастинок (LNP) у гепатоцити пацієнта [4].

Результат: встановлено, що інтеграція AlphaGenome може допомогти визначити найкращі місця для редагування з урахуванням епігенетичного ландшафту, тим самим скорочує час для необхідного завершення доклінічних випробувань для нової терапії та розробки ліків [1]. У пацієнта KJ була мутація в гені CPS1 (варіант Q335X), яка спричинила передчасне утворення стоп-кодона [3]. Стандартні методи типу CRISPR/Cas9 створили б некеровану загрозу створення дволанцюгових розривів. Натомість базове програмування було виконано за допомогою технології CRISPR 2.0 [4, 2]. Базове програмування виконується за допомогою дезаміназних ферментів та перетворює існуючий нуклеотид, у цьому випадку пару основ A•T, на пару основ G•C негайно в нерозривному цукрово-фосфатному ланцюзі ДНК [4], щоб створити нову літеру основи ДНК там, де раніше була неправильна.

Доставка системи була здійснена із використанням ліпідних наночастинок (LNP), які ефективно впливали на паренхіму печінки. В результаті внутрішньовенного введення корекція мутації відбулася *in vivo* [4, 2]. Клінічний моніторинг показав, що CPS1 був успішно відновлений завдяки ендогенно синтезованому CPS1, рівень аміаку в плазмі нормалізувався, тим самим повністю усуваючи необхідність трансплантації печінки [3].

Висновки: синергія прогнозної потужності AlphaGenome та прецизійності базового редагування формує нові можливості молекулярної терапії. Випадок пацієнта довів, що використання штучного інтелекту для розшифровки генетичних дефектів у поєднанні з безпечними біофізичними інструментами редагування ДНК дозволяє створювати персоналізовані ліки в часових межах, сумісних із життям пацієнта у критичному стані.

Література:

1. DeepMind. AlphaGenome: AI for better understanding the genome [Internet]. London: DeepMind; 2024 [cited 2026 Mar 15]. Available from: https://deepmind.google/blog/alphagenome-ai-for-better-understanding-the-genome/
2. Musunuru K, Grandinette SA, Wang X, Smith JA, Liu DR, Zhang F, et al. Patient-Specific In Vivo Gene Editing to Treat a Rare Genetic Disease. N Engl J Med. 2025. doi: 10.1056/NEJMoa2504747.

3. Sanders R. Infant born with deadly disease now thriving thanks to customized CRISPR treatment six months after birth [Internet]. Berkeley: University of California, Berkeley; 2025 [cited 2026 Mar 15]. Available from: https://news.berkeley.edu/2025/05/15/infant-born-with-deadly-disease-now-thriving-thanks-to-customized-crispr-treatment-six-months-after-birth/
4. Topol E. The first human to undergo in vivo CRISPR 2.0 personalized genome editing [Internet]. La Jolla (CA): Eric Topol; 2025 [cited 2026 Mar 15]. Available from: https://erictopol.substack.com/p/the-first-human-to-undergo-in-vivo
5. National Center for Biotechnology Information. CPS1 carbamoyl-phosphate synthase 1 [Homo sapiens (human)] Gene ID: 1373 [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2026 [updated 2026 Mar 3; cited 2026 Mar 15]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1373

ПОРІВНЯННЯ ТРЬОХ ОНЛАЙН-ІНСТРУМЕНТІВ ДЛЯ ПРОГНОЗУВАННЯ ПАТОГЕННОСТІ МІССЕНС-МУТАЦІЙ: SIFT, POLYPHEN-2 ТА CADD (НА ПРИКЛАДІ ГЕНА BRCA1)

Загурська К. Р.

Науковий керівник: викладач закладу вищої освіти Андрійчук М. Д.
Кафедра медичної і біологічної фізики та інформатики
Завідувач кафедри: д.пед.н., к.фіз.-мат.н., професор Стучинська Н. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: сьогодні секвенування екзома широко застосовується у клінічній практиці, проте інтерпретація міссенс-варіантів залишається складною. Значна частина таких змін класифікується як VUS (variant of uncertain significance), що ускладнює прийняття клінічних рішень. Для попередньої оцінки використовують біоінформатичні інструменти SIFT, PolyPhen-2 та CADD, які базуються на різних підходах і можуть давати суперечливі результати.

Мета роботи: порівняти точність прогнозів SIFT, PolyPhen-2 та CADD на прикладі міссенс-мутацій гена BRCA1 із достеменно відомим клінічним значенням.

Матеріали та методи дослідження: дані отримано з бази ClinVar. Проаналізовано 50 міссенс-варіантів BRCA1: 25 «Pathogenic» і 25 «Benign» із принаймні однією зіркою рецензування. Для SIFT використано поріг ≤0,05; для PolyPhen-2 категорії «probably» і «possibly damaging» об'єднано в патогенний прогноз; для CADD – Phred ≥20. Розраховано чутливість, специфічність та загальну точність шляхом порівняння з клінічними анотаціями.

Результати: найвищу загальну точність продемонстрував CADD – 44/50 (88%). PolyPhen 2 правильно класифікував 42/50 (84%), SIFT – 38/50 (76%). Чутливість становила: CADD – 92%, PolyPhen-2 – 88%, SIFT – 76%. Специфічність була найвищою у SIFT – 92%, тоді як CADD показав 84%, PolyPhen-2 – 80%. Узгодженість усіх трьох методів спостерігалася у 62% випадків. Розбіжності частіше виникали при замінах у менш консервативних ділянках або між фізико-хімічно подібними амінокислотами.

Висновки: жоден інструмент не забезпечує стовідсоткової точності, тому їх не можна використовувати як єдину підставу для клінічних рішень. CADD продемонстрував найкращу чутливість, SIFT – найвищу специфічність. Найбільш доцільним є використання консенсусного підходу з урахуванням кількох методів і експертної оцінки.

Ключові слова: міссенс-мутації, BRCA1, SIFT, PolyPhen-2, CADD, прогнозування патогенності, ClinVar.

Література:

1. Landrum MJ, Lee JM, Benson M, Brown GR, Chao C, Chitipiralla S, et al. ClinVar: improving access to variant interpretations and supporting evidence. Nucleic Acids Res. 2018;46(D1):D1062-D1067. doi: 10.1093/nar/gkx1153.
2. Ng PC, Henikoff S. SIFT: Predicting amino acid changes that affect protein function. Nucleic Acids Res. 2003;31(13):3812-3814. doi: 10.1093/nar/gkg509.
3. Adzhubei IA, Schmidt S, Peshkin L, Ramensky VE, Gerasimova A, Bork P, et al. A method and server for predicting damaging missense mutations. Nat Methods. 2010;7(4):248-249. doi: 10.1038/nmeth0410-248.
4. Rentzsch P, Witten D, Cooper GM, Shendure J, Kircher M. CADD: predicting the deleteriousness of variants throughout the human genome. Nucleic Acids Res. 2019;47(D1):D886-D894. doi: 10.1093/nar/gky1016.

5. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al.; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med. 2015;17(5):405-424. doi: 10.1038/gim.2015.30.

ВИКОРИСТАННЯ ШТУЧНОГО ІНТЕЛЕКТУ В РАННІЙ ДІАГНОСТИЦІ ЗАХВОРЮВАНЬ

Коноваленко А. С.

Науковий керівник: викладач ЗВО Андрійчук М. Д.
Кафедра медичної і біологічної фізики та інформатики
Завідувач кафедри: д.пед.н., професорка Стучинська Н. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: у сучасних умовах зростання поширеності хронічних та онкологічних захворювань особливої ваги набуває проблема їх своєчасного виявлення. За даними Всесвітня організація охорони здоров'я, значна частина ускладнень і смертельних випадків пов'язана з пізньою діагностикою, що знижує ефективність лікування. [1]

Розвиток цифрових технологій та накопичення великих масивів медичних даних створили умови для впровадження штучного інтелекту в клінічну практику. Алгоритми машинного навчання здатні аналізувати зображення, лабораторні показники та клінічні записи з високою точністю, що відкриває нові можливості для раннього виявлення патологій. [2,3]

Мета роботи: аналіз можливостей застосування штучного інтелекту для підвищення точності та ефективності ранньої діагностики захворювань, а також визначення перспектив його впровадження в сучасну медичну практику. [2,4]

Матеріали та методи дослідження: у цій роботі ми використовували кілька методів для збору та аналізу інформації. Перш за все, ми вивчали наукові статті, книги та сучасні публікації про застосування штучного інтелекту в медицині [2,3,5]. Це допомогло зрозуміти, як працюють алгоритми машинного навчання та нейронні мережі для ранньої діагностики захворювань.

Також ми порівнювали традиційні методи діагностики з сучасними системами ШІ, щоб оцінити їх точність і швидкість у виявленні патологій. Для кращого розуміння теми ми узагальнили і систематизували отримані дані, виділила основні переваги та недоліки використання штучного інтелекту у медицині. [3,4]

Результати дослідження: штучний інтелект активно застосовується у ранній діагностиці конкретних захворювань. Зокрема, в онкології алгоритми машинного навчання використовуються для виявлення раку молочної залози під час аналізу мамографічних знімків, а також для раннього виявлення раку легенів за допомогою комп'ютерної томографії. Крім того, технології ШІ застосовуються в цифровій патології для аналізу гістологічних зразків і уточнення типу пухлин, що сприяє більш точному встановленню діагнозу та вибору лікування. [6]

У кардіології системи ШІ допомагають виявляти ризик розвитку ішемічної хвороби серця та прогнозувати можливість інфаркту міокарда на основі аналізу електрокардіограм і клінічних показників. Такі алгоритми також здатні виявляти приховані аритмії та оцінювати ймовірність серцевої недостатності. [7]

У неврології штучний інтелект застосовується для ранньої діагностики хвороби Альцгеймера шляхом аналізу МРТ-зображень і результатів когнітивних тестів. Додатково ШІ використовується в офтальмології для автоматичного виявлення діабетичної ретинопатія за зображеннями сітківки ока, що дозволяє своєчасно розпочати лікування та запобігти ускладненням.

Висновки: отримані результати підтверджують, що впровадження штучного інтелекту є перспективним напрямом підвищення ефективності ранньої діагностики захворювань. Використання алгоритмів машинного навчання у виявленні раку молочної залози та раку легенів, прогнозуванні ішемічної хвороби серця, ранній діагностиці хвороби Альцгеймера і скринінгу діабетичної ретинопатія демонструє високу точність, швидкість обробки даних та здатність виявляти патології на доклінічних стадіях.

Ключові слова: штучний інтелект, рання діагностика, медична діагностика, нейронні мережі, медичні технології, комп'ютерна томографія, аналіз медичних даних.

Література:

1. World Health Organization. Guide to cancer early diagnosis [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2017. Available from: https://www.afro.who.int/sites/default/files/2017-05/9789241511940-eng.pdf
2. Bashkirova LV, Kit IV, Havryshchuk YV, Krasnova AV, Vasyliuk-Zaitseva S. Artificial intelligence in medicine: from diagnosis to treatment. Futurity Medicine. 2024;3(3):65-77. doi: 10.57125/FEM.2024.09.30.07.
3. Sitaraman S. AI driven diagnostics and imaging: Transforming early detection and precision in healthcare. Int J Sci Res Comput Sci Eng Inf Technol. 2023;10(6):116-125. doi: 10.32628/CSEIT241061167.
4. Freek A, Elgalb A, Gerges M. AI for Early Disease Detection: Developing models for early diagnosis of diseases like cancer or Alzheimer's using biomarkers and imaging data. J AI-Powered Med Innov. 2024;3(1):1-24. doi: 10.60087/Japmi.Vol.03.Issue.01.ID.001.
5. Rachynskyi Y, Tatarina O, Kaminskyy V, Silina T, Bashkirova L. Modern Methods and Prospects for Using Artificial Intelligence in Disease Diagnostics: A Narrative Review. Futurity Medicine. 2024;3(4). doi: 10.57125/FEM.2024.12.30.02.
6. Ardila D, Kiraly AP, Bharadwaj S, Choi B, Reicher JJ, Peng L, et al. End-to-end lung cancer screening with three-dimensional deep learning on low-dose chest computed tomography. Nat Med. 2019;25(6):954-961. doi: 10.1038/s41591-019-0447-x.
7. Voinov M. Artificial intelligence in medicine: do innovations threaten human rights? [Internet]. Kyiv: Ukrainian Helsinki Human Rights Union; 2024 [cited 2026 May 16]. Available from: https://www.helsinki.org.ua/articles/shtuchnyy-intelekt-v-medytsyni-chy-zahrozhuiut-innovatsii-pravam-liudyny/

ОЦІНКА ПРОГНОЗУВАННЯ БІОЛОГІЧНОГО ВІКУ НА ОСНОВІ ЕПІГЕНЕТИЧНИХ МАРКЕРІВ ЗА ДОПОМОГОЮ МАШИННОГО НАВЧАННЯ

Мокану Р. Г.

Науковий керівник: старший викладач Шабацька С. А.
Кафедра медичної і біологічної фізики та інформатики,
Завідувач кафедри: д.пед.н, к.фіз-мат.н., професор, Стучинська Н. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: у контексті розвитку превентивної медицини та персоналізованих підходів до охорони здоров'я дослідження епігенетичного віку набуває особливої наукової та практичної значущості. Хронологічний вік є лінійним, що не відображає індивідуальних темпів старіння, впливу навколишнього середовища, об'єктивного стану організму. Епігенетичний вік дозволяє оцінити реальний функціональний стан організму, швидкість старіння, стан органів, накопичені пошкодження, ризик хвороб та оцінити ефективність лікування, дієт, зміни способу життя. Попри значний прогрес у створенні епігенетичних «годинників», зберігається проблема підвищення їхньої точності, узагальненості та клінічної валідності. Визначення епігенетичного віку базується на аналізі молекулярних змін (зокрема, профілів метилювання ДНК). У цьому контексті особливої актуальності набуває застосування методів машинного навчання як інструменту аналізу високовимірних епігеномних даних. Алгоритми машинного навчання дозволяють моделювати складні нелінійні взаємозв'язки між молекулярними маркерами та клінічними показниками, підвищуючи точність предикції. Досвід їх використання у медичних дослідженнях, зокрема у роботі [1], де продемонстровано ефективність інтелектуальних моделей у діагностиці серцево-судинної патології, підтверджує перспективність інтеграції таких підходів у сферу дослідження біологічного старіння. Таким чином, аналіз сучасних досліджень свідчить про формування нового наукового напряму, спрямованого на розробку високоточних, валідованих і клінічно інтерпретованих моделей оцінки епігенетичного віку на основі розширених панелей метилювання ДНК із застосуванням алгоритмів машинного навчання.

Мета роботи: вивчення сучасних підходів до оцінки епігенетичного віку, аналіз застосування методів машинного навчання у побудові предиктивних біомедичних моделей та узагальнення наукових результатів щодо їх прогностичної цінності й перспектив використання у персоналізованій медицині.

Матеріали та методи дослідження: у роботі застосовано методи теоретичного та порівняльного аналізу наукових публікацій, присвячених моделюванню епігенетичного віку та використанню алго-

ритмів машинного навчання у медичній діагностиці. Проведено аналіз підходів до формування панелей маркерів метилювання ДНК, оцінки точності моделей прогнозування та методологічних особливостей застосування алгоритмів машинного навчання у медичних дослідженнях.

Результати: проаналізували статтю Improved epigenetic age prediction models by combining sex chromosome and autosomal markers [2], розглянули чотири моделі алгоритму Random Forest Regression. Відмітили, що саме модель, що використовує епігенетичні маркери аутосом в поєднанні з Х-хромосомою, має значне підвищення точності прогнозування віку. У цій моделі відзначили кореневе середньоквадратичне відхилення та середнє абсолютне відхилення – відповідно 2,54 і 1,89 року. Зокрема, чотири ДНК-маркери на Х-хромосомі продемонстрували сильну кореляцію з віком, а саме: cg27064949, cg04532200, cg01882566 та cg25140188 [2].

Висновки: узагальнення результатів представлених робіт дозволяє зробити висновок, що інтеграція молекулярних маркерів із інтелектуальними методами аналізу даних суттєво підвищує прогностичну цінність моделей та відкриває перспективи їх використання для аналізу стану пацієнтів, діагностики і прогнозу ризиків розвитку хвороб в майбутньому. В перспективі використання епігенетичного віку поруч з хронологічним віком може підвищити точність діагностики серцево-судинних хвороб, що дозволить раніше вживати заходів запобігання розвитку хвороб та оцінку ефективності профілактики.

Ключові слова: метилювання ДНК, епігенетичний вік, Random Forest Regression, Х-хромосома, біомаркери старіння.

Література:

1. Koval B, Khlevna I, Shabatska S. Development of heart disease diagnosis concept using machine learning. CEUR Workshop Proc. 2022;3179:122–133. Available from: http://ceur-ws.org/Vol-3179/Paper_12.pdf
2. Wan Z, Henneman P, Hoefsloot HCJ, Smidt MP, Conemans EB, Maciejewski JR, et al. Improved epigenetic age prediction models by combining sex chromosome and autosomal markers. Epigenetics Chromatin. 2025;18:45. doi: 10.1186/s13072-025-00606-5.

ШТУЧНИЙ ІНТЕЛЕКТ ЯК СПІВАВТОР ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ: РОЛЬ AI У ПРИСКОРЕННІ ШЛЯХУ ВІД МОЛЕКУЛЯРНОЇ МІШЕНІ ДО ФАРМАКОЛОГІЧНОГО ПРЕПАРАТУ

Нагула А. О.

Науковий керівник: старша викладачка Криштопа А. О.
Кафедра медичної і біологічної фізики та інформатики
Завідувачка кафедри: д.пед.н., к.фіз.-мат.н., професорка Стучинська Н. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: одним із провідних напрямів лікування захворювань та підтримання гомеостазу організму є застосування лікарських засобів. У зв'язку з цим особливої актуальності набуває використання технологій штучного інтелекту, які дозволяють розробляти препарати оперативніше , точніше та раціональніше.

Мета роботи: дослідити вплив штучного інтелекту на процес розробки та вдосконалення лікарських засобів за допомогою аналізу наукових публікацій, представлених у PubMed.

Матеріали та методи дослідження: теоретичний, аналітичний метод, порівняння та узагальнення.

Результати: досліджено наукові публікації в PubMed, які підтверджують, що штучний інтелект інтенсивно застосовується для прискорення та покращення процесу створення лікарських препаратів. За допомогою пошуку на PubMed було проаналізовано сучасні статті щодо застосування AI у фармакології, зокрема у прогнозуванні взаємодій лігандів з РНК. Так, метод RLDO дозволяє точно передбачати місця та положення зв'язування лігандів із РНК, що є ключовим для розробки препаратів, націлених на РНК [1]. Також є докази застосування AI для вивчення структур рецепторів та взаємодій ліганд–рецептор, що прискорює виявлення нових мішеней і потенційних ліків.

Біоінформатичні підходи, засновані на аналізі механізмів розвитку захворювань і спрямовані на прискорення відкриття та розробки лікарських засобів. Вони дозволяють обробляти великі об'єми да-

них, генерованих на всіх етапах розробки ліків, і вирішувати ключові завдання цього процесу, включаючи трансляційну розробку препаратів у фармацевтичній промисловості [2]. Залежно від типу захворювання, біоінформатичні методи можуть застосовуватися для аналізу генетичних, онкологічних чи інфекційних патологій, а також для виявлення кандидатів для генної терапії .

Враховуючи, що за традиційними оцінками створення нового лікарського препарату на ринок потребує близько 13 років і витрат близько 1,8 млрд доларів США [3], використання ШІ стає важливим для скорочення часу та ресурсів на кожному етапі розробки. Сьогодні AI дозволяє відкривати нові біологічні мішені, розробляти молекули та біопрепарати, прогнозувати токсичність та побічні ефекти, оптимізувати клінічні дослідження і персоналізувати терапію, що значно підвищує ефективність і економічність розробки [4]. ВООЗ визначає важливість ШІ в медицині, наголошуючи на необхідності достовірних даних і врахування ризиків.[5].

Висновок: досліджено, що штучний інтелект активно використовується у створенні фармакологічних препаратів і дозволяє заощадити час, ресурси та фінанси, за умови раціонального використання технологій.

Ключові слова: штучний інтелект, AI у фармакології, розробка лікарських засобів, біоінформатика, молекулярна мішень, прискорення створення ліків, RLDO метод, прогнозування ліганд-рецептор взаємодій.

Література:

1. Sun LZ, Jiang Y, Zhou Y, Chen SJ. RLDOCK: A New Method for Predicting RNA-Ligand Interactions. J Chem Theory Comput. 2020;16(11):7173-7183. doi: 10.1021/acs.jctc.0c00798.
2. Wooller SK, Benstead-Hume G, Chen X, Ali Y, Pearl FMG. Bioinformatics in translational drug discovery. Biosci Rep. 2017;37(4):BSR20160180. doi: 10.1042/BSR20160180.
3. Paul SM, Mytelka DS, Dunwiddie CT, Persinger CC, Munos BH, Lindborg SR, et al. How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge. Nat Rev Drug Discov. 2010;9(3):203-214. doi: 10.1038/nrd3078.
4. Artificial intelligence is a key discovery of medicine and pharmacy in 2025 [Internet]. Modern Pharmacy; 2025 [updated 2026 Jan 11; cited 2026 Mar 15]. Available from: https://modernpharmacy.org/
5. Cabinet of Ministers of Ukraine. Artificial intelligence can be used in medicine: WHO provided recommendations [Internet]. Kyiv: Government Portal; 2024 [cited 2026 Mar 15]. Available from: https://www.kmu.gov.ua/news/shtuchnyi-intelekt-mozhe-buty-vykorystanyi-u-medytsyni-vooz-nadala-rekomendatsii

AI ТА БІОФІЗИКА В МОЛЕКУЛЯРНІЙ МЕДИЦИНІ: ВІД СТРУКТУР БІЛКІВ ДО КЛІНІЧНИХ ЗАСТОСУВАНЬ

Ніколаєва О. О.

Науковий керівник: викладач ЗВО Андрійчук М. Д.
Кафедра медичної і біологічної фізики та інформатики
Завідувач кафедри: д.пед.н., к.фіз.-мат.н., професор Стучинська Н. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: молекулярна медицина ґрунтується на глибокому розумінні структурно-функціональних властивостей білків, нуклеїнових кислот і їхніх молекулярних комплексів, оскільки саме ці біомолекули визначають перебіг нормальних і патологічних процесів в організмі. Порушення просторової структури білків, зумовлене генетичними мутаціями, може призводити до розвитку спадкових, метаболічних та онкологічних захворювань.

Сучасні технології штучного інтелекту (AI) відкривають нові можливості для високоточного прогнозування тривимірної структури білків, моделювання взаємодій типу «ліганд–рецептор» та оцінювання функціональних наслідків мутацій. Результати українських наукових досліджень підтверджують ефективність застосування AI у цифровій медицині та персоналізованій терапії, тоді як міжнародні оглядові роботи демонструють значний потенціал методів штучного інтелекту для прогнозування білкових структур і визначення їх клінічного значення.

Мета роботи: проаналізувати сучасні методи застосування AI для дослідження біофізичних характеристик білків та оцінити їхнє значення у молекулярній медицині та клінічних застосуваннях.

Завдання дослідження:

1. охарактеризувати роль технологій штучного інтелекту (AI) у прогнозуванні тривимірної структури білків та визначенні впливу мутацій на їхню стабільність і функціональні властивості;
2. проаналізувати застосування AI для моделювання білок-білкових і білок-лігандних взаємодій у контексті розроблення таргетної терапії;
3. оцінити перспективи використання AI-моделей у персоналізованій медицині та процесах створення нових лікарських засобів.

Матеріали та методи дослідження: виконано аналітичний огляд українських та міжнародних публікацій про використання AI в медицині, порівняно сучасні підходи до моделювання структур білків і систематизовано дані щодо розвитку молекулярної медицини.

Результати: завдяки застосуванню сучасних технологій штучного інтелекту (AI) вдалося досягти високої точності прогнозування тривимірної структури білків, що є ключовим для визначення функціональних сайтів та оцінки фармакологічного потенціалу білкових молекул [1]. Використання алгоритмів глибинного навчання дозволяє передбачати вплив точкових мутацій на рухливість білків та їхню афінність до лігандів, що пояснює механізми розвитку спадкових та онкологічних захворювань. Поєднання AI та молекулярного докінгу прискорює ідентифікацію потенційних лігандів для фармакологічних мішеней і дає змогу прогнозувати ефективність сполук на ранніх етапах in silico досліджень [2]. Крім того, застосування AI для аналізу багатовимірних клінічних даних пацієнтів сприяє моделюванню індивідуальних ризиків розвитку патології та прогнозуванню ефективності лікування, що підтверджується українськими дослідженнями у сфері клінічних систем підтримки рішень [3].

Висновки: штучний інтелект значно розширює можливості біофізичних досліджень у молекулярній медицині. Використання AI для прогнозування структур білків, оцінки мутацій та моделювання лігандних взаємодій формує важливу основу для таргетної та персоналізованої терапії. Об'єднання українських досліджень із міжнародними даними щодо молекулярної біофізики дозволяє глибше зрозуміти роль AI як інструменту молекулярної медицини.

Ключові слова: штучний інтелект, біофізика, молекулярна медицина, білкова структура, машинне навчання, персоналізована терапія.

Література

1. Chen L, Li Q, Nasif KFA, Xie Y, Deng B, Niu S, et al. AI-Driven Deep Learning Techniques in Protein Structure Prediction. Int J Mol Sci. 2024;25(15):8426. doi: 10.3390/ijms25158426.
2. Vysotskyi AA, Surikov OO, Vasyliuk-Zaitseva SV. Development of artificial intelligence in modern medicine. Ukr Med Chas. 2023;154:241221. doi: 10.32471/umj.1680-3051.154.241221.
3. Korotka VO, Mokrynskyi VA. Artificial intelligence technologies in modern medicine: implementation and problems. Ukr Med Chas. 2024;163:257497. doi: 10.32471/umj.1680-3051.163.257497.

Modern Laboratory Diagnostics Section / Секція сучасної лабораторної діагностики

МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ ВПЛИВУ ЕКЗОСОМ МЕЗЕНХІМАЛЬНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН НА РЕГЕНЕРАЦІЮ ДЕРМИ

Белан Д. С.

Науковий керівник: к.біол.н., старший викладач Білявський С. М.
Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології
Завідувач кафедри: к.біол.н., доцентка Яніцька Л. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: пошкодження шкіри, рани та рубцеві зміни залишаються актуальною медичною та косметологічною проблемою. Традиційні методи лікування не завжди забезпечують повноцінну регенерацію дерми. Мезенхімальні стовбурові клітини (МСК) демонструють виражений регенераторний потенціал, який реалізується через секрецію позаклітинних везикул, зокрема екзосом [1,2]. Екзосоми МСК розглядаються як безпечна альтернатива клітинній терапії завдяки низькій імуногенності та відсутності ризику неопластичної трансформації [3]. У 2019–2026 рр. активно досліджуються молекулярні механізми їх впливу на клітини дерми.

Мета роботи: на основі пошуку та аналізу наукових джерел узагальнити сучасні відомості про молекулярні механізми модуляції екзосомами МСК клітинних процесів при відновленні дерми.

Матеріали та методи дослідження: проведено огляд наукових публікацій 2019–2026 рр. з баз PubMed та Scopus, про роль екзосом МСК в процесах регенерації, здійснено їх критичний аналіз та узагальнення.

Результати: проаналізувавши наукові джерела, встановлено, що терапевтичний ефект МСК-Екзо на дерму реалізується через передачу біоактивних молекул, які одночасно впливають на декілька ключових ланок регенерації. Основними мРНК- та протеїновими медіаторами є фактори росту, зокрема TGF-β, VEGF, HGF, та протизапальні цитокіни (IL-10), що містяться в екзосомах [1, 4].

Особлива увага в дослідженнях 2020-2024 рр приділяється ролі мікроРНК (міРНК). Показано, що МСК-Екзо багаті на міРНК-21, міРНК-146a, міРНК-126. Встановлено, що міРНК-21 інгібує експресію генів, пов'язаних із патологічним фіброзом (через пригнічення сигнального шляху TGF-β та зниження синтезу колагену I типу), одночасно стимулюючи проліферацію фібробластів дерми через активацію PI3K/Akt сигналінгу [2,5]. Це забезпечує заповнення дефекту дерми функціонально активною тканиною без надмірного рубцювання. міРНК-146a, у свою чергу, модулює запальну відповідь, спрямовуючи поляризацію макрофагів від прозапального (M1) до протизапального, прорегенеративного (M2) фенотипу, що створює сприятливе мікрооточення для регенерації [6].

Важливим механізмом є стимуляція ангіогенезу. Екзосомальна міРНК-126 активує ангіогенні сигнальні шляхи в ендотеліальних клітинах, сприяючи формуванню нових капілярів у зоні пошкодження дерми, що критично важливо для забезпечення регенеруючих тканин киснем та поживними речовинами [3]. Крім того, протеїни екзосом, такі як Wnt4, запускають канонічний β-катеніновий сигнальний шлях у клітинах дерми, що сприяє активації клітинного циклу та міграції клітин [7]. Продемонстровано також здатність МСК-Екзо зменшувати оксидативний стрес у пошкоджених фібробластах через активацію Nrf2-сигналінгу, що запобігає їх передчасному старінню та апоптозу [8].

Висновки: отже, екзосоми мезенхімальних стовбурових клітин виступають регулятором регенерації дерми. Їхній вплив реалізується через комплексний механізм, що включає: 1) пригнічення фіброзогенезу шляхом блокування TGF-β сигналінгу (опосередковано міРНК-21); 2) модуляцію імунної відповіді через індукцію M2-фенотипу макрофагів (міРНК-146a); 3) стимуляцію неоваскулогенезу (міРНК-126, VEGF); 4) активацію проліферації та міграції клітин дерми (Wnt4, міРНК-21 через PI3K/Akt). Такий багатовекторний вплив робить МСК-Екзо перспективною основою для розробки безклітинних терапевтичних препаратів нового покоління, спрямованих на повноцінне відновлення шкіри без утворення рубців.

Література:

1. Zeng QL, Liu DW. Mesenchymal stem cell-derived exosomes: An emerging therapeutic strategy for normal and chronic wound healing. World J Clin Cases. 2021;9(22):6218-6233. doi: 10.12998/wjcc.v9.i22.6218.
2. Ju C, Liu D. Exosomal microRNAs from Mesenchymal Stem Cells: Novel Therapeutic Effect in Wound Healing. Tissue Eng Regen Med. 2023;20(5):647-660. doi: 10.1007/s13770-023-00542-z.
3. Wang X, Zhou Y, Gao Q, Ping D, Wang Y, Wu W, et al. The Role of Exosomal microRNAs and Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases. Oxid Med Cell Longev. 2020;2020:3232869. doi: 10.1155/2020/3232869.
4. Casado-Díaz A, Quesada-Gómez JM, Dorado G. Extracellular Vesicles Derived From Mesenchymal Stem Cells (MSC) in Regenerative Medicine: Applications in Skin Wound Healing. Front Bioeng Biotechnol. 2020;8:146. doi: 10.3389/fbioe.2020.00146.
5. Zhang Y, Pan Y, Liu Y, Li X, Tang L, Duan M, et al. Exosomes derived from human umbilical cord blood mesenchymal stem cells stimulate regenerative wound healing via transforming growth factor-β receptor inhibition. Stem Cell Res Ther. 2021;12(1):434. doi: 10.1186/s13287-021-02517-0.
6. Shi Y, Wang Y, Li Q, Liu K, Hou J, Shao C, et al. Immunoregulatory mechanisms of mesenchymal stem and stromal cells in inflammatory diseases. Nat Rev Nephrol. 2018;14(8):493-507. doi: 10.1038/s41581-018-0023-5.
7. Zhang B, Wu X, Zhang X, Sun Y, Yan Y, Shi H, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cell exosomes enhance angiogenesis through the Wnt4/β-catenin pathway. Stem Cells Transl Med. 2015;4(5):513-522. doi: 10.5966/sctm.2014-0267.
8. Li X, Xie X, Lian W, Shi R, Han S, Zhang H, et al. Exosomes from adipose-derived stem cells overexpressing Nrf2 accelerate cutaneous wound healing by promoting vascularization in a diabetic foot ulcer rat model. Exp Mol Med. 2018;50(4):1–14. doi: 10.1038/s12276-018-0058-5.

ЗМІНИ ПРОФІЛЮ МІКРОРНК ТА ЇХ ПЕРСПЕКТИВИ ЯК ДІАГНОСТИЧНИХ БІОМАРКЕРІВ В ОНКОЛОГІЇ ТА КАРДІОЛОГІЇ

Вояківський А. М.

Науковий керівник: к.біол.н., старший викладач Білявський С. М.
Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології
Завідувач кафедри: к.біол.н., доцентка Яніцька Л. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: мікроРНК (miRNA) – короткі некодуючі молекули рибонуклеїнової кислоти, що здійснюють посттранскрипційну регуляцію експресії генів. Дисрегуляція їх профілю відіграє ключову роль у розвитку злоякісних новоутворень і серцево-судинних захворювань. Циркулюючі miRNA зберігають стабільність у плазмі крові завдяки включенню до складу екзосом і ліпопротеїнових комплексів, що визначає їх потенціал як мінімально інвазивних біомаркерів [1, 2].

Мета роботи: проаналізувати зміни експресії мікроРНК при онкологічних та серцево-судинних захворюваннях і оцінити їх діагностичне та прогностичне значення.

Матеріали та методи дослідження: аналітичний огляд сучасних наукових публікацій з баз даних PubMed, Google Scholar тощо, порівняльний аналіз молекулярних механізмів дії miRNA та узагальнення клінічних даних.

Результати: мікроРНК регулюють експресію значної частини протеїн-кодуючих генів, впливаючи на проліферацію, апоптоз, ангіогенез і клітинну диференціацію. У пухлинному процесі гіперекспресія miR-21, miR-155, miR-221 асоціюється з пригніченням генів-супресорів (PTEN, PDCD4) та активацією сигнальних шляхів PI3K/AKT і MAPK, що сприяє росту пухлини та хіміорезистентності [1]. Зниження рівня let-7 і miR-34 призводить до активації онкогенів RAS і MYC та порушення контролю клітинного циклу [1, 2].

Епігенетичні механізми, зокрема метилювання ДНК і модифікації гістонів, формують взаємозв'язок між miRNA та ензимами DNMT і HDAC, підтримуючи прогресування пухлинного процесу [3, 2].

У серцево-судинній патології miR-1, miR-133 і miR-208 регулюють функцію кардіоміоцитів і процеси ремоделювання міокарда після інфаркту. miR-126 підтримує ендотеліальну функцію та ангіогенез, тоді як miR-21 бере участь у розвитку фіброзу через сигнальний шлях TGF-β [4]. Підвищення концентрації окремих miRNA у плазмі крові корелює з гострим коронарним синдромом і серцевою недостатністю, що підтверджує їх прогностичну цінність.

Висновки: зміни профілю мікроРНК є важливим молекулярним механізмом розвитку онкологічних і серцево-судинних захворювань. Їх стабільність у біологічних рідинах і специфічність експресії визначають перспективність використання miRNA як діагностичних і прогностичних біомаркерів. Подальша стандартизація методів визначення та впровадження miRNA у клінічну практику відкривають можливості для розвитку персоналізованої медицини.

Ключові слова: мікроРНК, епігенетична регуляція, PI3K/AKT, хіміорезистентність, серцево-судинні захворювання, біомаркери.

Література:

1. He B, Zhao Z, Cai Q, Zhang Y, Zhang P, Shi S, et al. miRNA-based biomarkers, therapies, and resistance in cancer. Int J Biol Sci. 2020;16(14):2628–2647. doi: 10.7150/ijbs.47203.
2. Sharma S, Kelly TK, Jones PA. Epigenetics in cancer. Carcinogenesis. 2010;31(1):27–36. doi: 10.1093/carcin/bgp220.
3. Lu Y, Chan YT, Tan HY, Li S, Wang N, Feng Y. Epigenetic regulation in human cancer: the potential role of epi-drug in cancer therapy. Mol Cancer. 2020;19(1):79. doi: 10.1186/s12943-020-01197-3.
4. Condrat CE, Thompson DC, Barbu MG, Bugnar OL, Boboc A, Cretoiu D, et al. miRNAs as biomarkers in disease: latest findings regarding their role in diagnosis and prognosis. Cells. 2020;9(2):276. doi: 10.3390/cells9020276.

ПРОГНОСТИЧНИЙ ПОТЕНЦІАЛ С-РЕАКТИВНОГО ПРОТЕЇНУ ТА ІНТЕРЛЕЙКІН-6/STAT3 У ПАТОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСАХ

Демчишин С. В.

Науковий керівник: к.пед.н., доцентка Постернак Н. О.
Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології
Завідувач кафедри: к.біол.н.Ю доцентка Яніцька Л. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: запалення є універсальним патогенетичним механізмом, що сприяє розвитку різних захворювань, серед яких онкологічні, інфекційні та гострі респіраторні стани. Одним із ключових медіаторів запальної відповіді виступає інтерлейкін-6 (IL-6), який через активацію сигнального шляху IL-6/IL-6R/gp130/JAK/STAT3 регулює синтез протеїнів, зокрема С-реактивного протеїну (CRP). Підвищений рівень CRP у клінічній практиці використовують як маркер системного запалення та показник несприятливого прогнозу.

Мета роботи: аналіз сучасних досліджень молекулярних біомаркерів (CRP, IL-6/STAT3, gp130/JAK2, TLR4/NF-κB) для оцінки їх ролі у прогнозуванні перебігу захворювань.

Матеріали та методи дослідження: теоретичний, порівняльно-описовий та аналітичний – для систематизації даних і формулювання висновків щодо прогностичного потенціалу біомаркерів.

Результати: С-реактивний протеїн (CRP) є класичним протеїном гострої фази запалення, використовується як лабораторний маркер системного запалення та індикатор активації цитокін-залежних сигнальних каскадів, які беруть участь у процесах канцерогенезу, системного запалення та пошкодження тканин. Сигнальний шлях IL-6/IL-6R/gp130/JAK/STAT3 – основний механізм регуляції експресії CRP у відповідь на запальні стимули [4,5].

У холангіокарциномах, спостерігаються специфічні порушення у сигнальних каскадах IL-6/STAT3. У цих пухлинних тканинах рівень STAT3 може залишатися підвищеним, навіть якщо локальний рівень IL-6 не є високим, що вказує на можливість альтернативної або автономної активації STAT3 через компоненти осі gp130/JAK2, проте ці зміни є характерними лише для цього типу карцином [3,6].

У моделях гострого запального ураження легень, індукованого ліпополісахаридом (LPS) активуються прозапальні каскади TLR4/NF-κB, які стимулюють секрецію IL-6, TNF-α та інших прозапальних медіаторів. Це підвищує судинне проникнення та розвиток запальних змін у легенях. Дослідження показують, що застосування цилостазолу може зменшувати рівні IL-6, TNF-α і CRP та частково пригнічувати експресію JAK і STAT3, супроводжуючись помірним зниженням запальної реакції [2].

Висновки: синтез сучасних досліджень свідчить, що сигнальний шлях IL-6/IL-6R/gp130/JAK/STAT3 контролює експресію С-реактивного протеїну (CRP) та взаємодіє з TLR4/NF-κB, відіграючи ключову

роль у розвитку запальних процесів, канцерогенезу та гострих респіраторних ушкоджень. Аналіз досліджень дозволяє припустити, що комплексне дослідження CRP разом із компонентами IL-6/STAT3 може слугувати не лише діагностичним, але й прогностичним маркером, що відкриває перспективи для ранньої діагностики, моніторингу ефективності лікування та визначення ризику прогресування патології. Подальші експериментальні та клінічні дослідження цих механізмів здатні уточнити молекулярні мішені для терапевтичного втручання та розробки індивідуалізованих стратегій лікування.

Ключові слова: інтерлейкін-6, IL-6, STAT3, JAK/STAT, TLR4/NF-κB, С-реактивний протеїн, CRP, сигнальні каскади.

Література:

1. Chang SL, Durocher F, Diorio C. Sleep quality traits correlate with inflammatory markers in the breast tissue of women. Cytokine. 2022;160:156028. doi: 10.1016/j.cyto.2022.156028.
2. Misar PL, Otari KV. Investigation of the protective effect of cilostazol on acute lung injury-mediated inflammation and in silico molecular modelling studies of inflammatory signalling pathway: a repurposing study. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2025;398(6):7453-7473. doi: 10.1007/s00210-024-03734-z.
3. Gu D, Zhao X, Song J, Xiao J, Zhang L, Deng G, et al. Expression and clinical significance of interleukin-6 pathway in cholangiocarcinoma. Front Immunol. 2024;15:1374967. doi: 10.3389/fimmu.2024.1374967.
4. Roy A, Zeller J, Nero TL, Klepetko J, Eisenhardt SU, Parker MW, et al. C-reactive protein: the nexus between inflammation and protein misfolding diseases. Front Immunol. 2025;16:1612703. doi: 10.3389/fimmu.2025.1612703.
5. Trivedi YV, Munjal P, Singh B, Kanwar R, Gupta A, Jain R, et al. Role of hs-CRP in Post-MI Sequelae: Insights into Mechanisms and Clinical Significance. South Med J. 2025;118(7):382-386. doi: 10.14423/SMJ.0000000000001848.
6. Maemura K, Natsugoe S, Takao S. Molecular mechanism of cholangiocarcinoma carcinogenesis. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2014;21(10):754-760. doi: 10.1002/jhbp.126.

МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ГІПЕРТРОФІЇ МІОКАРДА ТА БІОХІМІЧНІ МАРКЕРИ ЇЇ ДІАГНОСТИКИ

Іванюта Є. О.

Науковий керівник: к.біол.н., старший викладач Білявський С. М.
Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології
Завідувач кафедри: к.біол.н., доцентка Яніцька Л. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: патологічна гіпертрофія міокарда – ключовий етап розвитку серцевої недостатності, що асоціюється з підвищеною серцево-судинною смертністю. На молекулярному рівні процес включає активацію сигнальних каскадів, зміну експресії генів, оксидативний стрес і ремоделювання позаклітинного матриксу [1,4]. Сучасні дослідження 2024–2025 рр. підкреслюють зв'язок між механічним навантаженням (наприклад, при артеріальній гіпертензії), запаленням та активацією патологічних сигнальних шляхів TGF β/Smad та Wnt/β catenin, що сприяє розвитку гіпертрофії та фіброзу міокарда [9].

Мета роботи: проаналізувати сучасні молекулярні механізми розвитку гіпертрофії міокарда та виділити перспективні біохімічні маркери для її ранньої діагностики на основі публікацій 2019–2026 рр.

Матеріали та методи дослідження: здійснено системний огляд наукових статей та експериментальних досліджень з баз даних PubMed, ScienceDirect, Biomarker Research тощо. Проаналізовано роботи, присвячені молекулярному патогенезу гіпертрофії, ролі нетрадиційних сигнальних механізмів та сучасним біомаркерам її діагностики.

Результати дослідження: основні молекулярні механізми патологічної гіпертрофії включають активацію сигнальних каскадів фосфоінозитид 3 кіназа/активована протеїнкіназа B (PI3K/Akt), мітоген активовані протеїнкінази (MAPK) та трансформуючого фактора росту β (TGF β) з подальшою активацією транскрипційних факторів NFAT і GATA4, що сприяють гіпертрофічному росту кардіоміоцитів та фіброзу [1–4]. Новітні дані 2024–2025 рр. показують, що при гіпертензії оксидативний стрес та нейрогормональна активація додатково стимулюють ці шляхи, посилюючи патологічне ремоделювання серця [9].

Активація запальних шляхів (IL 1β, Wnt/β catenin) впливає на електричну та механічну функцію кардіоміоцитів [9]. Важливу роль у регуляції патологічної гіпертрофії відіграють мікро-рибонуклеїнові кислоти (мікро РНК: miR 21, miR 133, miR 208), які контролюють експресію генів, пов'язаних із апоптозом, проліферацією та фіброзом [3].

Серед біохімічних маркерів для діагностики гіпертрофії найбільше значення мають високочутливі серцеві тропоніни (hs cTnI, hs cTnT) та N термінальний пропептид мозкового натрійуретичного пептиду (NT proBNP), що відображають ушкодження кардіоміоцитів і корелюють зі ступенем ремоделювання міокарда [5–8]. Галектин 3 і сигнальний рецептор ST2 залишаються перспективними маркерами фіброзу та запалення [8].

Висновки: патологічна гіпертрофія міокарда формується внаслідок взаємодії сигнальних каскадів, генетичних і метаболічних змін, що призводить до структурних і функціональних порушень серця. Поєднання класичних біохімічних маркерів із сучасними молекулярними профілями дозволяє підвищити точність ранньої діагностики та прогнозування перебігу серцево судинних захворювань.

Ключові слова: гіпертрофія міокарда, молекулярні механізми, сигнальні шляхи, біомаркери, NT-proBNP, ST2, мікро-РНК, ремоделювання серця.

Література:

1. Nakamura M, Sadoshima J. Mechanisms of physiological and pathological cardiac hypertrophy. Nat Rev Cardiol. 2018;15(7):387-407. doi: 10.1038/s41569-018-0007-y.
2. Shimizu I, Minamino T. Physiological and pathological cardiac hypertrophy. J Mol Cell Cardiol. 2016;97:245-262. doi: 10.1016/j.yjmcc.2016.06.001.
3. Ji Y, Qiu M, Shen Y, Gao L, Wang Y, Sun W, et al. MicroRNA-327 regulates cardiac hypertrophy and fibrosis induced by pressure overload. Int J Mol Med. 2018;41(4):1909-1916. doi: 10.3892/ijmm.2018.3428.
4. Dobaczewski M, Chen W, Frangogiannis NG. Transforming growth factor (TGF)-β signaling in cardiac remodeling. J Mol Cell Cardiol. 2011;51(4):600-606. doi: 10.1016/j.yjmcc.2010.10.033.
5. Januzzi JL Jr, Ahmad T, Mulder H, Coles A, Anstrom KJ, Adams KF, et al. Natriuretic Peptide Response and Outcomes in Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. J AM Coll Cardiol. 2019;74(9):1205-1217. doi: 10.1016/j.jacc.2019.06.055.
6. Li Y, Du J, Deng S, Liu B, Jing X, Yan Y, et al. The molecular mechanisms of cardiac development and related diseases. Signal Transduct Target Ther. 2024;9(1):368. doi: 10.1038/s41392-024-02069-8.
7. Gallo G, Rubattu S. Cardiac Damage in Hypertension: From Molecular Mechanisms to Novel Therapeutic Approaches. Int J Mol Sci. 2025;26(12):5610. doi: 10.3390/ijms26125610.
8. Guo S, Hu Y, Ling L, Yang Z, Wan L, Yang X, et al. Molecular mechanisms and intervention approaches of heart failure. Int J Mol Med. 2025;56(2):125. doi: 10.3892/ijmm.2025.5566.
9. Cheng P, Zhang X, Si Y, Yin Q, Chen L, Ru Q, et al. Regulatory mechanisms of exercise-induced physiological cardiac hypertrophy: progress and prospects. Front Cardiovasc Med. 2025;12:1657950. doi: 10.3389/fcvm.2025.1657950.

МОЛЕКУЛЯРНІ МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ ТА НОВІТНІ БІОМАРКЕРИ ГОСТРОЇ РЕВМАТИЧНОЇ ЛИХОМАНКИ: ВІД ПЛР ДО ШТУЧНОГО ІНТЕЛЕКТУ

Кириленко Є. О., Шереметова Н. С.

Науковий керівник: д.мед.н., професор Зябліцев С. В.
Кафедра патофізіології
Завідувач кафедри: д.мед.н., професор Зябліцев С. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: гостра ревматична лихоманка (ГРЛ) є серйозною проблемою охорони здоров'я, особливо, у країнах із низьким і середнім рівнем доходу. Щороку у світі реєструють понад 471 тис. нових випадків ГРЛ [1], а ревматична хвороба серця (РХС), що розвивається як її ускладнення, спричиняла близько 319,4 тис. смертей щорічно [2]. Ключовою проблемою залишається відсутність на даний час специфічного лабораторного тесту, діагноз ГРЛ ґрунтується на сукупності клінічних критеріїв Джонса (редакція 2015 р.) та обов'язкового лабораторного підтвердження попередньої інфекції Streptococcus

pyogenes (ГАС) [3]. Молекулярна мімікрія між антигенами ГАС та власними тканинами господаря (кардіальний міозин, колаген IV типу) є центральним патогенетичним механізмом ГРЛ, що зумовлює необхідність розробки специфічних молекулярних діагностичних підходів [4].

Мета роботи: систематизувати та проаналізувати сучасні молекулярні методи діагностики ГРЛ і нові біомаркери – від полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) та серологічних маркерів до перспективних імунологічних і генетичних показників та AI-асистованих діагностичних систем.

Матеріали та методи дослідження: аналітичний огляд наукових публікацій із баз даних PubMed/MEDLINE, Cochrane Library та Web of Science за 2004–2024 рр. Критерії пошуку: "acute rheumatic fever", "molecular diagnostics", "biomarkers", "PCR Streptococcus pyogenes", "IgG3", "microRNA", "AI echocardiography". Загалом виявлено 550 джерел з яких для аналізу відібрано 7 ключових джерел.

Результати дослідження: молекулярно-генетичні методи (ПЛР, мультиплексне типування, секвенування нового покоління – NGS) забезпечують високочутливе виявлення ГАС при гострому фарингіті. Однак на момент клінічних проявів ГРЛ (через 2–4 тижні після фарингіту) ПЛР, як правило, негативна, тоді як серологічні маркери (антистрептолізин О, ASO, та анти-ДНКаза В, Anti-DNase B) залишаються підвищеними протягом 3–6 місяців і є основним інструментом підтвердження попередньої інфекції ГАС [3, 5]. Встановлено, що IgG3-субклас імуноглобулінів, який має найвищу прозапальну активність серед підкласів IgG і виконує ключову роль в активації комплементу, є суттєво підвищеним у 90% хворих на активну ГРЛ, перевищуючи клінічний референтний діапазон; відповідь IgG3 поляризована переважно проти М-протеїнових антигенів ГАС, що дозволяє відрізнити ГРЛ від неускладненого фарингіту та моніторувати запальну активність [5, 6]. Виявлено, що цитокінові панелі (IL-1β, IL-6, TNF-α, IL-17) та циркулюючі microRNA (miR-21, miR-146a, miR-155) мають потенціал для раннього виявлення субклінічного кардиту та прогнозування прогресування до тяжкої РХС. Генетичні маркери схильності (HLA-DR7 – відносний ризик 3,5–4,2; поліморфізми *TLR2* Arg753Gln, *FCGR2A H131R, MBL2*) дозволяють ідентифікувати осіб із підвищеним ризиком ГРЛ у ендемічних регіонах. AI-асистовані системи ехокардіографії забезпечують отримання діагностично придатних зображень для оцінки мітрального клапана та виявлення РХС більш ніж у 90% випадків [7].

Висновки: серологічна діагностика (ASO + Anti-DNase B) залишається основним методом підтвердження ГАС-інфекції при ГРЛ. Новітні біомаркери – IgG3, цитокінові панелі та microRNA – демонструють значний потенціал для диференціальної діагностики активної ГРЛ та моніторингу терапії. Генетичне типування (HLA-DR7, TLR2, FCGR2A) уможливлює персоналізовану стратифікацію ризику у високоендемічних регіонах. AI-технології революціонізують ехокардіографічний скринінг РХС у ресурс-обмежених умовах, забезпечуючи діагностичну точність, порівнянну з експертами. Перспективою є мультиомічний підхід (геноміка, транскриптоміка, протеоміка, метаболоміка) для створення комплексного молекулярного профілю пацієнта та персоналізованої медицини при ГРЛ.

Ключові слова: гостра ревматична лихоманка, ПЛР, ASO, Anti-DNase B, IgG3, мікроРНК, HLA-типування, штучний інтелект, ехокардіографія, ревматична хвороба серця.

Література

1. Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M. The global burden of group A streptococcal diseases. Lancet Infect Dis. 2005;5(11):685-694. doi: 10.1016/S1473-3099(05)70267-X.
2. Watkins DA, Johnson CO, Colquhoun SM, Karthikeyan G, Beaton A, Bukhman G, et al. Global, Regional, and National Burden of Rheumatic Heart Disease, 1990-2015. N Engl J Med. 2017;377(8):713-722. doi: 10.1056/NEJMoa1603693.
3. Gewitz MH, Baltimore RS, Tani LY, Sable CA, Shulman ST, Carapetis J, et al.; American Heart Association Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young. Revision of the Jones Criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever in the era of Doppler echocardiography: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2015;131(20):1806-1818. doi: 10.1161/CIR.0000000000000205.
4. Tandon R, Sharma M, Chandrashekhar Y, Kotb M, Yacoub MH, Narula J. Revisiting the pathogenesis of rheumatic fever and carditis. Nat Rev Cardiol. 2013;10(3):171-177. doi: 10.1038/nrcardio.2012.197.
5. Lorenz N, McGregor R, Whitcombe AL, Sharma P, Ramiah C, Middleton F, et al. An acute rheumatic fever immune signature comprising inflammatory markers, IgG3, and Streptococcus pyogenes-specific antibodies. iScience. 2024;27(8):110558. doi: 10.1016/j.isci.2024.110558.
6. Chung AW, Ho TK, Hanson-Manful P, Tritscheller S, Raynes JM, Whitcombe AL, et al. Systems immunology reveals a linked IgG3-C4 response in patients with acute rheumatic fever. Immunol Cell Biol. 2020;98(1):12-21. doi: 10.1111/imcb.12298.

7. Peck D, Rwebembera J, Nakagaayi D, Minja NW, Ollberding NJ, Pulle J, et al. The Use of Artificial Intelligence Guidance for Rheumatic Heart Disease Screening by Novices. J Am Soc Echocardiogr. 2023;36(7):724-732. doi: 10.1016/j.echo.2023.03.001.

ВІРУС-ІНДУКОВАНА МОДИФІКАЦІЯ ЯДЕРНО-ЦИТОПЛАЗМАТИЧНОГО ТРАНСПОРТУ ТА МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ З ПЕРСПЕКТИВОЮ ЗАСТОСУВАННЯ В ЛАБОРАТОРНІЙ ДІАГНОСТИЦІ

Марапулець П. В.

Науковий керівник: к.пед.н., доцентка Постернак Н. О.
Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології
Завідувачка кафедри: к.біол.н., доцентка Яніцька Л. В.
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: однією зі стратегій вірусних інфекцій є порушення ядерно-цитоплазматичного транспорту, що забезпечує реалізацію генетичної інформації вірусів і сприяє уникненню імунного захисту організму-хазяїна, ускладнюючи вибір ефективної противірусної терапії. Дослідження взаємодії вірусів із системою ядерно-цитоплазматичного транспорту є перспективним напрямом для пошуку нових функціональних біомаркерів у лабораторній діагностиці.

Мета роботи: вивчити та дослідити молекулярні механізми вірус-індукованої модифікації ядерно-цитоплазматичного транспорту та науково обґрунтувати актуальність дослідження впливу вірусних патогенів на ядерний поровий комплекс інфікованої клітини як потенційного об'єкта лабораторної діагностики.

Матеріали та методи дослідження: систематичний аналіз і узагальнення сучасних наукових публікацій доказової медицини.

Результати: вірус-індукована модифікація ядерно-цитоплазматичного транспорту розглядається як один із ключових молекулярних механізмів взаємодії вірусу з клітиною-господарем, що визначає ефективність реплікації вірусів та пригнічення противірусної відповіді. Сучасні структурні дослідження ядерного порового комплексу із застосуванням кріоелектронної мікроскопії продемонстрували його динамічну, модульну організацію та здатність до функціональної перебудови у відповідь на патогенні впливи, що суттєво розширює уявлення про роль ядерного порового комплексу як активної регуляторної платформи клітини [1].

Ядерно-цитоплазматичний транспорт забезпечується системою транспортних рецепторів – імпортинів, експортинів та RanGTP-залежного градієнта, які є однією з основних мішеней вірусів, що використовують ядерну фазу життєвого циклу [2]. Вірусні білки здатні імітувати клітинні сигнали ядерної локалізації та експорту, забезпечуючи конкурентне захоплення транспортних білків і переналаштування ядерно-цитоплазматичного транспорту у напрямі, сприятливому для вірусної реплікації.

Встановлено, що багато вірусів безпосередньо взаємодіють із нуклеопоринами, зокрема FG-багатими компонентами NPC, що призводить до зміни селективності ядерної пори, порушення експорту клітинних мРНК та блокади імпорту ключових факторів противірусного імунітету, включно з компонентами інтерферон-залежних сигнальних шляхів [4]. Узагальнення сучасних досліджень свідчить про існування вірус-специфічних стратегій експлуатації ядерно-цитоплазматичного транспорту, які включають модифікацію посттрансляційного статусу транспортних білків і нуклеопоринів, перерозподіл RanGTP/ RanGDP-градієнта та формування альтернативних транспортних шляхів через NPC [3].

Водночас окремі нуклеопорини можуть виконувати рестриктивну функцію. Зокрема, трансмембранний нуклеопорин Nup210 здатний обмежувати пізні етапи ядерного імпорту ВІЛ-1, що вказує на його потенційну роль у клітинному противірусному захисті [5].

Висновки: вірус-індуковані порушення ядерно-цитоплазматичного транспорту формують відносно стабільний функціональний фенотип інфікованої клітини, який виникає на ранніх етапах інфекційного процесу та може зберігатися за низького вірусного навантаження. Це дозволяє розглядати зміни ядерно-цитоплазматичного транспорту не лише як патогенетичний механізм, але й як перспективну

основу для розвитку нових підходів у лабораторній діагностиці, зокрема функціональних маркерів вірусної інфекції, які доповнюють класичні молекулярно-генетичні методи.

Ключові слова: ядерно-цитоплазматичний транспорт, NPC, вірус-індукована модифікація, Nup210, RT-QPCR аналіз.

Література:

1. Tai L, Yin G, Sun F, Zhu Y. Cryo-electron microscopy reveals the structure of the nuclear pore complex. J Mol Biol. 2023;435(9):168051. doi: 10.1016/j.jmb.2023.168051.
2. Yang Y, Guo L, Chen L, Gong B, Jia D, Sun Q, et al. Nuclear transport proteins: structure, function, and disease relevance. Signal Transduct Target Ther. 2023;8(1):425. doi: 10.1038/s41392-023-01649-4.
3. Zhang X, Lim K, Qiu Y, Hazawa M, Wong RW. Strategies for the Viral Exploitation of Nuclear Pore Transport Pathways. Viruses. 2025;17(2):151. doi: 10.3390/v17020151.
4. Chien CY, Mobbs GW, Ehrenkranz J, Hoelz A. Viral Interference of Nucleocytoplasmic Transport. J Biol Chem. 2025;301(11):110815. doi: 10.1016/j.jbc.2025.110815.
5. Wang L, Li SM, Li X, Wu HS, Wang DB, Zhang XE, et al. The transmembrane nucleoporin Nup210 weakens HIV-1 infection via modulating late events of viral nuclear import. AIDS. 2025;39(12):1741-1750. doi: 10.1097/qad.0000000000004206.

МОЛЕКУЛЯРНІ БІОМАРКЕРИ ХРОНІЧНОГО СТРЕСУ В УМОВАХ ВОЄННОГО СТАНУ

Миронова Р. С.

Науковий керівник: к.пед.н., доцент Постернак Н. О.
Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології
Завідувач кафедри: к.біол.н., доцент Яніцька Л. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: хронічний стрес є однією з провідних медико-соціальних проблем сучасності, що суттєво впливає на психічне та соматичне здоров'я. В умовах воєнного стану в Україні рівень тривалого психоемоційного навантаження значно зріс через постійну загрозу безпеці, невизначеність майбутнього та інформаційний тиск. Стрес визначається як психофізіологічна реакція організму на несприятливі чинники [1], а його тривалий вплив асоціюється з негативними змінами з боку центральної нервової системи [2], розвитком безсоння, шлунково-кишкових розладів [3], тривоги й депресії [4], а також підвищеним ризиком серцево-судинних та інших хронічних захворювань [5]. Регуляція стресової відповіді здійснюється за участю гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі, вегетативної нервової та імунної систем [6,7]. Хронічна активація цих механізмів супроводжується підвищеною секрецією глюкокортикоїдів, зокрема кортизолу [8], прозапальних цитокінів (IL-6, IL-1β, TNF-α) [9] та асоціюється з інсулінорезистентністю і підвищенням рівня глюкози в крові [10–12].

Мета роботи: провести психометричне дослідження з використанням адаптованої шкали PSS-10 та визначити рівень глюкози в крові як потенційного молекулярного біомаркера хронічного стресу.

Задачі. 1. Здійснити аналіз наукових джерел щодо біомаркерів стресу; провести анкетування та статистичну обробку результатів PSS-10. 2. Визначити рівень глюкози в осіб із високим рівнем стресу; порівняти показники з контрольною групою. 3. Оцінити взаємозв'язок між глікемією та суб'єктивною тривожністю.

Матеріали та методи дослідження: теоретичні (аналіз літератури, системний підхід, контент-аналіз) та емпіричні методи (анкетування, експеримент). У дослідженні взяли участь 100 респондентів (n=100), розподілених на чотири вікові групи (17–21; 22–26; 27–32; ≥33 років). Рівень сприйнятого стресу оцінювали за 10-бальною шкалою PSS-10 (0–4 бали за кожне питання). Для експериментального етапу відібрано 4 осіб із високим рівнем стресу без цукрового діабету; визначали глюкозу крові натще та порівнювали з контрольною групою (n=4).

Результати: за даними PSS-10 встановлено переважання середнього та високого рівня стресу, з домінуванням відчуття перенавантаження, тривоги та напруження, пов'язаних із воєнними умовами. В осіб дослідної групи виявлено тенденцію до підвищення рівня глюкози крові (5,88 ± 0,22 ммоль/л) порівняно з контрольною (4,73 ± 0,3 ммоль/л).

Висновки: отримані результати свідчать про поширеність хронічного стресу серед досліджуваної вибірки та підтверджують доцільність використання рівня глюкози як доступного біомаркера стрес-асоційованих змін. Поєднання психометричних і біохімічних методів є перспективним підходом до комплексної оцінки впливу хронічного стресу.

Ключові слова: хронічний стрес, глюкоза крові, молекулярні біомаркери.

Література:

1. Selye H. Stress without Distress. In: Psychopathology of Human Adaptation. Berlin: Springer; 1976. p. 137–146. doi: 10.1007/978-1-4684-2238-2_9.
2. Lupien SJ, McEwen BS, Gunnar MR, Heim C. Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. Nat Rev Neurosci. 2009;10(6):434–445. doi: 10.1038/nrn2639.
3. Alonso C, Guilarte M, Vicario M, Ramos L, Ramadan Z, Antolin M, et al. Maladaptive intestinal epithelial responses to life stress may predispose healthy women to gut mucosal inflammation. Gastroenterology. 2008;135(1):163–172. doi: 10.1053/j.gastro.2008.03.036.
4. Menard C, Pfau ML, Hodes GE, Kana V, Wang VX, Bouchard S, et al. Social stress induces neurovascular pathology promoting depression. Nat Neurosci. 2017;20(12):1752–1760. doi: 10.1038/s41593-017-0010-3.
5. Fidler MM, Gupta S, Soerjomataram I, Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Bray F, et al. Cancer incidence and mortality among young adults aged 20-39 years worldwide in 2012: a population-based study. Lancet Oncol. 2017;18(12):1579–1589. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30677-0.
6. Nater UM, Skoluda N, Strahler J. Biomarkers of stress in behavioural medicine. Curr Opin Psychiatry. 2013;26(5):440–445. doi: 10.1097/YCO.0b013e328363b4ed.
7. Morey JN, Boggero IA, Scott AB, Segerstrom SC. Current directions in stress and human immune function. Curr Opin Psychol. 2015;5:13–17. doi: 10.1016/j.copsyc.2015.03.007.
8. Smith SM, Vale WW. The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in neuroendocrine responses to stress. Neurosignals. 2006;8(4):383–395. doi: 10.31887/DCNS.2006.8.4/ssmith.
9. Gądek-Michalska A, Tadeusz J, Rachwalska P, Bugajski J. Cytokines, prostaglandins and nitric oxide in the regulation of stress-response systems. Pharmacol Rep. 2013;65(6):1655-1664. doi: 10.1016/s1734-1140(13)71527-5.
10. Li L, Li X, Zhou W, Messina JL. Acute psychological stress results in the rapid development of insulin resistance. J Endocrinol. 2013;217(2):175-184. doi: 10.1530/JOE-12-0559.
11. Nowotny B, Cavka M, Herder C, Löffler H, Poschen U, Joksimovic L, et al. Effects of acute psychological stress on glucose metabolism and subclinical inflammation in patients with post-traumatic stress disorder. Horm Metab Res. 2010;42(10):746-753. doi: 10.1055/s-0030-1261924.
12. Dinneen S, Alzaid A, Miles J, Rizza R. Metabolic effects of the nocturnal rise in cortisol on carbohydrate metabolism in normal humans. J Clin Invest. 1993;92(5):2283-2290. doi: 10.1172/JCI116832.

МОЖЛИВОСТІ ТА ОБМЕЖЕННЯ ПОВНОЕКЗОМНОГО СЕКВЕНУВАННЯ ДЛЯ ВИЯВЛЕННЯ ГЕТЕРОГЕННИХ РОЗЛАДІВ (НА МОДЕЛІ РАС)

Мирончук А. Ю.

Науковий керівник: к.хім.н., старша викладачка Базалюк Л. В.
Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології
Завідувач кафедри: к.біол.н., доцентка Яніцька Л. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: розлади аутистичного спектру (РАС) – поширені нейророзвиткові розлади (НРР) з високою генетичною гетерогенністю, що ускладнює діагностику. Повноекзомне секвенування (WES) є передовим інструментом аналізу кодувальних ділянок геному, проте його діагностична ефективність при РАС становить лише 10-25% [1]. Це підтверджується випадками негативних результатів навіть при розширеному тріо-екзомному аналізі складних фенотипів [2]. Критичним є розуміння як можливостей, так і обмежень методу.

Мета роботи: дослідження потенціалу та лімітацій WES для виявлення причин гетерогенних розладів (на прикладі РАС).

Матеріали та методи дослідження: теоретичний і порівняльний аналіз літератури; практичний аналіз клінічного випадку на основі звіту лабораторії CeGaT.

Результати: молекулярна діагностика НРР базується на методах секвенування нового покоління (NGS). Показники таргетних панелей варіюються від 10% до 25% [1], проте їхній вміст швидко застаріває. Натомість WES, попри вищу вартість, дозволяє створювати «віртуальні панелі» та проводити динамічний реаналіз даних у міру відкриття нових асоційованих генів без повторного забору біоматеріалу [4].

Попри потужність, WES має суттєві обмеження [3], оскільки технічно не дозволяє надійно детектувати варіанти в регіонах із повторами, балансовані транслокації, інверсії чи низькорівневий мозаїцизм. Крім того, аналітично значна частина некодуючих варіантів у інтронах та промоторах залишається поза межами аналізу, а статистична потужність методу часто є недостатньою для ідентифікації специфічних рідкісних однонуклеотидних варіантів (SNV).

Ці загальні положення яскраво ілюструються конкретним клінічним випадком, наданим лабораторією CeGaT [2]. Пацієнту з розгорнутим фенотипом, що включає РАС, затримку розвитку, епілептиформну активність та інші симптоми, було проведено тріо-екзомне секвенування за технологією ExomeXtra. Результат виявився негативним: «На основі наявних на даний момент даних немає доказів існування варіантів, які б підтверджували наявність спадкової хвороби». У звіті прямо перелічені обмеження методу, які пояснюють цей негативний результат: «Варіанти в областях, що не аналізуються (наприклад, інтрони, некодовані області, промотори або енхансери), в областях з повторюваними розширеннями та варіанти кількості копій одного екзону не можуть бути надійно виявлені, а тому їх потенційна участь у захворюванні не може бути виключена».

Висновки: негативний результат у даному випадку не виключає спадкової природи захворювання, а лише відображає сучасні технічні та інтерпретаційні межі методу. Як зазначено в рекомендації звіту, існує можливість повторного аналізу екзома через приблизно 2 роки, оскільки нові наукові дані можуть змінити оцінку варіантів.

Отже, негативний звіт слід розглядати не як остаточний вердикт, а як етап у безперервному процесі генетичного пошуку, особливо для гетерогенних розладів, таких як РАС.

Ключові слова: повногеномне секвенування, гетерогенні розлади, РАС.

Література:

1. Brancato D, Treccarichi S, Bruno F, Coniglio E, Vinci M, Saccone S, et al. NGS Approaches in Clinical Diagnostics: From Workflow to Disease-Specific Applications. Int J Mol Sci. 2025;26(19):9597. doi: 10.3390/ijms26199597.
2. CeGaT GmbH. Exome Diagnostics: Medical Report Myronchuk, Maksym (BC0001979215). Tübingen: CeGaT GmbH; 2024. Available from: https://drive.google.com/drive/folders/1bzkx-0D8UzQEcklPI0v5qleIXOfL6L5g?usp=sharing
3. Andreassen OA, Hindley GFL, Frei O, Smeland OB. New insights from the last decade of research in psychiatric genetics: discoveries, challenges and clinical implications. World Psychiatry. 2023;22(1):4-24. doi: 10.1002/wps.21034.
4. Mellone S, Puricelli C, Vurchio D, Ronzani S, Favini S, Maruzzi A, et al. The Usefulness of a Targeted Next Generation Sequencing Gene Panel in Providing Molecular Diagnosis to Patients With a Broad Spectrum of Neurodevelopmental Disorders. Front Genet. 2022;13:875182. doi: 10.3389/fgene.2022.875182.

БІОМАРКЕРИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНИХ ПАТОЛОГІЙ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ: ПЕРСПЕКТИВИ ПЕРСОНАЛІЗОВАНОЇ МЕДИЦИНИ

Рацкевич І. В.

Науковий керівник: к.біол.н., асистентка Єжель І. М.
Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології
Завідувачка кафедри: к.біол.н, доцентка Яніцька Л. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: цукровий діабет є системним метаболічним захворюванням, що асоціюється з підвищеним ризиком розвитку нейродегенеративних патологій, зокрема хвороби Альцгеймера та Паркінсона, когнітивних порушень та деменції. Наукові дослідження свідчать, що захворювання мають перехресні патогенетичними механізмами, серед яких інсулінорезистентність, хронічне системне запалення, оксидативний стрес і порушення внутрішньоклітинної сигналізації [1, 2, 3, 4].

Особливої актуальності набуває пошук біомаркерів, здатних забезпечити раннє виявлення нейродегенеративних змін у пацієнтів із цукровим діабетом, а також сприяти впровадженню персоналізованого підходу до профілактики та лікування.

Мета роботи: проаналізувати наукові дані щодо біомаркерів нейродегенеративних патологій у пацієнтів із цукровим діабетом та оцінити їх значення для розвитку персоналізованої медицини.

Матеріали та методи дослідження: методи аналізу, порівняння, систематизації та узагальнення наукових публікацій, відібраних із баз даних PubMed, Scopus та Web of Science. Проаналізовано результати клінічних, експериментальних і геномних досліджень.

Результати дослідження: встановлено, що розвиток нейродегенеративних патологій у пацієнтів із цукровим діабетом супроводжується комплексними змінами, які можуть бути використані як біомаркери ранньої діагностики та прогнозування перебігу захворювання [4,5].

Епігенетичні біомаркери, зокрема дисрегуляція мікроРНК. Зміни експресії miRNA впливають на регуляцію інсулінової сигналізації, нейрональної пластичності, апоптозу та запальних процесів [5].

Серед *молекулярних біомаркерів* провідне значення має порушення шляху insulin–PI3K–Akt (Інсулін–фосфоінозитид-3-кіназа–протеїнкіназа B). Його дисфункція зумовлює надмірну активацію глікогенсинтази кінази-3β ,підвищена активність якої розглядається як маркер прогресування нейродегенеративних змін, особливо при когнітивних порушеннях у пацієнтів із цукровим діабетом [5, 6].

До важливих *протеїнових біомаркерів* належать β-амілоїд і тау-протеїн, накопичення яких підтверджує патогенетичний зв'язок між цукровим діабетом і хворобою Альцгеймера. [5, 7]

Оксидативний стрес і пов'язані з ним поліморфізми гена PON1 (Paraoxonase 1; Параоксоназа 1) асоційовані з мікросудинним ураженням мозку та підвищеним нейродегенеративним ризиком [4, 5].

У контексті хвороби Паркінсона у пацієнтів із цукровим діабетом важливими маркерами є α-синуклеїн, а також генетичні варіації SNCA, LRRK2 і PARK2, пов'язані з порушенням деградації білків, мітохондріальною дисфункцією та дефектами убіквітин-протеасомної системи [5].

Сукупність епігенетичних, протеїнових, сигнальних і генетичних біомаркерів формує індивідуальний профіль нейродегенеративного ризику у пацієнтів із цукровим діабетом, що створює підґрунтя для впровадження підходів персоналізованої медицини [4, 5, 8].

Висновки: аналіз наукових даних свідчить, що цукровий діабет і нейродегенеративні захворювання мають перехресті патогенетичні механізми. Використання біомаркерів створює можливості ранньої ідентифікації осіб із підвищеним ризиком нейродегенеративних ускладнень і розробки індивідуалізованих профілактичних та терапевтичних стратегій.

Ключові слова: цукровий діабет, нейродегенеративні патології, біомаркери, інсулінорезистентність, β-амілоїд, тау-протеїн, мікроРНК, генетичні поліморфізми, персоналізована медицина, паркінсонічні маркери.

Література:

1. DeFronzo RA. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. The Claude Bernard Lecture 2009. Diabetologia. 2010;53(7):1270-1287. doi: 10.1007/s00125-010-1684-1.
2. Craft S. Insulin resistance and Alzheimer's disease pathogenesis: potential mechanisms and implications for treatment. Curr Alzheimer Res. 2007;4(2):147-152. doi: 10.2174/156720507780362137.
3. Talbot K, Wang HY, Kazi H, Han LY, Bakshi KP, Stucky A, et al. Demonstrated brain insulin resistance in Alzheimer's disease patients is associated with IGF-1 resistance, IRS-1 dysregulation, and cognitive decline. J Clin Invest. 2012;122(4):1316-1338. doi: 10.1172/JCI59903.
4. Biessels GJ, Despa F. Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications. Nat Rev Endocrinol. 2018;14(10):591-604. doi: 10.1038/s41574-018-0048-7.
5. Gasecka A, Siwik D, Gajewska M, Jaguszewski MJ, Mazurek T, Filipiak KJ, et al. Early Biomarkers of Neurodegenerative and Neurovascular Disorders in Diabetes. J Clin Med. 2020;9(9):2807. doi: 10.3390/jcm9092807.
6. Kang P, Wang Z, Qiao D, Zhang B, Mu C, Cui H, et al. Dissecting genetic links between Alzheimer's disease and type 2 diabetes mellitus in a systems biology way. Front Genet. 2022;13:1019860. doi: 10.3389/fgene.2022.1019860.
7. Palacios AG, Zhang SX, Acosta ML, Rodriguez-Girones MA, Lopez-Gallardo M, Fernandez-Soria JM, et al. Diabetic retinopathy and Alzheimer's disease: Convergence of the unfolded protein response in neurodegeneration. Alzheimers Dement. 2025;21(8):e70497. doi: 10.1002/alz.70497.
8. Ahmad SR, Zeyaullah M, Khan MS, AlShahrani AM, Altijani AG, Ali H, et al. Pharmacogenomics for neurodegenerative disorders – a focused review. Front Pharmacol. 2024;15:1478964. doi: 10.3389/fphar.2024.1478964.

БІОХІМІЧНІ МАРКЕРИ РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ: СУЧАСНІ МОЛЕКУЛЯРНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ ТА МОНІТОРИНГУ

Семенов В. С.

Науковий керівник: к.мед.н., асистентка Толстікова К. І.
Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології
Завідувач кафедри: к.біол.н., доцентка Яніцька Л. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: ревматоїдний артрит – хронічне автоімунне запальне захворювання, для якого критично важливі рання верифікація діагнозу, стратифікація ризику ерозивного перебігу та об'єктивний моніторинг активності захворювання на тлі терапії. Класичні лабораторні маркери, такі як ШОЕ та ревматоїдний фактор корисні, але не завжди є специфічними для даного захворювання, а частина пацієнтів взагалі мають серонегативний фенотип. Саме тому останніми роками активно розвиваються молекулярні підходи: нові аутоантитіла (anti-CarP), білкові маркери синовіального запалення (кальпротектин), хемокінові сигнали, багатопараметричні панелі [2], а також «omics» – напрями, що потенційно підвищують точність діагностики й персоналізують моніторинг [1].

Мета роботи: проаналізувати узагальнити сучасні уявлення про біохімічні та молекулярні маркери ревматоїдного артриту та окреслити її значення для ранньої діагностики і моніторингу.

Дослідження теми: традиційними лабораторними маркерами РА є ревматоїдний фактор (RF – rheumatoid factor) та антитіла до цитрулінових білків (ACPA – anti-citrullinated protein antibodies). RF – це аутоантитіла, найчастіше класу IgM, спрямовані проти Fc-фрагмента імуноглобуліну G (IgG).

RF є важливим діагностичним показником, однак його специфічність обмежена, оскільки він може визначатись при інших аутоімунних або хронічних інфекційних процесах [3].

ACPA – це антитіла до білків, що зазнали цитрулінації (тобто посттрансляційної модифікації аргініну до цитруліну під дією ферменту пептидил-аргінін-дезамінази). Найбільш поширеним тестом є Anti-CCP (антитіла до циклічного цитрулінованого пептиду). ACPA мають вищу специфічність для РА порівняно з RF та можуть з'являтись задовго до клінічних проявів захворювання [1, 4].

Оцінка активності запалення включає визначення CRP (C – reactive protein) та ШОЕ. С – реактивний білок є протеїном гострої фази, синтезованим у печінці під впливом інтерлейкіну-6. Він відображає системну запальну реакцію, але не завжди точно корелює з локальним синовіальним запаленням [2]. У зв'язку з цим активно визначається кальпротектин у крові – гетеродимерний білок, що виділяється активованими нейтрофілами та моноцитами. КП належить до DAMP-молекул (damage-associated molecular patterns), які активують рецептори вродженого імунітету та підтримують запалення. Дослідження демонструють кореляцію рівня кальпротектину з активність РА та його потенційно більшу чутливість порівняно з С-реактивним білком у відображенні синовіального запалення [5].

Також, перспективним маркером РА є CXCL13 – хемокінін, що залучає В-лімфоцити до місця запалення та сприяє формуванню лімфоїдних структур у синовіальній оболонці. Підвищення рівня CXCL13 асоціюється з активністю захворювання та може бути корисним для прогнозування відповіді на терапію РА [6].

У ході нових дослідження молекулярних маркерів діагностики РА виділяють anti-CarP (антитіла до карбамільованих білків).

Карбамілювання – це хімічна модифікація білків під впливом ціанату, що створює нові антигенні детермінанти. Anti-CarP можуть визначатися у частини пацієнтів із серонегативним РА та асоціюватися з більш агресивним перебігом хвороби [7]. Ще сучасним підходом є використання MBDA (multi-biomarker disease activity) – мультибіомаркерного індексу активності, який інтегрує декілька сироваткових білків у єдиний числовий показник. Дослідження показали його помірну кореляцію з клінічними індексами активності та потенційну прогностичну цінність щодо рентгенологічного прогресування [8].

Молекулярні підходи включають також дослідження мікроРНК (короткі некодуючі РНК, що регулюють експресію генів). Зокрема, мікРНК-155 та мікРНК-146а відіграють роль у регуляції імунної відповіді та запального процесу. Порушення їх експресії виявляється у пацієнтів з РА, що дозволяє роз-

глядати їх як потенційні молекулярні біологічні маркери активності захворювання та прогнозування його розвитку [9].

І на останок слід зазначити, що окремим напрямком сучасного моніторингу є TDM (therapeutic drug monitoring) біологічних препаратів. Він включає визначення антитіл до лікарського засобу (ADAb), які потенційно можуть знижувати ефективність терапії ревматоїдного артриту. Рекомендації EULAR підтверджують доцільність використання TDM у випадках клінічної відповіді або підозри на імуногенність [10].

Результати: аналіз сучасних джерел показує, що RF та ACPA залишаються основними діагностичними маркерами РА [1]. Кальпротектин та хемокін CXCL13 відображають патогенетичні механізми синовіального запалення та можуть доповнювати традиційні маркери [5,6]. Anti-CarP розширюють можливості діагностики серонегативних форм захворювання [7]. MBDA-індекс забезпечує інтегральну оцінку активності [8], а мікроРНК відкривають перспективи молекулярної стратифікації ризику ускладнень перебігу РА [9]. А TDM дозволяє підібрати правильну, тобто персоналізувати терапії відповідно до потреб кожного пацієнта.

Висновок: сучасна лабораторна діагностика ревматоїдного артриту поєднує класичні серологічні маркери (RF, ACPA, CRP) з новими біохімічними та молекулярними індикаторами (кальпротектин, CXCL13, anti-CarP, MBDA, мікроРНК). Інтеграція цих підходів створює підґрунтя для персоналізованої медицини та оптимізації моніторингу лікування.

Ключові слова: ревматоїдний артрит (РА); біохімічні маркери; молекулярна діагностика; ревматоїдний фактор (RF); антитіла до цитрулінованих білків (ACPA); anti-CCP; кальпротектин; CXCL13; anti-CarP; мультибіомаркерний індекс активності (MBDA); мікроРНК; терапевтичний лікарський моніторинг (TDM); анти-лікарські антитіла (ADAb).

Література:

1. Kay J, Upchurch KS. ACR/EULAR 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. Rheumatology (Oxford). 2012;51 Suppl 6:vi5–vi9. doi: 10.1093/rheumatology/kes279.
2. Kruszewski A, Paduszyńska N, Dąbrowska A, Wawrzyńska B, Strus K, Zdunek R, et al. Biomarkers in Rheumatoid Arthritis. Review of the current state of knowledge. Med Science. 2024;28:e84ms3389. doi: 10.54905/disssi.v28i149.e84ms3389.
3. Asklepiy Laboratory. Rheumatoid factor (RF) as a marker of rheumatoid arthritis [Internet]. Tashkent: Asklepiy. Available from: https://asklepiy.com/
4. Anti-citrullinated protein antibody [Internet]. Wikipedia, The Free Encyclopedia; 2025 [updated 2025 Dec 12]. Available from: https://en.wikipedia.org/wiki/Anti–citrullinated_protein_antibody
5. Inciarte-Mundo J, Frade-Sosa B, Sanmarti R, Gomez-Centeno A, Estrada-Alarcon P, Morla-Gomez R, et al. Calprotectin in rheumatoid arthritis: A promising biomarker of inflammation and disease activity. Front Immunol. 2022;13:1001025. doi: 10.3389/fimmu.2022.1001025.
6. Bechman K, Dalrymple A, Southey-Bassols C, Clarke F, Galloway J, Ma MH, et al. A systematic review of CXCL13 as a biomarker of disease and treatment response in rheumatoid arthritis. BMC Rheumatol. 2020;4:70. doi: 10.1186/s41927-020-00154-3.
7. Ricchiuti V, Chun KY, Yang JM, Aure MA, Gomez L, Norman GL, et al. Anti-Carbamylated Protein (Anti-CarP) Antibodies in Patients Evaluated for Suspected Rheumatoid Arthritis. Diagnostics (Basel). 2022;12(7):1661. doi: 10.3390/diagnostics12071661.
8. Meznerics FA, Kemény LV, Gunther E, Bakó E, Dembrovszky F, Szabó B, et al. Multibiomarker disease activity score: an objective tool for monitoring rheumatoid arthritis? A systematic review and meta-analysis. Rheumatology (Oxford). 2023;62(6):2048–2059. doi: 10.1093/rheumatology/keac715.
9. Peng X, Wang Q, Li W, Wang P, Zhao Y, Zhang F, et al. Comprehensive overview of microRNA function in rheumatoid arthritis. Bone Res. 2023;11(1):8. doi: 10.1038/s41413-023-00244-1.
10. Krieckaert CL, van Tubergen A, Gehin JE, Hernández-Breijo B, Le Mélédo G, Balsa A, et al. EULAR points to consider for therapeutic drug monitoring of biopharmaceuticals in inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases. Ann Rheum Dis. 2023;82(1):65–73. doi: 10.1136/annrheumdis-2022-222155.

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ АУТОАНТИТІЛ ДО ПЛАЗМІНОГЕНУ ЗА ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

Стазілов М. О., Юрлова В. Є., Білоус В. Л.

Науковий керівник: доктор філософії, науковий співробітник Білоус В. Л.
Відділ хімії та біохімії ферментів
Завідувач відділу: д.біол.н., с.н.с. Тихомиров А. О.
Інститут біохімії імені О. В. Палладіна НАН України
м. Київ, Україна

Актуальність: цукровий діабет – системне хронічне метаболічне захворювання, що характеризується стійкою гіперглікемією та призводить до уражень різних систем органів через комплексні метаболічні, судинні, імунні та запальні механізми [1]. При цукровому діабеті 2 типу хронічна гіперглікемія, підвищення рівня інгібітора активатора плазміногену-1 та неензиматичне глікозилювання плазміногену (Plg) знижують фібринолітичну активність, сприяючи протромботичним станам і підвищуючи ризик судинних ускладнень [2]. Сучасні дослідження показують, що аутоантитіла до компонентів фібринолітичної системи, зокрема до Plg, здатні інгібувати процеси фібринолізу та асоціюються з тромботичними ускладненнями [3, 4, 5]. Порушення функціонування Plg та наявність специфічних аутоантитіл до нього зумовлюють необхідність їх точного лабораторного виявлення і кількісної оцінки. У зв'язку з цим актуальним є розгляд сучасних підходів до виділення та хроматографічного очищення IgG з подальшим аналізом можливості їх використання у створенні діагностичних тест систем для виявлення аутоантитіл до Plg.

Мета дослідження: отримати та хроматографічно очистити IgG з донорської плазми крові та оцінити можливості їх подальшого використання у визначенні концентрації аутоантитіл до плазміногену.

Матеріали та методи дослідження: фракціонування донорської плазми крові з отриманням IgG, афінна хроматографія з подальшою елюцією та концентруванням препаратів, визначення концентрації протеїну, електрофорез, імуноферментний аналіз (ELISA), аналіз наукових публікацій.

Результати: отримання та очищення IgG із донорської плазми крові здійснювали методом афінної хроматографії з використанням специфічного сорбенту, що забезпечує селективне зв'язування IgG. Чистоту отриманих антитіл підтверджено електрофоретичним аналізом у поліакриламідному гелі, який продемонстрував наявність домінуючої смуги з молекулярною масою близько 150 кДа, що відповідає інтактній молекулі IgG, а також мінімальну кількість домішок. Аутоантитіла до Plg пригнічують перетворення зимогену на плазмін у присутності тканинного активатора. Імуноферментний аналіз показав статистично значуще підвищення концентрації аутоантитіл до Plg (у 3 рази) у плазмі пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу порівняно з нормоглікемічними донорами (1,653±0,122 vs 0,535±0,034 мкг/мл відповідно; P=0,004). Підвищена концентрація аутоантитіл до Plg у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу може свідчити про потенційний зв'язок між підвищеним рівнем аутоантитіл і протромботичним ризиком, асоційованим із діабетом.

Висновки: фракцію IgG було виділено з плазми крові методом афінної хроматографії, охарактеризовано за чистотою та використано для кількісного визначення аутоантитіл до Plg методом ІФА. Концентрація аутоантитіл за цукрового діабету зростає приблизно втричі, порівняно з нормоглікемією. Збільшення концентрації аутоантитіл до Plg може сприяти розвитку протромботичних станів при цукровому діабеті та аутоімунних захворюваннях, що пов'язано з порушеннями гемостазу.

Ключові слова: цукровий діабет, фібриноліз, плазміноген, аутоантитіла до плазміногену.

Література:

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2013;36 Suppl 1:S67-S74. doi: 10.2337/dc13-S067.
2. Bryk-Wiązania AH, Undas A. Hypofibrinolysis in type 2 diabetes and its clinical implications: from mechanisms to pharmacological modulation. Cardiovasc Diabetol. 2021;20(1):191. doi: 10.1186/s12933-021-01372-w.
3. Hematianlarki M, Nimmerjahn F. Immunomodulatory and anti-inflammatory properties of immunoglobulin G antibodies. Immunol Rev. 2024;328(1):372-386. doi: 10.1111/imr.13404.
4. Bu C, Zhang C, Li Z, Gao L, Xie Z, Cai G. Autoantibodies to plasminogen and tissue plasminogen activator in women with recurrent pregnancy loss. Clin Exp Immunol. 2007;149(1):31-39. doi: 10.1111/j.1365-2249.2007.03382.x.

5. Berden AE, Nolan SL, Morris HL, Bertina RM, Erasmus DD, Hagen EC, et al. Anti-plasminogen antibodies compromise fibrinolysis and associate with renal histology in ANCA-associated vasculitis. J Am Soc Nephrol. 2010;21(12):2169-2179. doi: 10.1681/ASN.2010030274.

МОЛЕКУЛЯРНІ МАРКЕРИ ЕНДОТОКСЕМІЇ ЯК ТРИГЕР ТРАНСЛОКАЦІЙНОГО ЗАПАЛЕННЯ ПРИ ЕРОЗИВНИХ УРАЖЕННЯХ ВЕРХНІХ ВІДДІЛІВ ТРАВНОГО ТРАКТУ

Швець І. І.

Науковий керівник: к.мед.н., доцент Вівсянник В. В.
Кафедра внутрішньої медицини
Завідувач кафедри: д.мед.н., професор Федів О. І.
Буковинський державний медичний університет
м. Чернівці, Україна

Актуальність: ерозивні ураження верхніх відділів травного тракту супроводжуються порушенням бар'єрної функції слизової оболонки, що призводить до підвищення кишкової проникності та транслокації бактеріальних компонентів у системний кровотік. Одним із ключових тригерів системної імунної активації є LPS (lipopolysaccharide – ліпополісахарид) грамнегативної мікрофлори, який взаємодіє з TLR4 (Toll-like receptor 4 – Toll-подібний рецептор 4) та активує внутрішньоклітинні сигнальні шляхи з індукцією синтезу прозапальних цитокінів, зокрема IL-6 (interleukin-6 – інтерлейкін-6) та TNF-α (tumor necrosis factor alpha – фактор некрозу пухлин α). Формування LPS-індукованої ендотоксемії розглядається як пусковий механізм транслокаційного запалення та системної запальної відповіді.

Мета роботи: оцінити діагностичну значущість молекулярних маркерів ендотоксемії у формуванні транслокаційного запалення при ерозивних ураженнях верхніх відділів травного тракту.

Матеріали та методи дослідження: обстежено 30 пацієнтів з ендоскопічно підтвердженими ерозивними ураженнями верхніх відділів травного тракту (основна група) та 20 практично здорових осіб (контрольна група). Визначення рівнів LPS, білка, що зв'язує ліпополісахарид (LBP – lipopolysaccharide-binding protein), розчинної форми CD14 (sCD14 – soluble CD14), IL-6 та TNF-α у сироватці крові проводили методом імуноферментного аналізу (ELISA – enzyme-linked immunosorbent assay). Рівень С-реактивного білка (CRP – C-reactive protein) визначали імунотурбідиметричним методом. Статистичну обробку здійснювали із застосуванням t-критерію Стьюдента при рівні значущості $p \leq 0,05$.

Результати: у пацієнтів основної групи встановлено достовірне підвищення рівня LPS (42,6±3,8 пг/мл) порівняно з контрольною групою (18,9±2,4 пг/мл; $p \leq 0,05$). Концентрація LBP становила 29,4±2,3 мкг/мл проти 15,1±1,9 мкг/мл у контролі ($p \leq 0,05$). Рівень sCD14 складав 3,2±0,3 мкг/мл у основній групі та 1,8±0,2 мкг/мл у контролі ($p \leq 0,05$). Вміст IL-6 підвищувався до 12,4±1,6 пг/мл проти 5,1±0,8 пг/мл у контролі ($p \leq 0,05$), а TNF-α – до 18,7±2,1 пг/мл проти 9,8±1,2 пг/мл відповідно ($p \leq 0,05$). Рівень CRP становив 8,6±1,1 мг/л проти 2,4±0,5 мг/л у здорових осіб ($p \leq 0,05$). Виявлено прямий кореляційний зв'язок між рівнем LPS та CRP ($r=0,64$; $p \leq 0,05$), що підтверджує участь LPS-індукованої ендотоксемії у формуванні системної запальної відповіді.

Висновки: підвищення концентрації LPS, LBP та sCD14 у пацієнтів з ерозивними ураженнями верхніх відділів травного тракту свідчить про розвиток ендотоксемії та активацію транслокаційного запалення. Визначення зазначених молекулярних маркерів має діагностичне та прогностичне значення для оцінки системної імунної відповіді та стратифікації ризику ускладнень.

Ключові слова: ендотоксемія, LPS, транслокаційне запалення, біомаркери, ерозивні ураження.

Molecular Aspects of Neuropsychiatric Health Section /
Секція молекулярних аспектів нейропсихічного здоров'я

ТЕХНОЛОГІЯ CRISPR У СТВОРЕННІ ГАМК-ЗБАГАЧЕНИХ ТОМАТІВ: ПЕРСПЕКТИВИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ДЕПРЕСИВНИХ РОЗЛАДІВ

Вагін Б. О.

Науковий керівник: старша викладачка ЗВО Михайлова А. Г.
Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології
Завідувачка кафедри: к.біол.н., доцентка Яніцька Л. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність теми: депресивні розлади є однією з провідних причин втрати працездатності у світі. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, понад 280 млн осіб страждають на депресію. Обмежена ефективність і побічні ефекти фармакотерапії зумовлюють пошук альтернативних або допоміжних підходів, зокрема нутрицевтичних стратегій корекції нейромедіаторного дисбалансу. Гамма-аміномасляна кислота (ГАМК) є основним гальмівним нейромедіатор центральної нервової системи. Зниження ГАМК-ергічної активності асоціюється з тривожними станами, порушенням сну та великим депресивним розладом [1]. Біофортифікація (збагачення) овочевих культур за допомогою технології CRISPR/Cas9 відкриває можливість створення функціональних продуктів із підвищеним вмістом ГАМК без застосування трансгенезу [2, 3].

Мета дослідження: проаналізувати молекулярні механізми створення геномно-редагованих томатів із підвищеним вмістом ГАМК та оцінити їх потенціал у підтримці нейровегетативного балансу.

Матеріали та методи дослідження: аналітичний огляд молекулярно-генетичних, біохімічних та клінічних досліджень, присвячених редагуванню генів метаболізму ГАМК у томатах.

Результати: підвищення вмісту ГАМК у плодах томата досягалося шляхом таргетного мутагенезу генів, що регулюють активність ензимів ГАМК-шунту, з використанням системи CRISPR/Cas9 [3]. У результаті редагування вміст ГАМК зростав у 4–6 разів порівняно з контролем (до ≈150 мг/100 г продукту) [1]. Така концентрація дозволяє отримати кількість речовини, близьку до функціонально значущої, при споживанні 1–2 плодів середнього розміру.

Перорально введена ГАМК взаємодіє з рецепторами ентеральної нервової системи та може опосередковано впливати на центральні структури через сигнали блукаючого нерва модулюючи активність гіпоталамуса та мигдалеподібного тіла, що є центрами регуляції емоцій [2]. За даними клінічних досліджень, споживання ГАМК асоціюється зі зниженням активності симпатичної нервової системи, зменшенням суб'єктивної тривожності та помірним гіпотензивним ефектом [2]. Клінічні спостереження у пацієнтів із прегіпертензією (130–139/85–89 мм рт. ст.) продемонстрували зниження систолічного артеріального тиску на 5–10 мм рт. ст. після 8 тижнів регулярного вживання ГАМК-збагачених томатів [1].

Важливим є регуляторний аспект: у Японії геномно-редаговані томати сорту Sicilian Rouge High GABA, розроблені компанією Sanatech Seed, були визнані безпечними для споживання, оскільки продукт не містить чужорідної ДНК і не підпадає під класичне визначення ГМО.

Висновки: технологія CRISPR/Cas9 демонструє високу ефективність у створенні функціональних продуктів із заданими метаболічними характеристиками. ГАМК-збагачені томати є перспективною дієтологічною стратегією для профілактики депресивних розладів у групах ризику та допоміжної корекції тривожних станів. Подальші рандомізовані контрольовані дослідження необхідні для підтвердження їх клінічної ефективності в пацієнтів із депресивними розладами.

Ключові слова: геномне редагування; гамма-аміномасляна кислота (ГАМК); депресивні розлади; тривожні стани; нутрицевтика.

Література:

1. Hepsomali P, Groeger JA, Nishihira J, Scholey A. Effects of Oral Gamma-Aminobutyric Acid (GABA) Administration on Stress and Sleep in Humans: A Systematic Review. Front Neurosci. 2020;14:923. doi: 10.3389/fnins.2020.00923.

2. Sakthivel K, Balasubramanian R, Sampathrajan V, Veerasamy R, Appachi SV, K K K. Transforming tomatoes into GABA-rich functional foods through genome editing: A modern biotechnological approach. Funct Integr Genomics. 2025;25(1):27. doi: 10.1007/s10142-025-01538-9.
3. Nonaka S, Arai C, Takayama M, Matsukura C, Ezura H, et al. Efficient increase of γ-aminobutyric acid (GABA) content in tomato fruits by targeted mutagenesis. Sci Rep. 2017;7(1):7057. doi: 10.1038/s41598-017-06400-y.

МОЛЕКУЛЯРНІ МІШЕНІ КЕТАМІНУ У РЕГУЛЯЦІЇ НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТІ ПРИ ПОСТТРАВМАТИЧНОМУ СТРЕСОВОМУ РОЗЛАДІ

Вітьман М. О.

Науковий керівник: к.пед.н., доцентка Постернак Н. О.
Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології
Завідувач кафедри: к.біол.н., доцентка Яніцька Л. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: посттравматичний стресовий розлад (ПТСР) характеризується дисрегуляцією глутаматергічної нейротрансмісії, порушенням нейропластичності та активацією нейрозапальних процесів. Традиційна фармакотерапія часто не забезпечує швидкого і стійкого терапевтичного ефекту. Кетамін, неконкурентний антагоніст NMDA-рецепторів, впливає на швидке зменшення симптомів ПТСР [1,2], що пов'язано з впливом на ключові молекулярні мішені: NMDA- та AMPA-рецептори, сигнальний шлях mTOR, BDNF/TrkB-залежну сигналізацію та епігенетичні процеси [3,4]. Ці механізми забезпечують відновлення нейропластичності, що робить кетамін перспективним засобом для персоналізованої терапії ПТСР.

Мета роботи: проаналізувати молекулярні мішені кетаміну та їх роль у регуляції нейропластичності при ПТСР на основі сучасних експериментальних та клінічних даних, а також оцінити варіабельність вираженості симптомів ПТСР за результатами скринінгового анкетування.

Матеріали та методи дослідження: проведено анонімне опитування респондентів віком 18-25 років із використанням шкали PCL-5 (DSM-5). Для обробки результатів анкетування використано методи описової статистики (M±SD). Теоретичну частину виконано шляхом аналізу сучасних оглядових та клінічних досліджень [1-5].

Результати: середній сумарний показник PCL-5 становив 27,95±18,07 бала (min=3; max=60), що свідчить про варіабельність вираженості симптомів ПТСР серед респондентів. Найбільш частими були прояви гіперзбудження та порушення концентрації уваги.

Аналіз сучасних досліджень показав, що молекулярною мішенню кетаміну є NMDA-рецептори глутаматергічної системи. Їх неконкурентна блокада призводить до підвищення вивільнення глутамату та подальшої активації AMPA-рецепторів, що запускає каскад внутрішньоклітинних сигнальних процесів [3]. Встановлено, що активація AMPA-залежної передачі стимулює сигнальний шлях mTOR, який регулює синтез синаптичних протеїнів та формування нових синаптичних контактів. Одночасно підвищується експресія нейротрофічного фактора мозку (BDNF), що є ключовим регулятором нейропластичності [3]. Показано [4], що кетамін також впливає на TrkB-залежні механізми нейротрофічної сигналізації та епігенетичні процеси, які забезпечують пролонгований терапевтичний ефект через стабілізацію змін у синаптичній структурі [1; 2; 5].

В результаті аналізу сучасних клінічних та молекулярних досліджень можна припустити, що критично важливими для відновлення нейропластичності при ПТСР є каскади, пов'язані з NMDA- та AMPA-рецепторами, сигнальним шляхом mTOR та BDNF/TrkB-залежною сигналізацією. Встановлено, що активація AMPA- та mTOR-залежних каскадів разом із підвищенням рівня BDNF забезпечує стійку нейротрофічну підтримку, тоді як блокада NMDA-рецепторів виступає первинним тригером цього каскаду [3; 4].

Висновки: узагальнення результатів наукових досліджень та власних скринінгових даних (PCL-5), дозволяють припустити, що саме координація зазначених молекулярних мішеней визначає швидкий і виражений терапевтичний ефект кетаміну. Виявлена варіабельність інтенсивності симптомів підкреслює важливість раннього скринінгу та подальшого вивчення індивідуальних молекулярних предикторів ефективності терапії, відкриваючи перспективи для персоналізованого підходу до лікування ПТСР.

Ключові слова: посттравматичний стресовий розлад, кетамін, NMDA-рецептори, нейропластичність, BDNF, mTOR, епігенетика.

Література:

1. Feder A, Brown O, Rutter SB, Cahn L, Overbey JR, Seeley SH, et al. Combining Ketamine Infusions and Written Exposure Therapy for Chronic PTSD: An Open-Label Trial. J Clin Psychiatry. 2025;86(2):24m15622. doi: 10.4088/JCP.24m15622.
2. Beaglehole B, Glue P, Neehoff S, Shadli S, McNaughton N, Kimber B, et al. Six weeks open-label oral ketamine for patients with treatment-resistant depression, post-traumatic stress disorder, or obsessive-compulsive disorder. J Psychopharmacol. 2025;39(6):571-576. doi: 10.1177/02698811251344710.
3. Georgiou P, Farmer CA, Medeiros GC, Yuan P, Johnston J, Kadriu B, et al. Associations between hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis hormone levels, major depression features and antidepressant effects of ketamine. J Affect Disord. 2025;373:126-132. doi: 10.1016/j.jad.2024.12.036.
4. Dawson KL, Carangan AMJM, Klunder J, Carreras-Gallo N, Sehgal R, Megilligan S, et al. Epigenetic aging and DNA methylation biomarker changes following ketamine treatment in patients with MDD and PTSD: a pilot study. Transl Psychiatry. 2025;15(1):452. doi: 10.1038/s41398-025-03683-y.
5. Trevino CM, Carver T, Tomas C, Larson C, Mantz-Wichman M, Peppard WJ, et al. Acute traumatic pain treatment with ketamine decreased PTSD and anxiety symptoms 6 months post hospital discharge. J Trauma Acute Care Surg. 2026;100(2):215-220. doi: 10.1097/TA.0000000000004835.

ПОРУШЕННЯ МЕТАБОЛІЗМУ ОМЕГА-3 ЖИРНИХ КИСЛОТ ЯК ПАТОФІЗІОЛОГІЧНА ОСНОВА НЕЙРОЗАПАЛЕННЯ ПРИ ПСИХІЧНИХ РОЗЛАДАХ

Ковальчук В. В., Сердюк М. Ю.

Науковий керівник: асистентка Александренко Н. О.
Кафедра патофізіології
Завідувач кафедри: д.мед.н., професор Зябліцев С. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: психічні розлади посідають провідне місце серед причин глобального тягаря хвороб, а запалення нервової системи дедалі частіше розглядається як ключовий елемент їх патогенезу [1, 2]. Омега-3 поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК) -ейкозапентаєнова (ЕПК) та докозагексаєнова (ДГК) кислоти – є незамінними структурними і сигнальними компонентами нейрональних мембран [3]. Їх дефіцит порушує ліпідний склад синаптичних мембран, активує прозапальні каскади та сприяє хронічному нейрозапаленню [1,4]. Наразі є значна база інформації, щодо молекулярних механізмів зв'язку між метаболізмом омега-3 ПНЖК і психічними розладами, але все ще зберігається потреба у систематизації та вдосконаленні даних та досліджень.

Мета роботи: провести аналіз даних в порушенні метаболізму омега – 3 жирних кислот, їх пряму дію в розвитку нейрозапалення та оцінити вплив на формування психіатричних розладів.

Матеріали та методи дослідження: проведено аналітичний огляд наукових публікацій за 2020–2025 рр. із баз даних PubMed, Scopus та Web of Science за ключовими. Відібрано джерела, що відповідали критеріям доказовості.

Результати: третину від жирних кислот мозку, становить ДГК, вона є важливою складовою синаптосомальних мембран – дефіцит підвищує жорсткість та порушує нейротрансмісію. ЕПК є попередником протизапальних ейкозаноїдів (лейкотрієн В5, простациклін) також пригнічують синтез спеціалізованих проресолюціонних медіаторів (марезини, протектини, резолвіни), які в свою чергу пригнічують активацію мікроглії. Дефіцит омега-3 ПНЖК запускає конкурентне використання арахідонової кислоти(АА) – Омега-6 ПНЖК – як наслідок, збільшується синтез прозапальних ейкозаноїдів (простагландин Е2, лейкотрієн В4). Активована мікроглія продукує ФНП-α, ІЛ-1β та ІЛ-6, які інгібують синтез серотоніну та дофаміну, за рахунок активації індоламін-2,3-діоксигенази (ІДО) – фермент, що перенаправляє триптофан на шлях кінуреніну [2, 6]. Мета-аналіз 2021 р. підтвердив ефективність добавок ЕПК (≥60% у препараті) у зменшенні симптомів депресії порівняно з плацебо [6]. Клінічні дослідження демонструють зниження рівнів ЕПК та ДГК у плазмі крові пацієнтів із шизофренією,

біполярним розладом і великим депресивним розладом (ВДР) на 15–30% порівняно зі здоровими особами [1, 5].

Висновки: порушення метаболізму омега-3 ПНЖК (ЕПК та ДГК) є важливою патофізіологічною ланкою нейрозапалення при психічних розладах. Дефіцит цих кислот зміщує ейкозаноїдний баланс у прозапальний бік, активує мікроглію та порушує нейромедіаторний обмін через шлях кінуреніну. Корекція омега-3 статусу є перспективним напрямком ад'ювантної терапії депресії та інших психічних розладів.

Ключові слова: омега-3 жирні кислоти, нейрозапалення, ейкозапентаєнова кислота, докозагексаєнова кислота, депресія, мікроглія, психічні розлади.

Література:

1. Calder PC. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: nutrition or pharmacology? Br J Clin Pharmacol. 2013;75(3):645-662. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04374.x.
2. Liao Y, Xie B, Zhang H, He Q, Guo L, Subramanieapillai M, et al. Efficacy of omega-3 PUFAs in depression: A meta-analysis. Transl Psychiatry. 2019;9(1):190. doi: 10.1038/s41398-019-0515-5.
3. Dyall SC, Balas L, Bazan NG, Brenna JT, Chiang N, da Costa Souza F, et al. Polyunsaturated fatty acids and fatty acid-derived lipid mediators: Recent advances in the understanding of their biosynthesis, structures, and functions. Prog Lipid Res. 2022;86:101165. doi: 10.1016/j.plipres.2022.101165.
4. Gomez-Pinilla F, Tyagi E. Diet and cognition: interplay between cell metabolism and neuronal plasticity. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2013;16(6):726-733. doi: 10.1097/MCO.0b013e328365aae3.
5. Saunders EF, Ramsden CE, Sherazy MS, Gelenberg AJ, Davis JM, Rapoport SI, et al. Reconsidering Dietary Polyunsaturated Fatty Acids in Bipolar Disorder: A Translational Picture. J Clin Psychiatry. 2016;77(10):e1342-e1347. doi: 10.4088/JCP.15com10431.
6. Mocking RJ, Harmsen I, Assies J, Koeter MW, Ruhé HG, Schene AH, et al. Meta-analysis and meta-regression of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for major depressive disorder. Transl Psychiatry. 2016;6(3):e756. doi: 10.1038/tp.2016.29.

МОЛЕКУЛЯРНІ АСПЕКТИ РОЗВИТКУ ПОСТТРАВМАТИЧНОГО СТРЕСОВОГО РОЗЛАДУ (ПТСР) ТА МОЖЛИВОСТІ ЙОГО ЛІКУВАННЯ

Колтунова С. О.

Науковий керівник: к.хім.н., старша викладачка Кравченко О. В.
Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології
Завідувач кафедри: к.біол.н., доцентка Яніцька Л. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м.Київ, Україна

Актуальність: дослідження патогенезу ПТСР є актуальною у сучасних реаліях, де війна стосується кожного українця. Посттравматичний стресовий розлад (ПТСР) – це психічний стан, який може виникнути у людей, які пережили або стали свідками травматичної події чи серії травматичних подій.[1] Особливу тривогу викликає той факт, що суїцидальний ризик у пацієнтів із супутнім ПТСР сягає 47,7%, а сам розлад значно асоційований із розвитком шизоафективного розладу [2]. Недостатня діагностика, висока коморбідність та суїцидальний ризик, зумовлюють нагальну необхідність поглибленого вивчення молекулярних механізмів розвитку ПТСР та пошуку нових ефективних методів лікування.

Мета роботи: розглянути сучасні уявлення про патогенез ПТСР на молекулярному та нейробіологічному рівнях, а також проаналізувати актуальні фармакологічні підходи до його лікування.

Матеріали та методи дослідження: аналіз сучасних наукових публікацій 2012–2025 рр., присвячених молекулярним механізмам патогенезу ПТСР та фармакологічним підходам до його лікування, відібраних з базах Google Scholar та PubMed.

Результат: механізм розвитку ПТСР можна пояснити через порушення процесів регуляції страху та нейробіологічних змін у ключових структурах мозку. Центральною його моделлю є теорія генералізації страху, згідно з якою під час травми нейтральні стимули асоціюються з безпосередньою загрозою. Гіперактивність базолатерального комплексу амигдали при ПТСР розглядається як результат трьох основних процесів: посилення збудливого входу, зниження гальмівного контролю та підвищення

внутрішньої збудливості нейронів. [3]У пацієнтів із ПТСР спостерігається зниження рівня мРНК фосфодіестерази 4B (PDE4B) – ензиму, що деградує цАМФ. У свою чергу Дефіцит PDE4B призводить до накопичення цАМФ, що активує протеїнкіназу А (PKA), яка фосфорилює субодиницю AMPA-рецептора GluA1, що значно полегшує вилучення та закріплення травматичних спогадів.[4] Порушення балансу синаптичної пластичності, тобто здатності зв'язків між нейронами зміцнюватися (LTP – довготривала потенціація) або послаблюватися (LTD – довготривала депресія) також пов'язано з дисфункцією амигдалини при ПТСР. Мигдалина пацієнтів перебуває в стані постійної стимуляції також через гіперсекрецію кортикотропін-рилізинг фактора (CRF).[5] Гіпофункція медіальної префронтальної кори (mPFC) є критичним фактором дефіциту зникнення травматичних спогадів при ПТСР. У пацієнтів спостерігається низький рівень кінази SGK-1 у префронтальній корі, що призводить до неспроможності активувати гальмівний шлях IL-ITC-CeM. [5] Оскільки гіпокамп відіграє критичну роль у контекстуальній обробці спогадів, регуляції стресу та формуванні нових нейронів при ПТСР у цій структурі спостерігається порушення. Пам'ять про травматизацію відображає рівень цАМФ у гіпокампі. [4] Для лікування ПТСР найбільш доведеною є ефективність групи селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (ІЗЗСН/SNRIs): Сертравлін, Пароксетин, Флуоксетин та Венлафаксин.[6] Інші класи ліків – трициклічні антидепресанти (ТЦА) та ІМАО: амітриптилін та фенелзин.[7] У покращенні лікування ПТСР увага зміщується з щоденного прийому ліків на субстанційно-асистовану психотерапію (SAP). Після десятиліть перерви класичні психоделіки: псилоцибін та ЛСД знову досліджуються як інструменти для лікування ПТСР. [8]

Висновок: посттравматичний стресовий розлад є складним захворюванням, в основі якого лежить дисрегуляція ключових структур мозку: амигдали, префронтальної кори та гіпокампу. Сучасна його терапія еволюціонує від традиційних антидепресантів до нових підходів. Поглиблення розуміння молекулярних механізмів ПТСР підкреслює необхідність інтеграції нейробіологічного та психотерапевтичного підходів, що є особливо актуальним в умовах сучасних воєнних реалій в Україні.

Ключові слова: ПТСР, амигдала, гіпокамп, PDE4B, SAP.

Література:

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Washington (DC): American Psychiatric Association; 2013.
2. Jabiry SEE, Barrimi M, Oneib B, Ghazouani FE. Latent posttraumatic stress disorder in psychiatry at the Mohammed VI university hospital in Oujda. Encephale. 2021;47(6):534–539. doi: 10.1016/j.encep.2021.06.012.
3. Liberzon I, Ressler KJ. Neurobiology of PTSD: From Brain to Mind. New York: Oxford University Press; 2016.
4. Fukushima H, Hori H, Okamoto K, Nagayoshi T, Ishikawa R, Kim Y, et al. Fear memory regulation by the cAMP signaling pathway as an index of reexperiencing symptoms in posttraumatic stress disorder. Mol Brain. 2024;17(1):15. doi: 10.1186/s13041-024-01091-7.
5. Hauger RL, Olivares-Reyes JA, Dautzenberg FM, Lohr JB, Braun S, Oakley RH, et al. Molecular and cell signaling targets for PTSD pathophysiology and pharmacotherapy. Curr Pharm Des. 2012;18(35):5645–5658. doi: 10.2174/138161212803530508.
6. Hoskins MD, Bridges J, Sinnerton R, Nakamura A, Underwood JFG, Slater A, et al. Pharmacological therapy for post-traumatic stress disorder: a systematic review and meta-analysis of monotherapy, augmentation and head-to-head approaches. Eur J Psychotraumatol. 2021;12(1):1882882. doi: 10.1080/20008198.2021.1882882.
7. Williams T, Phillips NJ, Stein DJ, Ipser JC. Pharmacotherapy for post-traumatic stress disorder (PTSD). Cochrane Database Syst Rev. 2022;3(3):CD002795. doi: 10.1002/14651858.CD002795.pub3.
8. Glatman Zaretsky T, Jagodnik KM, Barsic R, Hernandez Antonio J, Bonanno PA, MacLeod C, et al. The psychedelic future of post-traumatic stress disorder treatment. Curr Neuropharmacol. 2024;22(4):636–735. doi: 10.2174/1570159X21666230728.

ВПЛИВ ХРОНІЧНОГО СТРЕСУ НА СИСТЕМУ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ ОРГАНІЗМУ МОЛОДІ В УМОВАХ ВІЙНИ

Красієнко Я. В.

Науковий керівник: к.біол.н., старший викладач, Білявський С. М.
Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології
Завідувач кафедри: к.біол.н., доцентка, Яніцька Л. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: в умовах тривалої російсько-української війни молодь України постійно перебуває під впливом психоемоційного та фізіологічного стресу. Хронічний стрес активує утворення активних форм кисню (АФК), що є провідним фактором оксидативного стресу [1, 2]. Цей стан характеризується порушенням балансу між прооксидантними процесами та можливостями функцій антиоксидантної системи. Ключовими елементами цього захисту є ензими: супероксиддисмутаза (SOD), каталаза (CAT) та глутатіонпероксидаза (GPx) [2]. Зниження активності цих ензимів асоціюється з втомою, емоційною лабільністю, зниженням когнітивних функцій та підвищенням ризику соматичних порушень [3, 4].

Мета роботи: проаналізувати наявні дослідження щодо впливу хронічного стресу на антиоксидантну систему організму, а також визначити зв'язок способу життя, харчування та прийому антиоксидантів на формування стресостійкості молоді, провівши авторське опитування серед них.

Матеріали та методи дослідження: аналіз наукових публікацій (PubMed, Web of Science), авторський опитувальник його аналіз, узагальнення отриманих результатів;

У дослідженні було приділено увагу публікаціям, які свідчать, що психоемоційне перенапруження та хронічний стрес безпосередньо спричиняють оксидативні порушення, знижують активність антиоксидантних ензимів і виснажують антиоксидантний резерв організму [1–3].

Проведене нами анкетування включало відповіді понад 200 респондентів віком 17–30 років на питання щодо частоти стресу, способу життя, харчування, сну, рівня енергії, фізичної активності, споживання антиоксидантів та наявності фізичних симптомів стресу (втома, головний біль, порушення концентрації).

Статистичний аналіз охоплював описові показники та порівняння між групами з високим і низьким рівнем стресу.

Результати: аналіз відповідей дозволяє констатувати, що респонденти віком 18–22 років найчастіше відчували стрес (28,5%). Основні причини – нестача сну (22,5%), військові події (22%), навантаження під час навчання (21%). 94% опитаних відзначали фізичні прояви стресу.

Порівняльний аналіз показав: рівень енергії у групі з високим стресом був на 31% нижчим; на 18% рідшим було споживання антиоксидантів; фізичні симптоми стресу реєструвались у 91% високостресової групи проти 63% у низькостресовій. Натомість респонденти, котрі регулярно вживали продукти багаті на антиоксиданти, рідше відзначали втому та порушення сну, що узгоджується з сучасними даними про захисну роль антиоксидантів у зменшенні впливу хронічного стресу [4, 5].

Висновки: виявлено зв'язок між високим рівнем стресу та фізіолого-біохімічними ознаками зниження антиоксидантного захисту, а саме втому, зниження енергії та погіршення сну. Регулярне харчування, достатній сон і споживання антиоксидантів можуть частково компенсувати негативні ефекти стресу. Отримані результати авторського опитування свідчать про необхідність складання професійних індивідуальних профілактичних програм для підтримки психофізіологічного стану молоді. Також пропагування зміцнення антиоксидантного статусу через збагачення власного раціону в поєднанні з фізичними тренуваннями та психологічними розвантаженнями.

Ключові слова: хронічний стрес, молодь, війна, антиоксиданти, психоемоційне навантаження.

Література:

1. Korovesis D, Rubio-Tomás T, Tavernarakis N. Oxidative Stress in Age-Related Neurodegenerative Diseases: An Overview of Recent Tools and Findings. Antioxidants (Basel). 2023;12(1):131. doi: 10.3390/antiox12010131.
2. Pisoschi AM, Pop A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. Eur J Med Chem. 2015;97:55-74. doi: 10.1016/j.ejmech.2015.04.040.

3. Salim S. Oxidative stress and psychological disorders. Curr Neuropharmacol. 2014;12(2):140-147. doi: 10.2174/1570159X11666131120230309.
4. Taira J. Oxidative Stress Modulators and Functional Foods. Antioxidants (Basel). 2021;10(2):191. doi: 10.3390/antiox10020191.
5. Teleanu DM, Niculescu AG, Lungu II, Radu CI, Vladâcenco O, Roza E, et al. An Overview of Oxidative Stress, Neuroinflammation, and Neurodegenerative Diseases. Int J Mol Sci. 2022;23(11):5938. doi: 10.3390/ijms23115938.

МЕТАБОЛОМНО-ОРІЄНТОВАНА НУТРІТИВНА ТЕРАПІЯ НЕЙРОПСИХІЧНИХ РОЗЛАДІВ: КЛІНІКО-БІОХІМІЧНА ОБГРУНТОВАНІСТЬ ДІЄТОЛОГІЧНИХ СТРАТЕГІЙ

Кузьмик Д. В.

Науковий керівник: доктор філософії, асистент кафедри Білоус В. Л.
Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології
Завідувач кафедри: д.біол.н., доцентка Яніцька Л. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: подолання терапевтичної резистентності нейропсихічних розладів шляхом переходу від емпіричних схем до метаболомно-орієнтованої нутрітивної терапії (MONT) є надзвичайно важливим [1,7]. Згідно з даними Human Metabolome Database (HMDB), патогенез депресії, шизофренії та тривожних станів детермінований конкретними метаболічними девіаціями [4]. Наукове обґрунтування MONT дозволяє використовувати нутрієнти як специфічні модулятори біохімічних процесів, трансформуючи дієтологію в інструмент доказової прецизійної психіатрії [3, 4].

Мета роботи: наукове обґрунтування концепції метаболомно-орієнтованої нутрітивної терапії (MONT) через виявлення синергічної дії нутрітивного кетозу та омега-3 ПНЖК у подоланні церебральної інсулінорезистентності, купіруванні нейрозапалення і відновленні нейропластичності за комплексної реабілітації пацієнтів із психотичними розладами [5, 6, 7].

Матеріали та методи дослідження: аналіз даних репозиторію MetaboLights [3], вторинна обробка мас-спектрометрії, метаболічне картографування (Pathway Analysis) [4], біохімічне моделювання зв'язків «дієта – метаболіт», мультиваріантна статистика (PCA, PLS-DA), статистична валідація результатів (FDR) [1, 7].

Результати: у межах дослідження PSYDIET, реалізованого на базі Food & Mood Centre [2], обґрунтувано концепцію кетогенного метаболічного зсуву як прецизійного інструменту патогенетичної корекції психотичних станів [5]. В основі стратегії лежить примусова індукція фізіологічного кетозу для подолання церебральної інсулінорезистентності та дефектів транспорту глюкози через гематоенцефалічний бар'єр, зумовлених дисфункцією протеїнів GLUT1 та GLUT3 [8]. Шляхом критичного обмеження вуглеводів при одночасному збільшенні частки середньоланцюгових тригліцеридів було досягнуто активації інтенсивного мітохондріального бета-окиснення жирних кислот у гепатоцитах. Розроблена біохімічна модель впливу цієї стратегії на нейросинаптичну передачу базується на докорінній зміні вектора обміну дикарбонових амінокислот. Кетоз стимулює експресію та активність глутаматдекарбоксилази (GAD) і одночасно пригнічує деградацію гамма-аміномасляної кислоти через інгібування ГАМК-трансамінази [6]. Це зміщує нейрохімічний ландшафт у бік ГАМК-ергічного гальмування, що нівелює глутаматергічну ексайтотоксичність – домінуючий деструктивний механізм при психозах. Антиоксидантний ефект досягається через активацію шляху Nrf2.

MONT-стратегія у синергії з протоколом PSYDIET забезпечує комплексну реконфігурацію церебрального метаболізму. Поки фізіологічний кетоз нівелює енергодефіцит через субстратне заміщення глюкози бета-гідроксибутиратом, паралельна інкорпорація високих доз омега-3 ПНЖК трансформує архітектуру нейрональних мембран.

Висновки: комбінація MONT та PSYDIET [5,8] долає резистентність нейропсихічних розладів шляхом заміни метаболічного субстрату на кетони та купірування нейрозапалення, що забезпечує епігеномне відновлення нейрональної пластичності замість тимчасового контролю симптомів [3, 4].

Література:

1. International Society for Nutritional Psychiatry Research (ISNPR) [Internet]. Melbourne: ISNPR; 2026. Available from: https://www.isnpr.org/
2. Food & Mood Centre. Research Portfolio [Internet]. Geelong: Deakin University; 2025. Available from: https://foodandmoodcentre.com.au/our-research/
3. European Bioinformatics Institute (EMBL-EBI). MetaboLights: open repository for metabolomics studies and metadata [Internet]. Hinxton: EMBL-EBI; 2026. Available from: https://www.ebi.ac.uk/metabolights/
4. Human Metabolome Database (HMDB) [Internet]. Edmonton: The Innovation Centre (Alberta); 2026. Available from: https://hmdb.ca/
5. Sethi S, Wakeham D, Ketter T, Hooshmand F, Bjornstad J, Richards B, et al. Ketogenic Diet Intervention on Metabolic and Psychiatric Health in Bipolar and Schizophrenia: A Pilot Trial. Psychiatry Res. 2024;335:115866. doi: 10.1016/j.psychres.2024.115866.
6. Li M, Li Z, Fan Y. Omega-3 fatty acids: multi-target mechanisms and therapeutic applications in neurodevelopmental disorders and epilepsy. Front Nutr. 2025;12:1598588. doi: 10.3389/fnut.2025.1598588.
7. Sarris J, Logan AC, Akbaraly TN, Amminger GP, Balanzá-Martínez V, Freeman MP, et al.; International Society for Nutritional Psychiatry Research. Nutritional medicine as mainstream in psychiatry. Lancet Psychiatry. 2015;2(3):271-274. doi: 10.1016/S2215-0366(14)00051-0.
8. Sleiman SF, Henry J, Al-Haddad R, El Hayek L, Abou Haidar E, Stringer T, et al. Exercise promotes the expression of brain derived neurotrophic factor (BDNF) through the action of the ketone body beta-hydroxybutyrate. Elife. 2016;5:e15092. doi: 10.7554/eLife.15092.

АНТИОКСИДАНТНІ НУТРІЄНТИ ЯК ЗАСІБ КОРЕКЦІЇ РЕДОКС-БАЛАНСУ ПРИ ТРИВОЖНИХ РОЗЛАДАХ

Мірошніченко Є. Ю.

Науковий керівник: старша викладачка ЗВО Михайлова А. Г.
Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології
Завідувач кафедри: к.біол.н., доцентка Яніцька Л. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: тривожні розлади належать до найпоширеніших психоневрологічних станів і характеризуються складною патогенетичною основою, що включає нейромедіаторний дисбаланс (ГАМК, серотонін), нейрозапалення та надмірне утворення активних форм кисню (АФК). Показано, що оксидативний стрес (ОС) вмикає генетичну програму запалення через активацію NF-κB-залежної (nuclear factor kappa B) транскрипції прозапальних цитокінів IL-6 та TNF-α, порушує функцію мітохондрій, сприяє перекисному окисленню ліпідів нейрональних мембран, що корелює з вираженістю тривоги [1]. Головний мозок через високе споживання кисню та вміст поліненасичених жирних кислот, є особливо чутливим до редокс-дисбалансу. Дієта, багата на трансжири та рафіновані цукри, стимулює вироблення прозапальних цитокінів і виснажує ендогенні антиоксидантні системи. З огляду на ці механізми активно обговорюється можливість корекції тривожних станів шляхом застосування антиоксидантних нутрієнтів.

Мета роботи: проаналізувати молекулярні механізми участі ОС у патогенезі тривожних розладів та оцінити потенціал антиоксидантних нутрієнтів у його корекції.

Матеріли дослідження: проведено аналіз публікацій із баз даних PubMed, Scopus та Elsevier із застосуванням методів порівняння й узагальнення результатів сучасних досліджень [1–3].

Результати: надлишок АФК ініціює ліпопероксидацію з утворенням малонового діальдегіду та високореактивного 4-гідроксиноненалю, що змінюють проникність мембран і функцію рецепторів. Паралельно знижується активність ендогенних антиоксидантних ензимів (супероксимутаза, каталаза, глутатіонпероксидаза) [1]. Харчові антиоксиданти здатні модулювати ці процеси на молекулярному рівні.

Омега-3 поліненасичені жирні кислоти (ейкозапентаєнова, докозагексаєнова) інтегруються в фосфоліпіди мембран, підвищують їхню плинність та зменшують продукцію прозапальних ейкозаноїдів через конкуренцію з арахідоновою кислотою. Це супроводжується зниженням рівнів IL-6 та С-реактивного білка, що асоційовано зі зменшенням проявів тривоги [2, 3].

Епігалокатехін-3-галат (EGCG) виступає одним із найпотужніших природних антиоксидантів, здатних безпосередньо модулювати редокс-статус клітин головного мозку. Він індукує експресію генів антиоксидантного захисту та відновлення глутатіону. Крім того, він інгібує NF-κB, зменшуючи нейрозапалення. Ця сполука міститься у зеленому чаї, ягодах та фруктах.

Вітамін B12 і фолати, окрім участі в метаболічних циклах, підтримують антиоксидантний потенціал клітин через регуляцію рівня гомоцистеїну. Гіпергомоцистеїнемія посилює ОС через автоокиснення та генерацію АФК. Нормалізація рівня гомоцистеїну підтримує клітинний редокс-потенціал [2].

Таким чином, антиоксидантні нутрієнти впливають як на безпосереднє нейтралізування АФК, так і на регуляцію сигнальних шляхів запалення та мітохондріальної функції.

Висновки: оксидативний стрес є важливою ланкою патогенезу тривожних розладів, а його корекція через нутрієнтну підтримку має молекулярно обґрунтовані механізми дії.

Використання антиоксидантних нутрієнтів може розглядатися як перспективний компонент комплексної терапії тривожних розладів

Ключові слова: оксидативний стрес, редокс-баланс, антиоксиданти, тривожні розлади, нейрозапалення.

Література:

1. Hovatta I, Juhila J, Donner J. Oxidative stress in anxiety and comorbid disorders. Neurosci Res. 2010;68(4):261-275. doi: 10.1016/j.neures.2010.08.007.
2. Kris-Etherton PM, Petersen KS, Hibbeln JR, Hurley D, Kolick V, Peoples S, et al. Nutrition and behavioral health disorders: depression and anxiety. Nutr Rev. 2021;79(3):247-260. doi: 10.1093/nutrit/nuaa025.
3. Aucoin M, LaChance L, Naidoo U, Remy D, Shekdar T, Sayar N, et al. Diet and Anxiety: A Scoping Review. Nutrients. 2021;13(12):4418. doi: 10.3390/nu13124418.

ХВОРОБА КЛЕНОВОГО СИРОПУ ЯК МОДЕЛЬ МЕТАБОЛІЧНО-ІНДУКОВАНОЇ ДЕПРЕСІЇ: ПАТОФІЗІОЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ

Мішкурова В. Є.

Науковий керівник д.мед.н, професор Зябліцев С. В.
Кафедра патофізіології
Завідувач кафедри: д.мед.н, професор Зябліцев С. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: депресивний розлад є однією з провідних причин інвалідизації людей у світі, а ефективність стандартної фармакотерапії усе ще є недостатньою у значної частини пацієнтів. Це посилює інтерес до досліджень нових патофізіологічних механізмів розвитку депресії, зокрема ушкодження центральної нервової системи (ЦНС) внаслідок метаболічних порушень. Хвороба кленового сиропу це спадкова хвороба, що спричиняє порушення катаболізму розгалужених амінокислот, що супроводжується метаболічною інтоксикацією та ушкодженням нейронів. Накопичення лейцину, ізолейцину та валіну впливає на транспорт ароматичних амінокислот через гематоенцефалічний бар'єр та порушує синтез серотоніну та дофаміну. Крім того, накопичення метаболітів розгалужених амінокислот (BCAA) асоціюється з мітохондріальною дисфункцією, оксидативним стресом і нейрозапаленням [1], що підкреслює роль хвороби кленового сиропу як моделі метаболічно-індукованої депресії. Вивчення цих механізмів дозволить ширше розкрити патофізіологічні основи депресивного розладу та відкрити нові шляхи терапевтичного впливу.

Мета роботи: дослідження та аналіз патофізіологічної моделі метаболічно-індукованого депресивного розладу при порушеннях метаболізму амінокислот із розгалуженим ланцюгом, зокрема при хворобі кленового сиропу.

Матеріали та методи дослідження: аналіз наукової літератури баз даних PubMed, Scopus, Frontiers, Elsevier, Google Scholar. За ключовими словами: Maple Syrup Urine Disease, Depression, Mitochondrial Disfunction на першому етапі відібрано 110 джерел, з яких 25, що відповідали поставленій меті, було проаналізовано.

Результати: встановлено, що мітохондріальна дисфункція розглядається як центральний інтегративний механізм, що об'єднує в собі метаболічні порушення при хворобі кленового сиропу (MSUD) із розвитком нейропсихіатричних розладів, таких як депресія [2].

MSUD – це рідкісне аутосомно-рецесивне захворювання, спричинене мутаціями в генах *BCKDHA* (*E1α*), *BCKDHB* (*E1β*) та *DBT* (*E2*) [3]. Це призводить до дефіциту комплексу дегідрогенази розгалужених α-кетокислот (BCKDH). Нестача BCKDH у свою чергу призводить до накопичення валіну, лейцину, ізолейцину та відповідних α-кетоксилот (BCKA, зокрема α-кетоізокапроату). Ці метаболіти інгібують ключові ензими циклу Кребса, зокрема α-кетоглутаратдегідрогеназу та піруватдегідрогеназний комплекс, що суттєво знижує потік метаболітів через цикл трикарбонових кислот і зменшує утворення NADH та FADH2, що є критично важливими для функціонування електонно-транспортного ланцюга (ETC) мітохондрій, що відіграє важливу роль у патогенезі нейронального ушкодження [4]. Повідомляється також про зниження ефективності окисного фосфорилювання (OXPHOS) у мітохондріях, що призводить до зниження синтезу АТФ, оксидативного стресу та порушення нейротрансмітерного балансу (зокрема глутамату) в головному мозку. Сукупність цих чинників створює сприятливе середовище для розвитку депресивного фенотипу.

Експериментально доведено, що підвищені рівні BCAA безпосередньо стимулюють продукцію реактивних форм кисню у клітині шляхом активації мітохондріальних та NADPH-оксидазних джерел, що призводить до розвитку оксидативного стресу незалежно від інгібування циклу трикарбонових кислот. Одним із ключових механізмів даного процесу є гіперактивація mTORC1 (mammalian target of rapamycin complex 1) (особливо під впливом лейцину). Цей сигнальний шлях регулює клітинний метаболізм, редокс-гомеостаз та запальні відповіді [1].

Крім того доведений позитивний зв'язок між накопиченням BCAA та активацією прозапального NF-κB шляху, що призводить до посиленої продукції прозапальних цитокінів: інтерлейкіну (IL)-6, фактору некрозу пухлин (TNF), IL-1β та інтерферонів (IFNs). Вони відіграють ключову роль у нейрозапаленні та патогенезі депресії і, у тому числі, при метаболічно-індукованій формі MSUD [1, 5].

Окрім мітохондріальної дисфункції, оксидативного стресу та нейрозапалення, накопичення BCAA безпосередньо призводить до порушення нейротрансмісії у головному мозку, що безсумнівно є одним із найбільш прямих і клінічно значущих наслідків порушення метаболізму при MSUD . Численні дослідження показують, що лейцин конкурентно інгібує транспорт інших великих нейтральних амінокислот через білок-переносник LAT1 (L-Type Amino Acid Transporter 1) крізь гемато-енцефалічний бар'єр (ГЕБ). Це значно обмежує вхід тирозину та триптофану, внаслідок чого суттєво знижується синтез дофаміну та серотоніну [6].

Також відомо про те, що прозапальні цитокіни, про які йдеться вище, активують ензим індоламін-2,3-диоксигеназу. Цей ензим спрямовує метаболізм триптофану на кінуреніновий шлях [7], що призводить до утворення хінолінової кислоти (QA) – потужного нейротоксичного агоніста NMDA-рецепторів, яка викликає надмірний приплив кальцію в мітохондрії [8].

Патофізіологічний каскад при MSUD також включає порушення механізмів нейропластичності. Гіперактивація mTORC1 в поєднанні з енергетичною дисфункцією порушує синтез білків, зокрема нейротрофічного фактору головного мозку (BDNF). Його дефіцит ініціює атрофічні процеси в гіпокампі та префронтальній корі.

Ці механізми пояснюють високу поширеність нейропсихіатричних розладів у пацієнтів із MSUD. За даними досліджень, ймовірність виникнення депресивного, тривожного розладів та розладу дефіциту уваги та гіперактивності становить 83% у 36 років, навіть за умов метаболічного контролю [9].

На основі проведеного патофізіологічного аналізу можна виділити декілька молекулярних мішеней для терапевтичного впливу: mTORC1-залежні сигнальні шляхи, прозапальний NF-κB шлях, ензими циклу трикарбонових кислот та ETC мітохондрій, білок-переносник амінокислот LAT1 та ензими кінуренінового шляху метаболізму триптофану. Вплив на зазначені ланки може сприяти зменшенню рівня оксидативного стресу та нейрозапалення, відновленню енергетичної рівноваги нейронів і стабілізації нейротрансмісії. Системний вплив на ці мішені може стати основою для розробки таргетної терапії для корекції депресивного розладу у пацієнтів із хворобою кленового сиропу.

Висновки: хвороба кленового сиропу є досить унікальною природною моделлю метаболічно-індукованого депресивного розладу, де через генетичну мутацію BCKDH виникає комплексний патофізіологічний каскад: мітохондріальна дисфункція, що несе за собою енергетичний дефіцит та оксидатив-

ний стрес, гіперактивація mTORC1 та NF-Kb шляху, що лежить в основі нейрозапалення, конкурентне інгібування транспорту прекурсорів нейромедіаторів через білок-переносник LAT1, а також зміни в метаболізмі триптофану і надмірне спрямування його на кінуреніновий шлях, що створює кальцієве перевантаження мітохондрій та призводить до порушення нейропластичності.

Отже, MSUD може виступати не лише як клінічний приклад метаболічно-індукованої депресії, а й як інтегративна модель, що дозволяє глибше зрозуміти взаємозв'язок між порушенням клітинного метаболізму та нейропсихіатричними розладами. Це створює потужне підґрунтя для розробки нових терапевтичних підходів.

Ключові слова: хвороба кленового сиропу (MSUD), депресивний розлад, метаболізм амінокислот, мітохондріальна дисфункція, оксидативний стрес, нейрозапалення.

Література:

1. Zhenyukh O, Civantos E, Ruiz-Ortega M, Sánchez MS, Vázquez C, Peiró C, et al. High concentration of branched-chain amino acids promotes oxidative stress, inflammation and migration of human peripheral blood mononuclear cells via mTORC1 activation. Free Radic Biol Med. 2017;104:165-177. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.01.009.
2. Jiang M, Wang L, Sheng H. Mitochondria in depression: The dysfunction of mitochondrial energy metabolism and quality control systems. CNS Neurosci Ther. 2024;30(2):e14576. doi: 10.1111/cns.14576.
3. Ali EZ, Ngu LH. Fourteen new mutations of BCKDHA, BCKDHB and DBT genes associated with maple syrup urine disease (MSUD) in Malaysian population. Mol Genet Metab Rep. 2018;17:22-30. doi: 10.1016/j.ymgmr.2018.08.006.
4. Zinnanti WJ, Lazovic J, Griffin K, Skvorak KJ, Paul HS, Homanics GE, et al. Dual mechanism of brain injury and novel treatment strategy in maple syrup urine disease. Brain. 2009;132(4):903-918. doi: 10.1093/brain/awp024.
5. Li N, Du J, Yang Y, Zhao T, Wu D, Peng F, et al. Microglial PCGF1 alleviates neuroinflammation associated depressive behavior in adolescent mice. Mol Psychiatry. 2025;30(3):914-926. doi: 10.1038/s41380-024-02714-2.
6. Huttunen J, Gynther M, Vellonen KS, Huttunen KM, et al. L-Type amino acid transporter 1 (LAT1)-utilizing prodrugs are carrier-selective despite having low affinity for organic anion transporting polypeptides (OATPs). Int J Pharm. 2019;571:118714. doi: 10.1016/j.ijpharm.2019.118714.
7. Kim YK, Jeon SW. Neuroinflammation and the Immune-Kynurenine Pathway in Anxiety Disorders. Curr Neuropharmacol. 2018;16(5):574-582. doi: 10.2174/1570159X15666170913110426.
8. Nagy-Grócz G, Spekker E, Vécsei L. Kynurenines, Neuronal Excitotoxicity, and Mitochondrial Oxidative Stress: Role of the Intestinal Flora. Int J Mol Sci. 2024;25(3):1698. doi: 10.3390/ijms25031698.
9. Muelly ER, Moore GJ, Bunce SC, Mack J, Bigler DC, Morton DH, et al. Biochemical correlates of neuropsychiatric illness in maple syrup urine disease. J Clin Invest. 2013;123(4):1809-1820. doi: 10.1172/JCI67217.

АЛІМЕНТАРНА РЕГУЛЯЦІЯ ОНКОГЕНЕЗУ: ВПЛИВ НУТРІЄНТНОГО СТАТУСУ НА ПСИХОЕМОЦІЙНУ СТІЙКІСТЬ ТА МОЛЕКУЛЯРНО-БІОХІМІЧНІ МЕХАНІЗМИ ПРЕВЕНЦІЇ НОВОУТВОРЕНЬ

Мургулія К. Т.

Науковий керівник: к.мед.н., асистент кафедри Толстікова К. І.
Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології
Завідувачка кафедри: к.біол.н., доцентка Яніцька Л. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: сучасні епідеміологічні дані свідчать, що лише 5–10 % випадків онкогенезу обумовлені виключно генетичними чинниками. [2,3] Провідну роль у стані здоров'я відіграє аліментарний статус, який здатен модулювати експресію онкогенів. Нутрієнтний дисбаланс також пов'язаний з порушенням психоемоційної стійкості, створюючи передумови для розвитку онкологічних захворювань.

Мета роботи: проаналізувати дані та визначити вплив нутрієнтів та психоемоційного стану на молекулярно-біохімічні процеси онкогенезу, оцінити ступінь впливу корекції харчування на канцерогенез.

Матеріали та методи дослідження: застосовано метод аналізу та узагальнення наукових публікацій щодо впливу нутрієнтного статусу (рослинних і тваринних протеїнів, холестерину та антиоксидантів) на ризики онкогенезу. Використано дані досліджень у психонейроімунології, що дозволило інтегрувати психоемоційні чинники у комплексну модель аліментарної регуляції канцерогенезу.

Результати: згідно з аналізом даних [1], заміна тваринного протеїну рослинним суттєво знижує онкологічний ризик. Доказово встановлено, що тваринні білки (особливо у складі переробленого м'яса) асоціюються з накопиченням нітрозамінів та активацією IGF-1, що стимулює проліферацію пухлин. Рослинна їжа не викликає такого різкого стрибка IGF-1, пригнічує систему цитохромів P450, чим блокує метаболічну активацію проканцерогенів (нітрозамін, афлатоксин) у активні форми, що забезпечує ефективну аліментарну превенцію на етапі ініціації раку. [1]

Статистика свідчить, що у жінок, які дотримувались рослинного раціону, спостерігався нижчий рівень холестерину та естрогену в крові на 25–75%, що збігалося з меншою частотою раку молочної залози, запобігало емоційній лабільності та переїданню.[6,3] Відповідно, високий вміст жирів у раціоні призводить до підвищення рівня естрогенів та пізньої менопаузи, що є відомим фактором ризику гормонозалежного раку молочної залози. [8]

Введення в раціон антиоксидантів: вітаміну С, β-каротину з цільних продуктів, пов’язане зі зменшенням хронічного запалення й оксидативного пошкодження ДНК: що вищий рівень, то нижчі ці показники. [7]

Хронічний стрес сприяє онкогенезу через вісь гіпоталамус-гіпофіз-наднирники, що призводить до гіперпродукції кортизолу [5], високий рівень якого активує регулятор MDM2, який інгібує білок p53, який відповідає за репарацію ДНК та апоптоз пошкоджених клітин.[4] Надмірний викид катехоламінів та сигнальний шлях цАМФ-ПКА посилює експресію VEGF, це забезпечує васкуляризацію пухлини та прискорює метастазування. [5, 7]

Висновки: поєднання стресу з нутрієнтним дисбалансом дестабілізує імунну систему та сприяє активній проліферації мутованих клітин. Визначено, що корекція нутрієнтного статусу знижує ризик канцерогенезу через вплив на сигнальні шляхи IGF-1, регуляцію гормонального статусу, зменшення оксидативного стресу ДНК, а також забезпечення психоемоційної стійкості, запобігаючи інгібуванню захисних систем організму.

Ключові слова: онкогенез, нутрієнтний статус, стрес.

Література:

1. Kühn T, Kalotai N. Protein intake and cancer: an umbrella review of systematic reviews for the evidence-based guideline of the German Nutrition Society. Eur J Nutr. 2024;63(4):1125-1134. doi: 10.1007/s00394-024-03380-4.
2. Anand P, Kunnumakara AB, Sundaram C, Harikumar KB, Tharakan ST, Lai OS, et al. Cancer is a Preventable Disease that Requires Major Lifestyle Changes. Pharm Res. 2008;25(9):2097-2116. doi: 10.1007/s11095-008-9661-9.
3. Fedosova NI, Gogol SV, Chekhun VF. Stress-induced changes in anti-tumor immunity. Oncology. 2025;27(3):161-171. doi: 10.15407/oncology.2025.03.161.
4. Lutgendorf SK, Andersen BL. Biobehavioral approaches to cancer progression and survival: Mechanisms and interventions. Am Psychol. 2015;70(2):186-197. doi: 10.1037/a0035730.
5. Antoni MH, Lutgendorf SK, Cole SW, Dhabhar FS, Sephton SE, McDonald PG, et al. The influence of bio-behavioural factors on tumour biology: pathways and mechanisms. Nat Rev Cancer. 2006;6(3):240-248. doi: 10.1038/nrc1820.
6. Thaker PH, Han LY, Kamat AA, et al. Chronic stress promotes tumor growth and angiogenesis in a mouse model of ovarian carcinoma. Nat Med. 2006;12(8):939-944. doi: 10.1038/nm1447.
7. Collins AR. Oxidative DNA damage, antioxidants, and cancer. BioEssays. 1999;21(3):238-246. doi: 10.1002/(sici)1521-1878(199903)21:3<238::aid-bies8>3.0.co;2-3.
8. Key TJ, Allen NE, Verkasalo PK, Banks E. Energy balance and cancer: the role of sex hormones. Proc Nutr Soc. 2001;60(1):81-89. doi: 10.1079/pns200068

НУТРІЄНТНА ПРОФІЛАКТИКА НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНИХ ПРОЦЕСІВ ПРИ ГІПЕРГОМОЦИСТЕЇНЕМІЇ

Обребський Ю. В.

Науковий керівник: к.мед.н., доцент Вівсяник В. В.
Кафедра внутрішньої медицини
Завідувач кафедри: д.мед.н., професор Федів О. І.
Буковинський державний медичний університет
м. Чернівці, Україна

Актуальність: сучасні дослідження розглядають гіпергомоцистеїнемію як критичний фактор ризику когнітивного зниження та нейродегенеративних захворювань [1,4]. Враховуючи, що у понад третини пацієнтів старше 65 років ГГЦ асоційована з гіповітамінозом групи В, саме дефіцит цих мікронутрієнтів стає пусковим механізмом нейротоксичності [7]. За таких умов комплексна нутрієнтна терапія набуває статусу патогенетично виправданого методу попередження дегенеративних змін центральної нервової системи.

Мета роботи: обґрунтувати роль дієтотерапії та суплементацією у корекції ГГЦ шляхом відновлення вітамін-В-залежного метаболізму та її значення у нутрієнтній профілактиці нейродегенерації.

Матеріали та методи дослідження: методологія дослідження ґрунтувалася на системному аналізі фахової наукової літератури за останні п'ять років, присвяченої механізмам регуляції гомоцистеїнового обміну. Стратегія пошуку була присвячена нутріціологічним стратегіям профілактики нейродегенеративної патології, у релевантних міжнародних наукових виданнях.

Результати: гомоцистеїн (ГЦ) є облігатним проміжним продуктом метаболізму незамінної амінокислоти метіоніну, що надходить із білковою їжею. У процесі деметилювання метіонін конвертується в S-аденозилметіонін (SAM) – ключове джерело метильних груп для синтезу нейромедіаторів та регенерації ДНК, після чого утворюється ГЦ, подальша елімінація, шляхом реметилювання та транссульфування критично залежить від рівня вітамінів В9, В12 і В6 в плазмі крові [1, 3]. [7, 9].

Дослідженням верифіковано, що при дефіциті нутрієнтів виникає «метаболічний блок», внаслідок чого концентрація ГЦ зростає понад поріг 15 мкмоль/л, ініціюючи каскад нейротоксичності. В основі патогенезу лежить роз'єднання ендотеліальної NO-синтази, що призводить до оксидативного стресу, активації запальних цитокінів та дестабілізації гематоенцефалічного бар'єру. [4, 7]

Стратегія комбінованої нутрієнтної підтримки (800 мкг – 1 мг В9, 7,2 мг В6 та 20 мкг В12) демонструє достовірно вищу терапевтичну потужність порівняно з ізольованим застосуванням лише одного з вітамінів групи В, забезпечуючи клінічно значущу редукцію рівня ГЦ та уповільнення нейродегенеративних процесів.

Паралельно з суплементацією, фундаментом корекції ГГЦ є дієтотерапія, що фокусується на регулярному споживанні джерел фолатів (листова зелень, бобові, цільнозернові) та кобаламіну (нутрієнти тваринного походження) на тлі обмеження продуктів із високим вмістом метіоніну, зокрема червоного м'яса та витриманих сирів [7, 9].

Висновки: результати дослідження підтверджують, що гіпергомоцистеїнемія, детермінована дефіцитом вітамінів групи В, є критичним модифікованим фактором нейродегенерації. Її патогенетичний потенціал реалізується через каскад нейрозапалення, оксидативний стрес та дестабілізацію гематоенцефалічного бар'єру. Встановлено, що інтегрована модель корекції, яка поєднує специфічну дієтотерапію із синергічною нутрієнтною підтримкою, забезпечує редукцію рівня гомоцистеїну на 30–40%. Такий підхід дозволяє ефективно нівелювати «метаболічні блоки», зумовлені, зокрема, генетичним поліморфізмом MTHFR C677T, що зазвичай обмежує ферментативну активність фолатного циклу.

Ключові слова: гіпергомоцистеїнемія, нейродегенерація, вітаміни групи В, дієтотерапія, суплементація, метаболічний блок, профілактика.

Література:

1. Agostini D, Bartolacci A, Rotondo R, et al. Homocysteine, Nutrition, and Gut Microbiota: A Comprehensive Review of Current Evidence and Insights. Nutrients. 2025;17(8):1325. doi:10.3390/nu17081325.
2. Rodríguez C, Muñoz M, García-Culebras A, et al. Hyperhomocysteinemia: Underlying Links to Stroke and Hydrocephalus, with a Focus on Polyphenol-Based Therapeutic Approaches. Nutrients. 2025;17(1):40. doi:10.3390/nu17010040.

3. Ting CP, et al. Diet Pattern Analysis in Alzheimer's Disease Implicates Gender Differences in Folate-B12-Homocysteine Axis on Cognitive Outcomes. Nutrients. 2024;16(5):733. doi:10.3390/nu16050733.
4. Saija C, Currò M, Ientile R, et al. Impact of Alterations in Homocysteine, Asymmetric Dimethylarginine and Vitamins-Related Pathways in Some Neurodegenerative Diseases: A Narrative Review. Int J Mol Sci. 2025;26(8):3672. doi:10.3390/ijms26083672.
5. Liu C, Yao H, Wang F. Effect of Nutritional Supplements for Reducing Homocysteine Levels in Healthy Adults: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Trials. Nutr Rev. 2025;83(7):e1533-e1543. doi:10.1093/nutrit/nuae191.
6. Guo L, et al. Combined B-vitamin supplementation on homocysteine and vascular outcomes in coronary heart disease: a meta-analysis. Ann Med. 2026;58(1):2622208. doi:10.1080/07853890.2026.2622208.
7. Smith AD, Refsum H. Homocysteine, B vitamins, and cognitive impairment: A meta-analytic update. J Neurochem. 2025;172(3):412-428. doi:10.1111/jnc.16245.
8. Porter K, Hoey L, Hughes CF, et al. Causes, Consequences and Public Health Implications of Low B-Vitamin Status in Ageing. Nutrients. 2016;8(11):725. doi:10.3390/nu8110725.
9. Kennedy DO. B Vitamins and the Brain: Mechanisms, Dose and Efficacy—A Review. Nutrients. 2016;8(2):68. doi:10.3390/nu8020068.

КИШКОВО-МОЗКОВА ВІСЬ ЯК МЕХАНІЗМ РЕАЛІЗАЦІЇ ВПЛИВУ НУТРІЄНТІВ НА ПСИХІЧНЕ ЗДОРОВ'Я: РОЛЬ МІКРОБІОТИ ТА МЕТАБОЛІТІВ

Савельєва Є. І.

Науковий керівник: к.мед.н., асистент кафедри Толстікова К. І.
Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології
Завідувач кафедри: к.біол.н., доцентка Яніцька Л. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: через кишково-мозкову вісь відбувається двостороння взаємодія між мозком та кишечником. Мікробіота людського організму впливає на емоційний стан, когнітивні функції та можливість розвитку психічних розладів. Підвищення рівня хронічного стресу у населення України, як наслідок повномасштабного вторгнення, актуалізує дослідження нутрієнтів та їх впливу для корекції психічного здоров'я.

Мета роботи: проаналізувавши медичні статті на відповідну тему, визначити механізм впливу нутрієнтів та мікробіоти на психічне здоров'я людини через кишково-мозкову вісь.

Матеріали та методи дослідження: аналіз сучасних наукових медичних джерел, присвячених взаємодії нутрієнтів, мікробіоти та нервової системи.

Результати: кишково-мозкова вісь – система двосторонньої комунікації між центральною нервовою системою (ЦНС), імунною та травною системами. ЦНС отримує сигнали від шлунково-кишкового тракту через нервові, гуморальні, метаболічні шляхи, що мають вагомий вплив на наші когнітивні функції, емоції та поведінку. Імунна система виконує роль посередника, регулюючи запальні реакції та передавання сигналів. Мікробіота кишечника, у свою чергу, продукує біологічно активні сполуки, що здатні впливати на роботу мозку [1,2].

Нутрієнти займають вирішальну роль у формуванні кишкової мікробіоти. Клітковина є основним джерелом субстратів для бактерій. Вона сприяє їх росту та синтезу коротколанцюгових жирних кислот, які підтримують бар'єрну функцію кишечника та імунну регуляцію. Ферментативні продукти підвищують мікробне різноманіття та здатні проявляти пробіотичні ефекти. Водночас надмірне споживання простих вуглеводів і ненасичених жирів, може бути пов'язаним зі змінами мікробного складу кишківника, зниженням кількості корисних бактерій [3,4].

Кишкова мікробіота активно синтезує біологічно активні речовини, що мають вплив на центральну нервову систему. Коротколанцюгові жирні кислоти, наприклад, бутират, пропіонат, ацетат, регулюють трафіку нейронів, їхнє можливе запалення та сигнальні шляхи між шлунково-кишковим трактом та мозком. Мікробні клітини здатні регулювати утворення серотоніну, гамма-аміномасляної кислоти

(ГАМК), регулюючи емоційні та когнітивні процеси. Нашою функцією мікробіоти кишечника є вплив на імунну реакції та проникність гематоенцефалічного бар'єра. Таким чином, нутрієнти впливають на функціонування мозку через мікробіоту [5,6].

Висновок: кишково-мозкова вісь – ключовий механізм людського організму, що демонструє взаємодію нутрієнтів та центральної нервової системи. Зміни у харчуванні здатні регулювати склад кишкової мікробіоти та продукцію метаболітів, що впливають на імунну відповідь. Отже, корекція харчування є одним із чинників підтримання оптимального функціонального стану центральної нерв

Ключові слова: кишково-мозкова вісь, мікробіота, нутрієнти, нейромедіатори, психічне здоров'я.

Література:

1. Khan MT, Zohair M, Khan A, Kashif A, Mumtaz S, Muskan F, et al. From Gut to Brain: The roles of intestinal microbiota, immune system, and hormones in intestinal physiology and gut-brain-axis. Mol Cell Endocrinol. 2025;607:112599. doi: 10.1016/j.mce.2025.112599.
2. Rinninella E, Tohumcu E, Raoul P, Fiorani M, Cintoni M, Mele MC, et al. The role of diet in shaping human gut microbiota. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2023;62-63:101828. doi: 10.1016/j.bpg.2023.101828.
3. Stepanskyi D, Castro KG. From knowledge to action: the role of professional health associations on public health well-being in Ukraine. Global Health. 2025;21(1):54. doi: 10.1186/s12992-025-01146-z.
4. Leeuwendaal NK, Stanton C, O'Toole PW, Beresford TP. Fermented foods, health and the gut microbiome. Nutrients. 2022;14(7):1527. doi: 10.3390/nu14071527.
5. Appleton J. The Gut-Brain Axis: Influence of Microbiota on Mood and Mental Health. Integr Med (Encinitas). 2018;17(4):28-32.
6. Mehta I, Juneja K, Nimmakayala T, Bansal L, Pulekar S, Duggineni D, et al. Gut microbiota and mental health: a comprehensive review of gut-brain interactions in mood disorders. Cureus. 2025;17(3):e81447. doi: 10.7759/cureus.81447.

ЕФЕКТИВНІСТЬ НУТРІЄНТІВ У ДІТЕЙ З РДУГ: СИСТЕМАТИЧНИЙ ОГЛЯД ДОКАЗІВ

Степанова О. О.

Науковий керівник: д.фарм.н., професор Должикова О. В.
Кафедра медицини
Завідувач кафедри: к.біол.н., доцент, Тарасова О. О.
Херсонський державний університет
м. Івано-Франківськ, Україна

Актуальність: розлад дефіциту уваги з гіперактивністю (РДУГ) є найпоширенішим нейророзвитковим розладом, який зустрічається приблизно у 5-7% дітей і 3-4% дорослих у світі. РДУГ – це стан із доведеною нейробіологічною основою, що включає дисфункцію дофамінергічної та норадренергічної систем, порушення роботи префронтальної кори та мережевий дисбаланс між DMN і task-positive мережами. Дослідження 2020-2025 рр свідчать про потенційну роль нутрієнтів у модулюванні симптоматики РДУГ.

Мета роботи: узагальнити сучасні докази щодо ролі нутрієнтів та мікробіому в корекції симптомів РДУГ за період 2020-2025 років.

Матеріали та методи дослідження: використані методи аналізу, порівняння, систематизації та узагальнення даних наукової літератури. Пошук інформації проводили з використанням баз даних (PubMed, Scopus, Web of Science) з застосуванням маркерних слів та словосполучень «ADHD», «supplementation ADHD», «deficiency ADHD», «dysregulation ADHD».

Результати: РДУГ характеризується стійкою неуважністю, гіперактивністю та імпульсивністю. Окрім ефективної фармакотерапії, увагу приділяють немедикаментозним підходам, зокрема нутріціологічній підтримці, адже дефіцити нутрієнтів можуть посилювати нейромедіаторні порушення. Симптоми зазвичай починаються в дитинстві й можуть зберігатися у дорослих: у дітей переважають гіперактивність та імпульсивність, у дорослих – неуважність, дезорганізація та порушення саморегуляції. Діагностика базується на клінічних критеріях DSM і функціональній оцінці, оскільки валідованих біомаркерів немає; опитувальники та нейропсихологічні тести мають допоміжне значення, а нейровізуалізація ви-

користовується переважно в дослідженнях. РДУГ пов'язують із дисфункцією префронтальної кори та мереж уваги, включно з недостатнім пригніченням DMN [1-3].

Дані літератури свідчить, що нутрієнти можуть бути корисною ад'ювантною підтримкою при РДУГ за наявності дефіцитів, але не замінюють доказові методи лікування, так:

1. Омега-3 ПНЖК (EPA/DHA) входять до мембран нейронів і беруть участь у нейротрансмісії; це один із найвивченіших нутрієнтів при РДУГ, але клінічні ефекти зазвичай помірні й неоднорідні [4, 5].
2. Ферум необхідний для синтезу катехоламінів і нейророзвитку; зв'язок його дефіциту з РДУГ описаний, але неоднорідний, тому рекомендовано оцінювати й коригувати підтверджений дефіцит, а не застосовувати емпірично високі дози [6].
3. Цинк і магній беруть участь у нейромодуляції та регуляції збудливості нейронів, але при РДУГ через суперечливість даних рекомендовано коригувати лише підтверджені дефіцити [6].
4. У публікаціях 2020-2025 рр. мікронутрієнтні підходи розглядають як перспективні, однак через недостатню доказову базу універсальні рекомендації не сформовані, тому оптимальною стратегією є корекція індивідуально підтверджених дефіцитів із паралельною оптимізацією дієтичного патерну, сну та осі «кишківник–мозок», тоді як пробіотики залишаються напрямком із попереднім, але ще недостатнім обґрунтуванням [7].

Висновки: нутрієнтні фактори здатні модулювати симптоматику РДУГ. Найперспективнішим є застосування омега-3 жирних кислот та заліза. У меншому ступені доведена перспективність застосування цинку, магнію, вітаміну D та корекція мікробіому. Таким чином, нутрієнтна корекція повинна розглядатися як частина комплексного підходу до лікування РДУГ.

Ключові слова: РДУГ, нутрієнти, DMN, омега 3, магній.

Література

1. Cabral MDI, Liu S, Soares N. Attention-deficit/hyperactivity disorder: diagnostic criteria, epidemiology, risk factors and evaluation in youth. Transl Pediatr. 2020;9 Suppl 1:S104-S113. doi: 10.21037/tp.2019.09.08.
2. Hurjui IA, Hurjui RM, Hurjui LL, Serban IL, Dobrin I, Apostu M, et al. Biomarkers and Neuropsychological Tools in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: From Subjectivity to Precision Diagnosis. Medicina (Kaunas). 2025;61(7):1211. doi: 10.3390/medicina61071211.
3. Parlatini V, Bellato A, Murphy D, Cortese S. From neurons to brain networks, pharmacodynamics of stimulant medication for ADHD. Neurosci Biobehav Rev. 2024;164:105841. doi: 10.1016/j.neubiorev.2024.105841.
4. Liu TH, Wu JY, Huang PY, Lai CC, Chang JP, Lin CH, et al. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids for Core Symptoms of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Clin Psychiatry. 2023;84(5):22r14772. doi: 10.4088/JCP.22r14772.
5. Gillies D, Leach MJ, Perez Algorta G. Polyunsaturated fatty acids (PUFA) for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents. Cochrane Database Syst Rev. 2023;4(4):CD007986. doi: 10.1002/14651858.CD007986.pub3.
6. Robberecht H, Verlaet AAJ, Breynaert A, De Bruyne T, Hermans N, et al. Magnesium, Iron, Zinc, Copper and Selenium Status in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). Molecules. 2020;25(19):4440. doi: 10.3390/molecules25194440.
7. Liang SC, Sun CK, Chang CH, Cheng YS, Tzang RF, Chiu HJ, et al. Therapeutic efficacy of probiotics for symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: meta-analysis. BJPsych Open. 2024;10(1):e36. doi: 10.1192/bjo.2023.645.

ВІТАМІН B12 І НЕЙРОРОЗВИТОК: БІОМАРКЕРИ ДЕФІЦИТУ ТА КЛІНІЧНІ НАСЛІДКИ

Ткаченко Н. К.

Науковий керівник: д.мед.н., доцентка Турова Л. О.
Кафедра клінічної та лабораторної імунології, алергології та медичної генетики
Завідувач кафедри: д.мед.н., професор Курченко А. І.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: вітамін B12 є ключовим кофактором метіонінсинтази та метилмалоніл-КоА-мутази, забезпечуючи функціонування фолатно-метіонінового циклу, мієлінізацію, синтез нейромедіаторів та

регуляцію епігенетичних процесів. У ранньому віці, коли відбувається інтенсивне формування нейрональних мереж, навіть субклінічний дефіцит кобаламіну може призводити до порушення метилювання ДНК, накопичення метилмалонової кислоти, гіпергомоцистеїнемії та енергетичної дизрегуляції нейронів.

Клінічний досвід свідчить про зростання частоти виявлення дітей із функціональною недостатністю B12, що діагностується на етапі сформованих неврологічних симптомів. В Україні відсутні системні дані щодо статусу B12 у дітей раннього віку та стандартизовані алгоритми ранньої діагностики з урахуванням материнського забезпечення та функціональних біомаркерів.

Мета роботи: проаналізувати сучасні дані щодо взаємозв'язку дефіциту вітаміну B12 у дітей раннього віку із показниками нейророзвитку, визначити найбільш інформативні біомаркери функціонального дефіциту та обґрунтувати перспективи впровадження алгоритмів раннього виявлення в Україні.

Матеріали та методи дослідження: застосовано системний та бібліосемантичний аналіз (PubMed, Google Scholar, Scopus/Web of Science) досліджень 2015-2025 рр., що включали рандомізовані контрольовані, когортні та обсерваційні дизайни з оцінкою біомаркерів (сироватковий B12, голотранскобаламін, метилмалонова кислота, гомоцистеїн) та нейророзвиткових порушень.

Результати дослідження: саплементація B12 у немовлят та матерів стабільно нормалізує біохімічні маркери забезпеченості. Водночас вплив на середні популяційні показники нейророзвитку є варіабельним і залежить від тяжкості дефіциту, віку втручання та чутливості інструментів оцінки. Когортні дослідження демонструють асоціацію між підвищеним рівнем гомоцистеїну/метилмалонової кислоти та нижчими когнітивними показниками у подальшому віці. Клінічні спостереження у дітей 4-24 міс підтверджують, що тяжкий дефіцит може проявлятися регресом розвитку, гіпотонією, судомами та структурними змінами мозку. Рання корекція сприяє клінічному покращенню, тоді як пізня діагностика підвищує ризик резидуальних порушень [1-3,7].

Перспективними є скринінгові підходи з використанням метаболітів та голотранскобаламіну як ранніх маркерів функціональної недостатності, особливо у групах ризику [4-6].

Висновки: функціональний дефіцит вітаміну B12 у ранньому віці є метаболічно обґрунтованим фактором ризику нейророзвиткових порушень. Для клінічної практики доцільною є оцінка комплексу біомаркерів, що відображають клітинну доступність кобаламіну. Впровадження алгоритмів раннього виявлення здатне підвищити ефективність превентивних стратегій та мінімізувати довгострокові неврологічні наслідки.

Ключові слова: вітамін B12, кобаламін, нейророзвиток, метилмалонова кислота, гомоцистеїн, голотранскобаламін, рання діагностика.

Література:

1. Strand TA, Ulak M, Hysing M, Ranjitkar S, Kvestad I, Shrestha M, et al. Effects of vitamin B12 supplementation on neurodevelopment and growth in Nepalese infants: a randomized controlled trial. PLoS Med. 2020;17(12):e1003430. doi: 10.1371/journal.pmed.1003430.
2. Chandyo RK, Kvestad I, Ulak M, Ranjitkar S, Hysing M, Shrestha M, et al. The effect of vitamin B12 supplementation during pregnancy on infant growth and development in Nepal: a community-based, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet. 2023;401(10387):1508-1517. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00346-X.
3. Ulak M, Kvestad I, Chandyo RK, Ranjitkar S, Hysing M, Schwinger C, et al. The effect of infant vitamin B12 supplementation on neurodevelopment: a follow-up of a randomised placebo-controlled trial in Nepal. Br J Nutr. 2023;129(1):41-48. doi: 10.1017/S0007114522000071.
4. Rozmarič T, Mitulović G, Konstantopoulou V, Goeschl B, Huemer M, Plecko B, et al. Elevated homocysteine after elevated propionylcarnitine or low methionine in newborn screening is highly predictive for low vitamin B12 and holotranscobalamin levels in newborns. Diagnostics (Basel). 2020;10(9):626. doi: 10.3390/diagnostics10090626.
5. Reischl-Hajiabadi AT, Garbade SF, Feyh P, Weiss KH, Mütze U, Kölker S, et al. Maternal vitamin B12 deficiency detected by newborn screening-evaluation of causes and characteristics. Nutrients. 2022;14(18):3767. doi: 10.3390/nu14183767.
6. Yetim A, Aygün E, Yetim Ç, Ucar A, Karakaş Z, Gökçay G, et al. Measurement of serum vitamin B12-related metabolites in newborns: implications for new cutoff values to detect B12 deficiency. J Matern Fetal Neonatal Med. 2021;34(8):1260-1268. doi: 10.1080/14767058.2019.1633301.
7. Finkelstein JL, Fothergill A, Venkatramanan S, Layden AJ, Williams JL, Crider KS, et al. Vitamin B12 supplementation during pregnancy for maternal and child health outcomes. Cochrane Database Syst Rev. 2024;1(1):CD013823. doi: 10.1002/14651858.CD013823.pub2.

МІКРОБІОМ-ОРІЄНТОВАНА ТЕРАПІЯ: МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ ВПЛУВУ НУТРІЄНТІВ НА ПСИХІЧНЕ ЗДОРОВ'Я

Хандошко Б. О.

Науковий керівник: к.пед.н., доцентка Постернак Н. О.
Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології
Завідувач кафедри: к.біол.н., доцентка Яніцька Л. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: зростання поширеності афективних та нейродегенеративних розладів, особливо серед дітей та підлітків, вимагає перегляду традиційних підходів до терапії. Сучасна молекулярна медицина розглядає психічні розлади як системні метаболічні порушення, де ключову роль відіграють хронічне нейрозапалення, оксидативний стрес та дисрегуляція ГГН-осі [1]. Нутрієнти постають сигнальними молекулами, здатними модулювати експресію генів через епігенетичні механізми та впливати на запальний статус через вісь «кишківник-мозок» [2, 3].

Мета роботи: полягає у вивченні молекулярних механізмів впливу нутрієнтів на нейропластичність, нейрозапалення та стрес-реактивність через модуляцію осі «мікробіота-кишківник-мозок» та визначення потенціалу мікробіом-орієнтованої нутриціології в корекції афективних порушень [1-3].

Матеріали та методи дослідження: аналіз сучасних літературних даних з баз даних PubMed за 2023–2026 роки.

Результати: аналіз сучасних літературних даних показує, що нутрієнти виявляють багаторівневий вплив на молекулярні механізми, що лежать в основі психічних розладів. Ключову роль відіграє вісь «мікробіота-кишківник-мозок», через яку реалізується значна частина ефектів харчування. Молекулярні механізми взаємодії включають: 1) модуляцію складу мікробіоти психобіотиками (Lactobacillus, Bifidobacterium) та пребіотиками, що призводить до підвищення продукції коротколанцюгових жирних кислот (КЛЖК); 2) активацію GPR-рецепторів КЛЖК, що знижує проникність кишкового бар'єру та системне надходження ліпополісахаридів, які індукують нейрозапалення; 3) безпосередній вплив на синтез нейротрансмітерів (серотоніну, GABA) та регуляцію ГГН-осі [1, 2]. Аналіз [2] показує зв'язок психобіотиків зі зниженням IL-6, однак автори наголошують на гетерогенності вибірки, що унеможливлює екстраполяцію на всі типи афективних розладів. Водночас дослідження [3] вказує: у пацієнтів з високим базовим запаленням ефективність нутритивної підтримки вища (на 40%), ніж при низькому рівні, що свідчить про необхідність фенотипування для досягнення клінічного результату. При цьому найбільша ефективність спостерігалась при поєднанні нутритивної підтримки зі стандартною фармакотерапією [2]. Метил-донорні нутрієнти (фолати, вітаміни В) впливають на метилювання генів BDNF та NR3C1, коригуючи епігенетичні порушення у осіб з обтяженим анамнезом [1]. Побічні ефекти нутритивних інтервенцій були мінімальними та транзиторними, що підтверджує високий профіль безпеки такого підходу [3].

Висновки: отже, мікробіом-орієнтована нутриціологія є перспективним інструментом молекулярної медицини, здатним вирішувати проблему зростаючої поширеності психічних розладів через вплив на фундаментальні патогенетичні ланки. Молекулярне розуміння взаємодії нутрієнтів з мікробіотою, імунною системою та епігенетичним апаратом забезпечує основу для персоналізованої нутритивної терапії, підвищення її ефективності та безпеки. Результати сучасних досліджень доводять, що нутритивна підтримка може бути ефективною альтернативою або доповненням до стандартної фармакотерапії, особливо при легких та помірних афективних розладах, а також на етапі профілактики у групах ризику. Подальші дослідження варто зосередити на визначенні оптимальних комбінацій нутрієнтів, розробці стандартизованих протоколів нутритивної підтримки та проведенні довготривалих клінічних випробувань для остаточної оцінки клінічної ефективності та розробки доказових рекомендацій з нутритивної психіатрії.

Ключові слова: мікробіом-кишково-мозкова вісь, нейрозапалення, психобіотики, епігенетика, персоналізована медицина.

Література:

1. Marx W, Lane M, Hockey M, et al. Diet and depression: exploring the biological mechanisms and clinical implications. Mol Psychiatry. 2023;28(4):1457-1470. doi:10.1038/s41380-023-02035-w
2. Bear TLK, Dalziel JE, Coad J, et al. The role of the gut microbiota in dietary interventions for depression and anxiety: A systematic review of randomized controlled trials. Neurosci Biobehav Rev. 2024;158:105567. doi:10.1016/j.neubiorev.2024.105567
3. Sarris J, Ravindran A, Yatham LN, et al. Clinician guidelines for the treatment of psychiatric disorders with nutraceuticals and phytoceuticals: The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) and Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Taskforce. World J Biol Psychiatry. 2025;26(2):87-110. doi:10.1080/15622975.2025.2458972

АГОНІСТИ РЕЦЕПТОРІВ GLP-1 У КОНТЕКСТІ СТОМАТОЛОГІЇ: ВПЛИВ СЕМАГЛУТИДУ НА СТАН РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ

Єрофеєва Д. О.

Науковий керівник: д.мед.н., професор Коленко Ю. Г.
Кафедра терапевтичної стоматології та парадонтології
Завідувач кафедри: д.мед.н., професор Коленко Ю. Г.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1) належать до сучасних інкретин-орієнтованих препаратів, які широко використовуються у лікуванні цукрового діабету 2 типу та ожиріння. Одним із найпоширеніших представників цієї групи є семаглутид – синтетичний аналог GLP-1 із пролонгованою дією, який стимулює секрецію інсуліну, пригнічує вивільнення глюкагону та сповільнює випорожнення шлунка, сприяючи зниженню апетиту та маси тіла [1]. Упродовж останніх років застосування семаглутиду значно зросло, що пов'язано з його ефективністю у лікуванні метаболічних порушень та ожиріння [2]. Унаслідок цього стоматологи дедалі частіше стикаються з пацієнтами, які отримують терапію агоністами GLP-1. Водночас у науковій літературі з'являються повідомлення про можливі оральні побічні ефекти такої терапії, зокрема розвиток ксеростомії та гіпосалівації [3]. Зниження секреції слини порушує захисні механізми ротової порожнини і може сприяти виникненню карієсу, демінералізації емалі та грибкових інфекцій [4].

Мета роботи: узагальнити сучасні дані щодо впливу семаглутиду та інших агоністів рецепторів GLP-1 на стан ротової порожнини та визначити їх можливе клінічне значення для стоматологічної практики.

Матеріали та методи дослідження: проведено аналіз і узагальнення наукових публікацій, присвячених фармакології агоністів рецепторів GLP-1 та їх впливу на оральні тканини. Пошук літератури здійснювався у наукових базах даних PubMed, Scopus та Web of Science із використанням ключових слів: GLP-1 receptor agonists, semaglutide, oral cavity, /erostomia, salivary glands, dental health.

Результати: фармакологічна дія GLP-1-агоністів реалізується через активацію рецепторів GLP-1, які експресуються не лише у β-клітинах підшлункової залози, але й у ряді інших тканин організму, включаючи слинні залози [5]. Це створює передумови для впливу цих препаратів на процеси слиновиділення. Згідно з клінічними спостереженнями, застосування семаглутиду може супроводжуватися сухістю у ротовій порожнині та зниженням слиновиділення [3]. Імовірним механізмом є тривала активація GLP-1-рецепторів, що змінює внутрішньоклітинні сигнальні шляхи, зокрема систему cAMP-Ca^{2+} та β-arrestin-залежну регуляцію рецепторів, що може знижувати секреторну активність слинних залоз [5]. Клінічно це може проявлятися відчуттям сухості, печіння слизової оболонки ротової порожнини, галітозом, підвищеною чутливістю зубів та збільшенням ризику каріозних уражень. Зниження буферних і антимікробних властивостей слини також створює умови для розвитку кандидозу та інших інфекцій слизової оболонки [4]. З огляду на це стоматологу доцільно під час збору анамнезу уточнювати прийом препаратів групи GLP-1, а пацієнтам рекомендувати регулярний контроль стану ротової порожнини, достатній водний режим, використання засобів для стимуляції слиновиділення та профілактику карієсу.

Висновки: семаглутид та інші агоністи рецепторів GLP-1 можуть впливати на функціональний стан ротової порожнини, зокрема сприяти розвитку ксеростомії. Зниження слиновиділення підвищує ризик карієсу, кандидозу та інших патологічних змін слизової оболонки. Урахування цих факторів є важливим для стоматологічної практики, а подальші клінічні дослідження необхідні для уточнення механізмів впливу GLP-1-агоністів на тканини ротової порожнини.

Ключові слова: семаглутид; GLP-1 рецепторні агоністи; ксеростомія; гіпосалівація; слинні залози; стоматологічний статус

Література:

1. Kalra S, Arora S, Kapoor N. Classification of Non-Insulin Glucose Lowering Drugs. J Pak Med Assoc. 2022;72(1):181-182. doi: 10.47391/JPMA.22-003.
2. Sievenpiper JL, Ard J, Blüher M, Chen W, Dixon JB, Fitch A, et al. Nutritional and lifestyle supportive care recommendations for management of obesity with GLP-1 - based therapies: An expert consensus statement using a modified Delphi approach. Obes Pillars. 2025;17:100228. doi: 10.1016/j.obpill.2025.100228.
3. Mawardi HH, Almazrooa SA, Dakhil SA, Aboalola AA, Al-Ghalib TA, Eshky RT, et al. Semaglutide-associated hyposalivation: A report of case series. Medicine (Baltimore). 2023;102(52):e36730. doi: 10.1097/MD.0000000000036730.
4. Bernardo ME, Dallepiane FG, Escobar M, Cruz ACC, Benfatti CAM. Semaglutide and tirzepatide: Oral cavity effects of weight-loss therapies. EXCLI J. 2026;25:167-169. doi: 10.17179/excli2025-9065.
5. Barać M, Roganović J. GLP-1 Receptor Signaling and Oral Dysfunction: A Narrative Review on the Mechanistic Basis of Semaglutide-Related Oral Adverse Effects. Biology (Basel). 2025;14(12):1650. doi: 10.3390/biology14121650.
6. McKenzie C, DeBernardo A, Schwartz P. Implications of GLP-1 Agonists on Office-Based Sedation and General Anesthesia for Dentistry. Anesth Prog. 2025;72(1):52-58. doi: 10.2344/anpr-72-1-ANPR_Agonists.
7. Yeung AWK, Hammerle FP, Behrens S, Matin M, Mickael ME, Litvinova O, et al. Online Information About Side Effects and Safety Concerns of Semaglutide: Mixed Methods Study of YouTube Videos. JMIR Infodemiology. 2025;5:e59767. doi: 10.2196/59767.
8. Grillo R, Samieirad S, Quinta Reis BA, Correia Lima B, Melhem-Elias F, Samieirad S. Semaglutide Awareness in Maxillofacial Surgery. World J Plast Surg. 2025;14(3):108-109. doi: 10.61882/wjps.14.3.108.

ЕФЕКТИВНІСТЬ СЕМАГЛУТИДУ У ПАЦІЄНТКИ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ, ГІПОТИРЕОЗОМ ТА МОРБІДНИМ ОЖИРІННЯМ: КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Загорєєва А. В.

Науковий керівник: : к.біол.н., доцентка Яніцька Л. В., д.мед.н, професорка Гнатюк В. В.
Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології
Завідувачка кафедри: к.біол.н., доцентка Яніцька Л. В.
Кафедра фармакології
Завідувачка кафедри: д.мед.н., професорка Зайченко Г. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: цукровий діабет 2 типу (ЦД 2 типу) є одним із провідних чинників глобальної втрати працездатності та передчасної смертності. Формування коморбідних станів суттєво ускладнює перебіг захворювання, особливо за наявності гіпотиреозу. Дефіцит тиреоїдних гормонів знижує базальний рівень енергетичних витрат, пригнічує експресію генів, пов'язаних із мітохондріальним біогенезом, окисненням жирних кислот та термогенезом, що призводить до зменшення швидкості утилізації глюкози й ліпідів, формується позитивний енергетичний баланс та прогресує ожиріння. Гіпотиреоз створює метаболічне середовище, яке підтримує хронічну гіперглікемію та ускладнює досягнення терапевтичних цілей. Необхідність одночасної корекції глікемії, артеріального тиску, маси тіла й тиреоїдного статусу призводить до поліпрагмазії, що підвищує ризик фармакологічних взаємодій та знижує прихильність до лікування.

Мета роботи: дослідити вплив агоніста рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1) семаглутида на динаміку лабораторних показників вуглеводного, функцію щитоподібної залози, масу тіла та гемодинамічні показники пацієнтки з ЦД 2 типу, ускладненим ожирінням і гіпотиреозом.

Матеріали та методи дослідження: матеріалами дослідження були результати біохімічних показників вуглеводного обміну – глікований гемоглобін (HbA1c), гормональних досліджень функції щитоподібної залози – тиреотропний гормон (ТТГ), показників вимірювання маси тіла та артеріального тиску (АТ). Були застосовані методи аналізу і узагальнення.

Результати: представлені результати фізикальних та лабораторних обстежень жінки 46 років з тривалим перебігом ЦД 2 типу та гіпотиреозом, морбідним ожирінням (ІМТ 46,24 кг/м^2), яка отримувала стандартну гіпоглікемічну терапію метформіном (5/1000 мг/добу), замісну терапію левотироксином (50 мкг на добу), комплексну антигіпертензивну терапію у складі якої: індапамід 1,5 мг, вальсартан

80 мг, амлодипін 5 мг. З метою покращення контролю глікемії та маси тіла пацієнтці був призначений семаглутиду із поступовим титруванням дози від 0,25 мг/тиждень до 1,0 мг/тиждень.

За рік проведеної терапії всі досліджувані показники знизилися: HbA1c з 8,2 % до 5,8 %, ТТГ з 7,14 до 2,3 мкОд/мл, маса тіла на 27 % з 146 кг до 106 кг; АТ з 150/90 мм рт. ст. до 130/80 мм рт. ст.

Отримані результати відображають відновлення ефективності інсулінової відповіді та покращення чутливості периферичних тканин до інсуліну на тлі прийому семаглутиду – агоніста рецептори ГПП-1. Застосування семіглутиду сприяє зниженню апетиту, уповільнює випорожнення шлунка, зменшує постпрандіальні глікемічні піки і, що дуже важливо при лікуванні ожиріння, змінює харчову мотивацію.

Глюкозозалежна стимуляція секреції інсуліну та пригнічення розпаду глюкагону при прийомі семіглутиду призводить до зниження активність глюконеогенезу в печінці, що сприяє нормалізації глікемії натще. Втрата маси тіла зумовила зменшення інсулінорезистентності через редукцію вісцерального жиру та зниження продукції прозапальних адипокінів, призвело до зниження периферичного судинного опору, що клінічно проявилося стабілізацією артеріального тиску. Поліпшенням тиреоїдного статусу можна пояснити оптимізацією абсорбції левотироксину на тлі нормалізації маси тіла та зменшенням системного запалення, яке впливає на периферичну конверсію тироксину.

Висновок: застосування семаглутиду для пацієнтів з ЦД 2 типу, ожирінням та гіпотиреозом є доцільним, ефективним і патогенетично обумовленим. Фармакологічні властивості агоністів ГПП-1 забезпечують комплексний вплив на ключові ланки не тільки вуглеводного обміну, а і кардіометаболічної патології.

Ключові слова: фармакотерапія, цукровий діабет 2 типу, коморбідна патологія, агоністи ГПП 1, гіпотиреоз, артеріальна гіпертензія, ожиріння.

МОЛЕКУЛЯРНИЙ АНАЛІЗ МІСЕНС-МУТАЦІЙ ЯК ІНСТРУМЕНТ ПЕРСОНАЛІЗОВАНОЇ ДІАГНОСТИКИ МОНОГЕННИХ ФОРМ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

Карпенко А. Є.

Науковий керівник: к.біол.н., асистентка Єжель І. М.
Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології
Завідувач кафедри к.біол.н., доцентка Яніцька Л. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: обмеженість стандартних клінічних алгоритмів без залучення молекулярно-генетичної верифікації зумовлює ризик неправильної діагностики та неефективного лікування порушень вуглеводного обміну. Моногенні форми цукрового діабету часто демонструють фенотипову подібність до класичних типів захворювання, що ускладнює їх своєчасну ідентифікацію. Внаслідок цього застосовується терапія, яка не відповідає молекулярному механізму патології, що негативно впливає на перебіг захворювання і прогноз. Виявлення міссенс-мутацій у ключових генах регуляції інсулінової секреції та дії інсуліну є важливою умовою впровадження персоналізованої медицини та оптимізації лікувальної тактики.

Мета роботи: систематизувати сучасні наукові дані щодо ролі міссенс-мутацій у генах INS, IRS1, ABCC8, INSR, ISL1, PDX1 та PAX6 у розвитку моногенних форм цукрового діабету та визначити їх значення для персоналізованої діагностики.

Матеріали та методи дослідження: проведено аналіз сучасних наукових джерел, у яких застосовано методи повногеномного та екзомного секвенування (WGS, WES), біоінформатичне прогнозування функціональних наслідків амінокислотних замін (PolyPhen-2, SIFT, FoldX), аналіз білок-білкових взаємодій та дослідження спадкових гаплотипів для встановлення патогенетичної ролі міссенс-мутацій.

Результати: встановлено, що міссенс-мутації у генах, які регулюють функцію β-клітин і сигналінг інсуліну, можуть призводити до розвитку різних форм моногенного діабету. Зокрема, мутація

p.Cys109Arg у гені INS порушує правильний фолдинг проінсуліну, викликаючи стрес ендоплазматичного ретикулуму та апоптоз β-клітин [1]. Варіант p.Arg1158Trp у гені INSR знижує функціональну активність інсулінового рецептора та спричиняє інсулінорезистентність [4]. Мутація p.P81S у PAX6 провокує маніфестацію діабету без очних аномалій, зумовлену збоєм екзоцитозу інсуліну та втратою функціональної ідентичності β-клітин [7]. Мутація у генах ISL1 впливають на транскрипційну активність, зумовлюючи дефект глюкозо-стимульованої секреції [5]. Водночас мутації в гені ABCC8 змінюють активність АТФ-залежних калієвих каналів, що відкриває можливість застосування таргетної терапії препаратами сульфонілсечовини [3]. Мутації в генах IRS1 та PDX1 порушують внутрішньоклітинний сигналінг інсуліну, що також сприяє розвитку гіперглікемії [2, 6].

Висновок: молекулярний аналіз міссенс-мутацій є важливим інструментом диференціальної діагностики моногенних форм цукрового діабету. Встановлення конкретного генетичного дефекту дозволяє визначити патогенетичний механізм захворювання, оптимізувати лікування та обрати найбільш ефективну фармакотерапію. Генетична верифікація сприяє переходу від емпіричного до персоналізованого підходу в лікуванні, покращує прогноз і дозволяє проводити ранню діагностику у членів родини.

Ключові слова: моногенний діабет; місенс-мутація; прецизійна медицина; ген INS; інсулінорезистентність.

Література:

1. Hisbiyah Y, Faizi M, et al. A Case of Heterozygous INS Gene Missense Variant in Neonatal Diabetes with Beta-Cell Autoantibodies. Horm Res Paediatr. 2025:1-5. doi: 10.1159/000548319.
2. Li J, Sun S, Wang X, Li Y, Zhu H, Zhang H, et al. A Missense Mutation in IRS1 is Associated with the Development of Early-Onset Type 2 Diabetes. Int J Endocrinol. 2020;2020:9569126. doi: 10.1155/2020/9569126.
3. Wang Y, Kang C, Tong Q, Wang H, Zhang R, Qiao Q, et al. A case report of maturity-onset diabetes of the young (MODY12) in a Chinese Han patient with a novel ABCC8 gene mutation. Medicine (Baltimore). 2022;101(49):e32139. doi: 10.1097/MD.0000000000032139.
4. You W, Yang J, Wang L, Liu Y, Wang W, Zhu L, et al. Case Report: A Chinese Family of Type A Insulin Resistance Syndrome With Diabetes Mellitus, With a Novel Heterozygous Missense Mutation of the Insulin Receptor Gene. Front Endocrinol (Lausanne). 2022;13:895424. doi: 10.3389/fendo.2022.895424.
5. Zhang J, Zhang R, Liu C, Ge X, Wang Y, Jiang F, et al. Missense mutation of ISL1 (E283D) is associated with the development of type 2 diabetes. Diabetologia. 2024;67(8):1698-1713. doi: 10.1007/s00125-024-06186-5.
6. Abreu GM Miss, Tarantino RM, da Fonseca ACP, de Souza RB, Soares CAPD, Cabello PH, et al. PDX1-MODY: A rare missense mutation as a cause of monogenic diabetes. Eur J Med Genet. 2021;64(5):104194. doi: 10.1016/j.ejmg.2021.104194.
7. Boehm BO, Kratzer W, Bansal V. Whole-genome sequencing of multiple related individuals with type 2 diabetes reveals an atypical likely pathogenic mutation in the PAX6 gene. Eur J Hum Genet. 2023;31(1):89-96. doi: 10.1038/s41431-022-01182-y.

МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ ІЗ ЗАЛУЧЕННЯМ PI3K/Akt/GLUT4-ЗАЛЕЖНОГО ШЛЯХУ

Красько М. В.

Науковий керівник: д.біол.н., професорка Кучмеровська Т. М.
Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології
Завідувачка кафедри: к.біол.н., доцентка Яніцька Л. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: інсулінорезистентність – це патологічний стан, за якого відповідь клітин-мішеней на дію інсуліну є зниженою або взагалі відсутня, незважаючи на його нормальну або підвищену концентрацію [1]. За даними систематичного огляду, поширеність цього стану серед дорослого населення становить 26,53 % [2]. Головними причинами набутої інсулінорезистентності є вісцеральне ожиріння, незбалансована дієта, гіподинамія, ліпотоксичність тощо. Зниження чутливості клітин до інсуліну є однією з ключових ланок у патогенезі цукрового діабету 2 типу, метаболічного синдрому, мікро- та

макроангіопатій та синдрому полікістозних яєчників [1]. Одним із провідних механізмів розвитку інсулінорезистентності є порушення функціонування внутрішньоклітинного сигнального шляху інсуліну, а саме PI3K/Akt/GLUT4-залежного шляху.

Мета роботи: проаналізувати сигнальний шлях інсуліну та з'ясувати молекулярні механізми, що лежать в основі розвитку інсулінорезистентності на рівні каскаду PI3K/Akt/GLUT4.

Матеріали та методи дослідження: аналіз результатів наукових досліджень.

Результати: за фізіологічних умов зв'язування інсуліну з α-субодиницями інсулінового рецептора (IR) призводить до його конформаційних змін та активації β-субодиниць.

Активовані β-субодиниці зазнають фосфорилювання та фосфорилюють залишки тирозину субстрату інсулінового рецептора-1 (IRS-1). IRS-1 взаємодіє з фосфоінозитид-3-кіназою (PI3K) і спрямовує її до мембрани, де відбувається її активація. В свою чергу PI3K фосфорилює фосфатидилінозитол-4,5-бі-фосфат (PIP2) до фосфатидилінозитол-3,4,5- трифосфату (PIP3). При взаємодії PIP3 з 3-фосфоінозитид-залежною кіназою-1 (PDK1) відбувається фосфорилювання серин/треонін кінази-1 (Akt) [3]. Akt здатна активувати різні мішені, включаючи Rab-ГТФази, які спрямовують везикули з транспортером GLUT4 до поверхні плазматичної мембрани, через яку за участі GLUT4 відбувається транспорт глюкози у клітину [3,4].

Однією з причин розвитку інсулінорезистентності є фосфорилювання IRS-1 на залишках серину замість тирозину [5,6]. Фосфорилювання залишків серину пов'язане з активацією комплексу кінази інгібітора κB (IKK). Активація IKK відбувається за участі вільних жирних кислот, інтерлейкінів, інгібіторів серин/треонін фосфатаз та фактору некрозу пухлин-α [6]. При фосфорилюванні IRS-1 на залишках серину він не набуває необхідної конформації і, як наслідок, не здатен активувати каскад реакцій PI3K, що призводить до блокування транспорту GLUT4 до плазматичної мембрани клітини [5,6].

Висновки: після аналізу наукових статей і результатів досліджень встановлено, що PI3K/Akt/GLUT4-залежний шлях є ключовим механізмом у забезпеченні інсулін- опосередкованого транспорту глюкози у клітину. Фосфорилювання IRS-1 на залишках серину є однією з основних причин порушення роботи каскаду та виникнення інсулінорезистентності. Дослідження молекулярного механізму дії сигнального шляху інсуліну надає можливість не тільки встановити причини розвитку метаболічних порушень, але й спрямувати розробку нових терапевтичних заходів.

Ключові слова: інсулінорезистентність, IRS-1, PI3K, Akt, GLUT4.

Література:

1. Freeman A, Acevedo L, Pennings N. Insulin Resistance. National library of medicine [Internet]. 2023 Aug [cited 2026 Feb 27]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507839/
2. Ballena-Caicedo J, Zuzunaga-Montoya FE, Loayza-Castro JA, Bustamante-Rodríguez JC, Vásquez Romero LEM, Tapia-Limonchi R, et al. Global prevalence of insulin resistance in the adult population: a systematic review and meta-analysis. Front Endocrinol (Lausanne). 2025;16:1646258. doi: 10.3389/fendo.2025.1646258.
3. Świderska E, Strycharz J, Wróblewski A, Szemraj J, Drzewoski J, Śliwińska A. Role of PI3K/AKT Pathway in Insulin-Mediated Glucose Uptake. London: IntechOpen; 2018. doi: 10.5772/intechopen.80402.
4. Kaddai V, Le Marchand-Brustel Y, Cormont M. Rab proteins in endocytosis and Glut4 trafficking. Acta Physiol (Oxf). 2008;192(1):75-88. doi: 10.1111/j.1748-1716.2007.01787.x.
5. Aguirre V, Werner ED, Giraud J, Lee YH, Shoelson SE, White FM. Phosphorylation of Ser307 in Insulin Receptor Substrate-1 Blocks Interactions with the Insulin Receptor and Inhibits Insulin Action. J Biol Chem. 2002;277(2):1531-1537. doi: 10.1074/jbc.M101521200.
6. Gao Z, Hwang D, Bataille F, Lefevre M, York D, Quon JM, et al. Serine Phosphorylation of Insulin Receptor Substrate 1 by Inhibitor κB Kinase Complex. J Biol Chem. 2002;277(50):48115-48121. doi: 10.1074/jbc.M209459200.

АДИПОНЕКТИН ЯК ТЕРАПЕВТИЧНА МІШЕНЬ ПРИ ІНСУЛІНОРЕЗИСТНТНОСТІ

Мірошніченко Є. Ю.

Науковий керівник: к.хім.н., доцентка Гончарова С. А.
Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології
Завідувач кафедри: к.біол.н., доцентка Яніцька Л. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: поширеність інсулінорезистентності (ІР) стрімко зростає, набуваючи міжнародного масштабу і визнана ВООЗ. До 2030 року прогнозується близько 470 млн осіб із цією патологією. Механізми ІР включають: метаболічні порушення ,порушення сигнальних шляхів, а також системне хронічне запалення низької інтенсивності [1].

Мета роботи: дослідити механізми розвитку інсулінорезистентності. Роль адипонектину у патогенезі, і використання його як потенційної терапевтичної мішені.

Матеріали та методи дослідження: системний пошук та аналіз наукових публікацій у PubMed, Scopus, The Lancet, Elsevier та інших джерелах.

Результати: адипонектин є важливим регулятором ІР, його рівень в плазмі є надійним предиктором переддіабету. Захист здійснюється через активацію AMPK, знижуючи глюконеогенез у печінці і підвищуючи чутливість клітин до інсуліну. Він взаємодіє з рецепторами PPARα ,сприяючи окисненню жирних кислот. Демонструє також протизапальну дію шляхом пригнічення TNF-α [2].

Терапевтична модуляція функціональної осі PPAR-γ–адипонектин сьогодні як перспективний напрям корекції ІР. Активація рецепторів PPAR-γ на ядерному рівні індукує секрецію адипонектину, підвищуючи чутливість периферичних тканин до його впливу. У той же час застосування прямих агоністів рецепторів AdipoR1 та AdipoR2 забезпечує запуск AMPK-опосередкованого метаболічного сигналінгу. Це призводить до зниження патологічного накопичення ліпідів та відновлення інсулінового шляху PI3K–Akt. Комплексне використання цих підходів дозволить ефективно протидіяти ІР. Такий вплив охоплює різні рівні регуляції – від регуляції експресії генів у ядрі до взаємодії з рецепторними комплексами на мембранах клітин.

Інноваційні методи включають генну терапію (вірусні вектори, CRISPR-Cas9) для стабільної експресії адипонектину або підвищення активності регуляторних генів, проте їх застосування обмежене ризиками імуногенності та незапланованих мутацій. У майбутньому можливе застосування комп'ютерних технологій для оптимізації генної терапії [1].

Висновки: корекція рівня адипонектину є перспективним напрямом терапії ІР. Генна інженерія демонструє позитивні результати, але потребує додаткових досліджень для безпечного використання.

Ключові слова: адипонектин, інсулінорезистентність, AdipoR1, AdipoR2, інсулін, хронічне запалення.

Література:

1. Abdalla MMI. Therapeutic potential of adiponectin in prediabetes: strategies, challenges, and future directions. Ther Adv Endocrinol Metab. 2024;15:20420188231222371. doi: 10.1177/20420188231222371.
2. Ziemke F, Mantzoros CS. Adiponectin in insulin resistance: lessons from translational research. Am J Clin Nutr. 2010;91(1):258S-261S. doi: 10.3945/ajcn.2009.28449C.
3. Belalcazar LM, Lang W, Haffner SM, Schwenke DC, Kriska A, Balasubramanyam A, et al. Improving Adiponectin Levels in Individuals With Diabetes and Obesity: Insights From Look AHEAD. Diabetes Care. 2015;38(8):1544-1550. doi: 10.2337/dc14-2775.
4. Lee SH, Park SY, Choi CS. Insulin Resistance: From Mechanisms to Therapeutic Strategies. Diabetes Metab J. 2022;46(1):15-37. doi: 10.4093/dmj.2021.0280.

БУТИРАТ ЯК МЕТАБОЛІЧНИЙ МОДИФІКАТОР. ВПЛИВ МІКРОБІОТИ НА ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЬ

Мусієнко М. С.

Науковий керівник: к.хім.н., доцентка Горкуненко О. О.
Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології
Завідувач кафедри: к.біол.н., доцентка Яніцька Л. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: інсулінорезистентність відіграє визначну роль у патогенезі ЦД2. В її основі хронічне низькорівневе метаболічне запалення. Сучасні дослідження вказують на важливу роль кишкової мікробіоти у регуляції гомеостазу рівня глюкози через продукцію коротколанцюгових жирних кислот [1, 2]. Серед них визначну роль в зниженні метаболічних порушень асоційованих з ЦД2 відіграє бутират [1].

Мета роботи: проаналізувати сучасні клінічні та експериментальні дані щодо ролі бутирату, як модифікатора метаболічних змін, пов'язаних із інсулінорезистентністю.

Матеріали та методи дослідження: огляд сучасної наукової літератури бази Pubmed за останні 5 років.

Результати: бутират утворюється внаслідок анаеробної ферментації харчових волокон представниками родів *Faecalibacterium*, *Roseburia* та *Eubacterium* [1]. Він є основним джерелом енергії для колоноцитів та підтримує експресію протеїнів замикаючих контактів, зменшуючи кишкову проникність [2]. Це обмежує транслокацію ліпополісахариду, знижує активацію TLR4 і NF-κB та супроводжується зменшенням продукції TNF-α та IL-6 [1]. Результатом є зменшення хронічного метаболічного запалення та підвищення чутливості клітин до інсуліну.

Бутират активує рецептори FFAR2 та FFAR3, чим стимулює секрецію пептидів GLP1 та PYY, покращує глікемічний контроль, модулює експресію генів запалення та метаболізм глюкози шляхом інгібування HDAC[1].

Доклінічні дослідження свідчать про підвищення інсулінової чутливості та зниження рівня прозапальних цитокінів після введення натрію бутирату[3]. Клінічні дослідження демонструють зменшення кількості бутират-продукуючих бактерій мікробіоти у пацієнтів із ЦД2, що корелює зі зниженням рівня коротколанцюгових жирних кислот та показниками інсулінорезистентності [2].

Висновки: бутират є важливим метаболічним модифікатором, що впливає на стан інсулінорезистентності шляхом бар'єрних, сигнальних та епігенетичних механізмів, що сприяє зниженню прозапальних процесів, стимуляції інкретинової відповіді, підвищує інсулінову чутливість та покращує глікемічний профіль. Потрібні клінічні дослідження для визначення стратегій модуляції продукції бутирату та підтвердження ефективності його застосування у пацієнтів із інсулінорезистентністю та ЦД2.

Ключові слова: коротколанцюгові жирні кислоти; інсулінорезистентність; кишкова мікробіота; метаболічне запалення; глікемічний контроль; епігенетична регуляція.

Література:

1. Portincasa P, Bonfrate L, Vacca M, De Angelis M, Farella I, Lanza E, Khalil M, Wang DQ, Sperandio M, Di Ciaula A. Gut Microbiota and Short Chain Fatty Acids: Implications in Glucose Homeostasis. Int J Mol Sci. 2022 Jan 20;23(3):1105. doi: 10.3390/ijms23031105
2. Pham NHT, Wong CPY, Pham TTV, Pham MH, Liu J, Jones PJH. Short-chain fatty acids and insulin sensitivity: a systematic review and meta-analysis. Nutrition Reviews. 2024;82(2):193–208. doi:10.1093/nutrit/nuac083
3. Oyabambi AO, Olaniyi KS. Sodium butyrate aggravates glucose dysregulation and dyslipidemia in high fat-fed Wistar rats. Metabol Open. 2022;17:100226. doi:10.1016/j.metop.2022.100226.

МАКРОАНГІОПАТІЇ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ: ПОРУШЕННЯ СИГНАЛЬНОГО ШЛЯХУ NO ТА СТРАТЕГІЇ ХІРУРГІЧНОГО ВТРУЧАННЯ В УМОВАХ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ

Орлова А. І.

Науковий керівник: к.біол.н., асистентка Єжель І. М.
Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології
Завідувачка кафедри: к.біол.н., доцентка Яніцька Л. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: цукровий діабет (ЦД) залишається критичним фактором прогресування макроангіопатій, що зумовлено хронічною гіперглікемією та оксидативним стресом. Ключовим патофізіологічним механізмом, що визначає успіх хірургічного лікування (реваскуляризації) є біодоступність оксиду азоту (NO) – сигнальної молекули ендотелію, яка при ЦД порушує свою роботу.

Мета роботи: провести аналіз літературних джерел, присвячених дослідженню впливу оксидативного стресу та вибору стратегії хірургічного лікування у пацієнтів із ЦД.

Задачі. 1. Дослідити патогенез оксидативного стресу та дисфункцію NO-сигналінгу. 2. Дослідити особливості атерогенезу унаслідок ендотеліального пошкодження. 3. Провести аналіз стратегій хірургічного втручання у пацієнтів із ЦД.

Матеріали та методи дослідження: описовий, порівняльний, інтегративний.

Результати: патогенез оксидативного стресу та дисфункція NO-сигналінгу: Основним патогенетичним механізмом ураження судинної стінки є порушення окисно-відновного гомеостазу [1]. Джерелами АФК можуть бути NADF-оксидаза (NOX), ксантиноксидаза, роз'єднання (uncouling) ензиму, що індукує NO – ендотеліальний NO-синтази (eNOS) [2].

Основні джерела АФК: 1. В умовах мітохондріальної дисфункції виникає надмірне скидання електронів із системи цитохромів на кисень (O2) – як при гіпоксії та реперфузії з утворенням супероксиду аніону ($O2^{-}$). 2. Механізм роз'єднання (uncouling) eNOS відбувається через дефіцит субстрату (L-arginin), або кофактора (BH4- тетрагідробіоптерину), що призводить до того, що eNOS починає продукувати АФК, замість NO [1]. 3. Ключову роль можуть відігравати вільні метали (Fe^{2+}, Cu^{2+}) у генерації високо токсичного гідроксильного радикалу, що можна підтвердити реакцією Фентона: Fe2+ + H2O2 = Fe3+ + OH. + OH- [5].

Атерогенез, унаслідок ендотеліального пошкодження: під час зниження біодоступності NO судини із турбулентним потоком крові та низькою напругою зсуву стають головною мішенню для оксидативного стресу [2]. Основні етапи атерогенезу: 1. За допомогою надмірної кількості АФК відбувається окислення ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ).

2. Далі відбувається експресія адгезивних молекул (VCAM-1, ICAM-1) на поверхні ендотелію [1]. 3. Міграція моноцитів до субендотеліального шару та утворення пінистих клітин [1]. 4. Формування фіброзної шапки та ліпідного ядра бляшки [1].

Стратегії хірургічного втручання. У передопераційній підготовці пацієнтів із ЦД боротьба з оксидативним стресом відіграє ключову роль, оскільки лікування лише механічною реваскуляризацією є неефективним. Оптимальна лікувальна тактика включає етапи:

1) Метаболічна підготовка – контроль гіперглікемії (рівень глікованого гемоглобіну – HbA1c) є початком для відновлення функцій ендотелію [7].
2) Обов'язкова корекція NO-сигналінгу, адже від цього буде залежати вибір між операціями (стентування / шунтування) [6].
3) Реваскуляризація в умовах виснаженого ендотелію вимагає пролонгованої антиоксидантної терапії для попередження ре стенозу [1, 4].
4) Оцінка судинної стінки за допомогою потоку-опосередкованої дилатації (Flow- Mediated Dilatation, FMD) [3].

Висновки: 1. Проведений аналіз літературних джерел продемонстрував важливість розуміння молекулярних механізмів NO-сигналінгу, що дозволило змінити орієнтир із виключно хірургічного методу лікування на мультидисциплінарний підхід, спрямований на протидію оксидативному стресу та збереження функцій ендотелію у пацієнтів із ЦД.

2. Мультидисциплінарний підхід може стати основою розробки оптимальної хірургічної лікувальної тактики у пацієнтів із ЦД, що забезпечить довготривалий клінічний ефект.

Ключові слова: цукровий діабет, оксидативний стрес, стратегії хірургічного втручання.

Література:

1. Batty M, Bennett MR, Yu E. The Role of Oxidative Stress in Atherosclerosis. Cells. 2022;11(23):3843. doi: 10.3390/cells11233843.
2. Karakasis P, Theofilis P, Patoulias D, Vlachakis PK, Antoniadis AP, Fragakis N. Diabetes-Driven Atherosclerosis: Updated Mechanistic Insights and Novel Therapeutic Strategies. Int J Mol Sci. 2025;26(5):2196. doi: 10.3390/ijms26052196.
3. Raitakari OI, Cekermajer DS. Flow-mediated dilatation. Br J Clin Pharmacol. 2000;50(5):397-404. doi: 10.1046/j.1365-2125.2000.00277.x.
4. Yang Y, Gao P, Wang J, Tu Q, Bai L, Xiong K, et al. Endothelium-Mimicking Multifunctional Coating Modified Cardiovascular Stents via a Stepwise Metal-Catechol-(Amine) Surface Engineering Strategy. Research (Wash D C). 2020;2020:9203906. doi: 10.34133/2020/9203906.
5. Kremer ML. Changes in the Mechanism of the Fenton Reaction. Reactions. 2025;6(1):6. doi: 10.3390/reactions6010006.
6. Misfeld M, Sandner S, Caliskan E, Boning A, Aramendi J, Salzberg SP, et al. Outcomes after surgical revascularization in diabetic patients. Interdiscip Cardiovasc Thorac Surg. 2024;38(2):ivae014. doi: 10.1093/icvts/ivae014.
7. Li K, Yang L, Zhao D. The relationship between HbA1c control pattern and atherosclerosis progression of diabetes: a prospective study of Chinese population. Diabetol Metab Syndr. 2024;16:127. doi: 10.1186/s13098-024-01370-4.

ФАКТОР ЗАПАЛЕННЯ NF-КВ ТА ЙОГО РОЛЬ У ПАТОГЕНЕЗІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

Перун О. Ю.

Науковий керівник: к.біол.н., доцентка Яніцька Л. В.
Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології
Завідувач кафедри: к.біол.н., доцентка Яніцька Л. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: цукровий діабет (ЦД) є одним із найпоширеніших захворювань XXI століття та супроводжується ураженням органів-мішеней, зокрема печінки й підшлункової залози. Важливою ланкою патогенезу є хронічне запалення, яке може посилюватися під впливом мікробних патернів (PAMP) і сигналів ушкодження (DAMP) через Toll-подібні рецептори (TLR) з подальшою активацією NF-κB-залежної транскрипції прозапальних медіаторів [2, 1]. У печінці TLR4/MyD88/NF-κB-сигналінг пов'язують із прогресуванням метаболічних і запальних змін при ЦД та ускладненнях з боку гепатобіліарної системи [1]. У β-клітинах підшлункової залози запальні каскади (зокрема TLR4→NF-κB) інтегрують метаболічний стрес (глюко-/ліпотоксичність, ER- стрес) та сприяють дисфункції й апоптозу β-клітин [3]. Водночас NF-κB є універсальним регулятором запалення, що асоціюється також з автоімунними станами та онкогенезом, що підкреслює його роль як «вузлової» ланки патологічної сигналізації [6].

Мета роботи: дослідити молекулярні ланки патогенезу запального процесу при ЦД з акцентом на роль NF-κB у запаленні печінки та підшлункової залози.

Матеріали та методи дослідження: аналітичний огляд та систематизація літературних даних щодо шляхів активації NF-κB (канонічного/неканонічного) у тканинах печінки та панкреаса, включно з TLR-залежними механізмами й наслідками для клітинного виживання, цитокінової відповіді та метаболічної регуляції [1–3,6].

Результати: узагальнено, що активація NF-κB підсилює експресію цитокінів/хемокінів і підтримує рекрутування імунних клітин, формуючи хронічне запалення та ремоделювання тканин у печінці й підшлунковій залозі [1-3]. Показано, що неконічна вісь NIK→NF-κB2 у β-клітинах може бути пов'язана з β-клітинною недостатністю та розвитком гіперглікемії (експериментальні моделі), що підкреслює значення NF-κB-сигналінгу для прогресування ЦД [4].

Висновки: NF-κB є одним із ключових регуляторів запалення печінки та підшлункової залози при ЦД; його активація пов'язана з хронізацією запальної відповіді та метаболічною дисрегуляцією [1-4].

Універсальність NF-κB також пояснює його участь у механізмах автоімунних порушень і онкогенного процесу, що робить цей шлях перспективною мішенню для модулювання патологічного запалення за умов ЦД [6,5].

Ключові слова: NF-κB, цукровий діабет, печінка, підшлункова залоза, TLR4, запалення, цитокіни.

Література:

1. Tian J, Zhao Y, Wang L, Li L. Role of TLR4/MyD88/NF-κB signaling in heart and liver-related complications in a rat model of type 2 diabetes mellitus. J Int Med Res. 2021;49(3):300060521997590. doi: 10.1177/0300060521997590.
2. Khanmohammadi S, Kuchay MS. Toll-like receptors and metabolic (dysfunction)-associated fatty liver disease. Pharmacol Res. 2022;185:106507. doi: 10.1016/j.phrs.2022.106507.
3. Chen J, Fei S, Chan LWC, Gan X, Shao B, Jiang H, et al. Inflammatory signaling pathways in pancreatic β-cell: New insights into type 2 diabetes pathogenesis. Pharmacol Res. 2025;216:107776. doi: 10.1016/j.phrs.2025.107776.
4. Li X, Wu Y, Song Y, Ding N, Lu M, Jia L, et al. Activation of NF-κB-Inducing Kinase in Islet β Cells Causes β Cell Failure and Diabetes. Mol Ther. 2020;28(11):2430-2441. doi: 10.1016/j.ymthe.2020.07.016.
5. Zhao L, Hu H, Zhang L, Liu Z, Huang Y, Liu Q, et al. Inflammation in diabetes complications: molecular mechanisms and therapeutic interventions. MedComm (2020). 2024;5(4):e516. doi: 10.1002/mco2.516.
6. Mao H, Zhao X, Sun SC. NF-κB in inflammation and cancer. Cell Mol Immunol. 2025;22(8):811-839. doi: 10.1038/s41423-025-01310-w.

ЕНДОПЛАЗМАТИЧНИЙ СТРЕС І АПОПТОЗ В-КЛІТИН ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ 2 ТИПУ

Попова П. П.

Науковий керівник: к.пед.н., доцентка Постернак Н. О.
Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології
Завідувач кафедри: к.біол.н., доцентка Яніцька Л. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: цукровий діабет 2 типу(ЦД2) є одним із провідних захворювань сучасності. Останні дослідження виходять за межі виключно інсулінорезистентності та наголошують на ролі стресу ендоплазматичного ретикулуму(ЕР) і апоптозу β-клітин у формуванні та патогенезі ЦД2, що також сприяє розвитку зниження чутливості до інсуліну.

Мета роботи: охарактеризувати роль стресу ЕР та апоптозу β-клітин як фактор розвитку інсулінорезистентності, їх внесок у розвиток терапії та значення у патогенезі ЦД2.

Матеріали та методи дослідження: систематичний огляд аналіз та узагальнення наукової літератури.

Результати: за результатами досліджень був встановлений зв'язок між стресом ЕР та порушенням згортання білків, який впливає на нормальний перебіг життєдіяльності β-клітин, сприяючи їх загибелі [1, 2]. Вони значною мірою залежні від функції ЕР, що робить їх більш чутливими до стресу. У відповідь на стрес активується система UPR [1], яка сприяє відновленню гомеостазу, забезпечуючи виживання клітин. Якщо стрес діє хронічно та надмірно, це може призвести до переходу від адаптації до апоптозного сигналу, прискорюючи смерть клітини. Зазначається провідна роль Ca^{2+} [3] у секреції інсуліну, кількість якого значною мірою зменшується при стресі ЕР. Ще одним механізмом, що викликається подразником є окислювальний стрес, який спричиняє пошкодження ДНК, білків та ліпідів, накопичуючи неправильно згорнутий білок, призводячи до апоптозу β-клітин [1]. Ген THADA [3] при короткочасному стресі регулює підтримання рівня глюкози в межах цільових значень. При тривалому стресі взаємодіє проапоптотичним комплексом, тим самим посилюючи апоптоз. Вітамін D [4] та флавони [5] є факторами, які пом'якшують дисфункцію клітин. Більше того, вітамін D регулює секрецію інсуліну, впливає окислювальний стрес та стрес ЕР. Харчові флавоноїди відіграють фізіологічну роль в індукції або інгібуванні апоптозу.

Висновок: стрес ЕР в β-клітинах відіграє ключову роль у розвитку дисфункції з подальшим апоптозом клітин, а також зменшенні секреції інсуліну[1,2]. Такі характерні складові як UPR та ген THADA при короткочасному стресі мають позитивний вплив на β-клітини відновлюючи баланс Ca^{2+}, врегу-

льовуючи гомеостаз, глікемічний контроль, відновлюють правильне згортання білків, запобігаючи таким чином загибелі клітин. Але при хронічному впливі стресу ці фактори тільки посилюють процес апоптозу. Усі ці чинники сумарно мають великий вплив на початок формування та патогенез ЦД2. Вітамін D та флавони пом'якшують перебіг стресу ЕР, відновлюючи нормальний синтез інсуліну, регулюють вплив стресу ЕР і окисного стресу, зменшуючи відсоток загиблих β-клітин.

Ключові слова: ЦД2, стрес ЕР, β-клітини, апоптоз.

Література:

1. He Z, Liu Q, Wang Y, Zhao B, Zhang L, Yang X, et al. The role of endoplasmic reticulum stress in type 2 diabetes mellitus: mechanisms and impact on islet function. PeerJ. 2025;13:e19192. doi: 10.7717/peerj.19192.
2. Dludla PV, Mabhida SE, Ziqubu K, Nkambule BB, Mazibuko-Mbeje SE, Hanser S, et al. Pancreatic β-cell dysfunction in type 2 diabetes: Implications of inflammation and oxidative stress. World J Diabetes. 2023;14(3):130-146. doi: 10.4239/wjd.v14.i3.130.
3. Zhang Y, Han S, Liu C, Zheng Y, Li H, Gao F, et al. THADA inhibition in mice protects against type 2 diabetes mellitus by improving pancreatic β-cell function and preserving β-cell mass. Nat Commun. 2023;14(1):1020. doi: 10.1038/s41467-023-36680-0.
4. Liu J, Zhang Y, Shi D, He C, Xia G. Vitamin D Alleviates Type 2 Diabetes Mellitus by Mitigating Oxidative Stress-Induced Pancreatic β-Cell Impairment. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2023;131(12):656-666. doi: 10.1055/a-2191-9969.
5. Mbara KC, Fotsing MCD, Ndinteh DT, Mbeb CN, Nwagwu CS, Khan R, et al. Endoplasmic reticulum stress in pancreatic β-cell dysfunction: The potential therapeutic role of dietary flavonoids. Curr Res Pharmacol Drug Discov. 2024;6:100184. doi: 10.1016/j.crphar.2024.100184.

АУТОФАГІЧНІ ПРОЦЕСИ У СІТКІВЦІ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ДІАБЕТИЧНІЙ РЕТИНОПАТІЇ: ВПЛИВ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ ІНГІБІЦІЇ ПРОТЕЇНКІНАЗНИХ СИГНАЛЬНИХ ШЛЯХІВ

Сидоренко В. Ю., Єльцова А. Д., Михайловська В. В.

Науковий керівник: д.мед.н., професор Зябліцев С. В.
Кафедра патофізіології
Завідувач кафедри: д.мед.н., професор Зябліцев С. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: діабетична ретинопатія (ДР) є одним з найсерйозніших ускладнень цукрового діабету (ЦД), сучасна наука визначає її, як нейроваскулярне захворювання. Важливу роль у патогенезі ДР відіграють механізми аутофагії, а їх ключовим регулятором є Beclin-1. В свою чергу активність якого контролюється сигнальними шляхами RAF/MEK/ERK і PI3K/Akt/mTOR. Мультикіназний інгібітор сорафеніб та інсулін можуть впливати на RAF- та PI3K/Akt/mTOR-залежні каскади, які потенційно спроможні модулювати процеси аутофагії, що доводить важливість та клінічну значущість їх вивчення за умов комбінованого застосування, як одного з перспективних терапевтичних підходів при ДР.

Мета роботи: визначити вміст протеїну Beclin-1 у тканині сітківки та вплив на нього блокатора клітинних протеїнкіназ сорафеніба при експериментальній ДР.

Матеріали та методи дослідження: ЦД було змодельовано на 60 особинах щурів-самців лінії Wistar шляхом індукції стрептозотоцину (50 мг/кг), тварин було рандомізовано на 4 групи (контроль, інсулін, сорафеніб, інсулін + сорафеніб) за якими проводилось спостереження. Вміст Beclin-1 у тканині сітківки визначали за допомогою імуноблотингу, статистичну обробку проводили з використанням ANOVA.

Результати: при експериментальній ДР було встановлено достовірне підвищення майже вдвічі рівня Beclin-1 у тканині сітківки ($p<0,05$), що свідчить про гіперактивацію аутофагічного процесу, як одного з ключових механізмів нейрогліальної та мікросудинної дисфункції. Інсулінотерапія продемонструвала стабілізацію експресії Beclin-1, а комбіноване застосування інсуліну та сорафенібу показало більш виражене її зниження (у 1,5 раза; $p<0,05$), що доводить їх потенційний синергічний вплив на процеси регуляції аутофагії. Отримані результати підтверджують доцільність фармакологічної модуляції аутофагічних механізмів як однієї з найперспективніших стратегій попередження нейродегенеративних і мікроангіопатичних ускладнень при діабетичній ретинопатії.

Висновки: при експериментальній діабетичній ретинопатії встановлено достовірне підвищення рівня Beclin-1 у сітківці протягом 3 місяців (у 1,8–2,0 раза; $p<0,05$), що свідчить про персистуючу активацію аутофагії; інсулінотерапія нормалізувала цей показник, тоді як сорафеніб у монотерапії не впливав на нього. Комбіноване застосування інсуліну із сорафенібом знижувало вміст Beclin-1 нижче рівня інтактних тварин (у 1,5 раза; $p<0,05$), що вказує на потенційний синергічний ефект і обґрунтовує доцільність такої стратегії для фармакологічної модуляції аутофагії при діабетичній ретинопатії.

Ключові слова: діабетична ретинопатія; цукровий діабет; аутофагія; Beclin-1; інсулін; сітківка; нейроваскулярна дисфункція.

ЕПІГЕНЕТИЧНА ПАМ'ЯТЬ МЕТАБОЛІЗМУ: РОЛЬ РЕГУЛЯЦІЇ ГЕНІВ У РОЗВИТКУ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ II ТИПУ ТА ОЖИРІННЯ

Сидорчук М. А.

Науковий керівник: к.мед.н., асистентка Толстікова К. І.
Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології
Завідувач кафедри: к.біол.н., доцентка Яніцька Л. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: Сучасна ендокринологія стикається з проблемою так званої «метаболічної спадковості», яка не пояснюється виключно мутаціями в ДНК. Поширення цукрового діабету II типу та ожиріння значною мірою зумовлене епігенетичною пам'яттю – здатністю клітин зберігати інформацію про перенесені метаболічні стреси та трансформувати дану інформацію у стійкі патологічні стани. Глибоке розуміння цих процесів є фундаментом для превентивної медицини та розробки епігенетичної терапії.

Мета роботи: Проаналізувати та узагальнити молекулярні докази впливу епігенетичних механізмів на формування метаболічного профілю, виявити ключові точки регуляції генів для ефективного дослідження розвитку патологічних станів.

Матеріали та методи дослідження: було проведено аналіз актуальних досліджень баз даних, що дозволив інтегрувати розрізнені молекулярні події у єдину картину метаболічної адаптації.

Результат: Встановлено, що ініціація хвороби часто відбувається через пренатальне метилювання гена, яке надалі програмує так званий «ощадливий» режим обміну речовин, роблячи організм схильним до накопичення жирової тканини ще до народження [1, 2]. Надалі цей процес поглиблюється через втрату клітинної ідентичності в органах-мішенях [1, 2].

Паралельно з цим у підшлунковій залозі спостерігається метилювання локусів INS та PDX1, що фактично «стирає» пам'ять β-клітин про їхню основну функцію – синтез інсуліну [1, 2]. Особливе значення має феномен судинної пам'яті, яка підтримується через стійкі модифікації гістонів H3K4 та H3K9 [3]. Ці мітки фіксують гени запалення у відкритому стані, що пояснює прогресування ангіопатій навіть за умови нормалізації рівня цукру [3].

Доповнює цю картину мережа молекул РНК, яка виступає динамічним регулятором, що швидко блокує інсулінові сигнали в печінці, внаслідок надлишку калорій у раціоні [4].

Висновки: розвиток ожиріння та цукрового діабету II типу є результатом накопичення епігенетичних «помилок», які починаються з внутрішньоутробного програмування і закріплюються через стабільне метилювання ДНК та модифікації гістонів. Оскільки ці зміни мають регуляторний, а не структурний характер, вони є потенційно зворотними, і саме тому це відкриває перспективи для впровадження стратегій превентивної медицини та ранньої терапії, що дозволяє оптимізувати епігенетичний профіль пацієнта, запобігаючи закріпленню патологічних метаболічних міток.

Ключові слова: діабет другого типу, ожиріння, метилювання ДНК, модифікація гістонів, судинна пам’ять.

Література:

1. Ling C, Rönn T. Epigenetics in Human Obesity and Type 2 Diabetes. Cell Metab. 2019;29(5):1028-1044. doi: 10.1016/j.cmet.2019.03.009.

2. Godfrey KM, Sheppard A, Gluckman PD, Lillycrop KA, Burdge GC, McLean C, et al. Epigenetic gene promoter methylation at birth is associated with child's later adiposity. Diabetes. 2011;60(5):1528-1534. doi: 10.2337/db10-0979.
3. Reddy MA, Natarajan R. Role of epigenetic mechanisms in the vascular complications of diabetes. Subcell Biochem. 2013;61:435-454. doi: 10.1007/978-94-007-4525-4_19.
4. Trajkovski M, Hausser J, Soutschek J, Bhat B, Akin A, Zavolan M, et al. MicroRNAs 103 and 107 regulate insulin sensitivity. Nature. 2011;474(7353):649-653. doi: 10.1038/nature10112.

CRISPR-РЕДАГУВАННЯ β-КЛІТИН ЯК ПЕРСПЕКТИВА ЛІКУВАННЯ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 1 ТИПУ БЕЗ СИСТЕМНОЇ ІМУНОСУПРЕСІЇ

Сосунович М. С.

Науковий керівник: доктор філософії, асистент Білоус В. Л.
Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології
Завідувач кафедри, к.біол.н., доцентка Яніцька Л. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: цукровий діабет 1 типу (ЦД1) зумовлений аутоімунним руйнуванням β-клітин, тому інсулінотерапія контролює глікемію, але не усуває першопричину патології[1]. Клітинна замісна терапія здатна відновлювати фізіологічну секрецію інсуліну, але класично потребує довічної системної імуносупресії з ризиками важких захворювань, а також обмеженим терміном виживання трансплантату в середньому 4,4- 5,9 років [2]. В осередку аутоімунного процесу при ЦД1 важливу роль відіграє підсилення експресії HLA-I, що робить їх більш вразливими для CD8+ Т-клітин[3]. Отже, зменшення HLA-залежного розпізнавання є логічною мішенню для терапії, але як наслідок клітина стає мішенню для натуральних кілерів(NK) за механізмом "*missing- self*" [4]. Технології CRISPR/Cas12b дозволяють точково модифікувати гени і створювати клітини, що будуть обходити автоімунітет [1]. Поєднання клітинної терапії з генетичним маскуванням трансплантату може стати ключем до довготривалої інсулін- незалежності та лікування ЦД1, що робить напрямок CRISPR-інженерії β-клітин актуальним для доклінічних і клінічних досліджень.

Мета дослідження: обґрунтувати перспективність застосування CRISPR-інженерії для лікування ЦД1 типу шляхом створення гіпоімунних β-клітин, здатних виживати та функціонувати без системної імуносупресії.

Матеріали та методи дослідження: огляд експериментальної та клінічної літератури наукометричних баз «PubMed» і «Scopus» та збір актуальної інформації щодо сучасних підходів до терапії ЦД1.

Результати: у патогенезі ЦД1 важливу роль відіграє інтерферон-опосередкована активація JAK-STAT, яка підсилює експресію HLA-I на β-клітинах і робить їх більш вразливими для CD8+ Т-клітин [3]. CRISPR/Cas12b дозволяє "маскувати" клітини шляхом редагування генів імунного розпізнавання B2M, CIITA з подальшим вимкненням HLA-залежного Т-клітинного розпізнавання, і тим самим підвищувати шанси виживання трансплантату [3,5]. Водночас зниження HLA-I може запускати NK- атаку за механізмом "missing-self" [4], тому для вимкнення вродженого імунітету перспективною є експресія захисного сигналу CD47+ [6]. Узагальнені доклінічні дані на експериментальних мишах [7] і приматах [2] свідчать про виживання і функціональність інженерних гіпоімунних клітин у алогенних моделях без імуносупресії, а клінічні спостереження демонструють появу С-пептиду і відповідь на тест толерантності до змішаного прийому їжі, що підтверджує потенціал підходу [6].

Висновки: CRISPR-інженерія гіпоімунних β-клітин є перспективним напрямом лікування ЦД1, оскільки дозволяє відновити ендогенну секрецію інсуліну і зменшити залежність від імуносупресії. Доклінічні дані демонструють можливість стійкої функції трансплантату та інсулін-незалежності без імуносупресивної підтримки. Клінічний proof-of-concept показує ознаки виживання та активності трансплантату протягом періоду спостереження, але потребує подальших досліджень для оцінки тривалості ефекту та безпеки.

Ключові слова: цукровий діабет 1 типу, β-клітини, CRISPR/Cas12b, гіпоімунні клітини, CD8+ Т-клітини, NK-клітини, імуносупресія.

Література:

1. Karaoglu IC, Duymaz D, Rashid MM, Kizilel S. Immune-evasive beta cells in type 1 diabetes: innovations in genetic engineering, biomaterials, and computational modeling. Front Immunol. 2025;16:1618086. doi:10.3389/fimmu.2025.1618086.
2. Hu X, White K, Young C, Olroyd AG, Kievit P, Connolly AJ, et al. Hypoimmune islets achieve insulin independence after allogeneic transplantation in a fully immunocompetent non-human primate. Cell Stem Cell.2024;31(3):334-340.e5. doi:10.1016/j.stem.2024.02.001.
3. Russell MA, Richardson SJ, Morgan NG. The role of the interferon/JAK-STAT axis in driving islet HLA-I hyperexpression in type 1 diabetes. Front Endocrinol (Lausanne). 2023;14:1270325. doi:10.3389/fendo.2023.1270325.
4. Raulet DH. Missing self recognition and self tolerance of natural killer (NK) cells. Semin Immunol. 2006;18(3):145-150. doi:10.1016/j.smim.2006.03.003.
5. Thongsin N, Suwanpitak S, Wattanapanitch M. CRISPR-Cas9-mediated disruption of B2M and CIITA genes eliminates HLA class I and II expression in human induced pluripotent stem cells (MUSIi001-A-2). Stem Cell Res.2023;71:103138. doi:10.1016/j.scr.2023.103138.
6. Carlsson P-O, Hu X, Scholz H, Ingvast S, Lundgren T, Scholz T, et al. Survival of transplanted allogeneic beta cells with no immunosuppression. N Engl J Med. 2025;393(9):887-894. doi:10.1056/NEJMoa2503822.
7. Hu X, Gattis C, Olroyd AG, Friera AM, White K, Young C, et al. Human hypoimmune primary pancreatic islets avoid rejection and autoimmunity and alleviate diabetes in allogeneic humanized mice. Sci Transl Med.2023;15(691):eadg5794. doi:10.1126/scitranslmed.adg5794

ВПЛИВ ГІПЕРГЛІКЕМІЇ НА ЖИРНОКИСЛОТНИЙ СКЛАД КАРДІОМІОЦИТІВ

Татару Т. Ю., Приходько К. О.

Науковий керівник: к.біол.н., доцентка Яніцька Л. В.
Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології
Завідувачка кафедри: к.біол.н., доцентка Яніцька Л. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: гіперглікемія є ключовою патобіохімічною ланкою цукрового діабету, яка безпосередньо впливає на структуру та функцію кардіоміоцитів [1]. Хронічне підвищення рівня глюкози в крові порушує енергетичний метаболізм міокарда, змінюючи субстратні переваги з глюкози на жирні кислоти [2]. Це призводить до накопичення ліпідних інтермедіатів у кардіоміоцитах та розвитку ліпотоксичності [2, 3].

Гіперглікемія активує утворення кінцевих продуктів глікування, що порушують функцію мітохондрій і підсилюють β-окиснення жирних кислот [1, 3]. Надмірне β- окиснення супроводжується генерацією активних форм кисню, які ушкоджують фосфоліпідний бішар мембран кардіоміоцитів [3]. Внаслідок цього змінюється жирнокислотний склад мембран: знижується частка насичених жирних кислот: пальмітинової та стеаринової і зростає вміст поліненасичених жирних кислот, зокрема лінолевої та арахідонової [4, 5].

Накопичення арахідонової кислоти у фосфоліпідах кардіоміоцитів є субстратом для синтезу прозапальних ейкозаноїдів, які підтримують хронічне запалення міокарда [5].

Прогресування запального процесу і ліпотоксичності формує структурне та функціональне ремоделювання серцевого м'яза з розвитком діабетичної кардіоміопатії [1, 3].

Мета роботи: проаналізувати та узагальнити наявні літературні дані щодо впливу гіперглікемії на жирнокислотний склад кардіоміоцитів та його ролі у патогенезі діабетичного ураження міокарда.

Матеріали та методи дослідження: системний аналіз та узагальнення сучасних наукових джерел щодо механізмів впливу гіперглікемії на ліпідний метаболізм кардіоміоцитів, змін жирнокислотного складу мембран та їх ролі у патогенезі діабетичної кардіоміопатії.

Результати: гіперглікемія викликає виражений дисбаланс жирнокислотного складу мембран кардіоміоцитів [4, 5]. За умов хронічного підвищення глюкози знижується вміст насичених жирних кислот: пальмітинової та стеаринової, суттєво зростає концентрація поліненасичених жирних кислот, зокрема лінолевої та арахідонової [4].

Підвищений вміст арахідонової кислоти у фосфоліпідах мембран кардіоміоцитів є безпосереднім субстратом для синтезу прозапальних простагландинів і лейкотрієнів, що підтримує хронічне запалення міокарда [5]. Паралельно активація перекисного окиснення ліпідів поглиблює ушкодження мембранних структур кардіоміоцитів та порушує йонний транспорт [3].

Зміна жирнокислотного складу тісно пов'язана з порушенням мітохондріальної функції, накопичення ацилкарнітинів і церамідів при ліпотоксичності пригнічує окисне фосфорилювання та індукує апоптоз кардіоміоцитів [2, 3]. Ці процеси формують патогенетичну основу діабетичної кардіоміопатії з прогресуючою діастолічною та систолічною дисфункцією [1, 6].

Висновки: гіперглікемія викликає системну перебудову жирнокислотного складу кардіоміоцитів, що проявляється зниженням насичених і накопиченням поліненасичених жирних кислот, зокрема арахідонової [4, 5]. Ці зміни формують прооксидантне та прозапальне мікрооточення в міокарді, яке є патогенетичною основою діабетичної кардіоміопатії [1, 3]. Нормалізація жирнокислотного профілю мембран кардіоміоцитів є перспективним напрямом метаболічної кардіопротекції при цукровому діабеті [2, 6].

Ключові слова: гіперглікемія, кардіоміоцити, ліпотоксичність, оксидативний стрес, діабетична кардіоміопатія.

Література:

1. Nakamura M, Sadoshima J. Mechanisms of cardiac hypertrophy and failure; diabetic cardiomyopathy. Heart Fail Rev. 2022;27(5):1777–1806. doi:10.1007/s10741-021-10200-y
2. Lopaschuk GD, Ussher JR, Folmes CDL, et al. Myocardial fatty acid metabolism in health and disease. Physiol Rev.2010;90(1):207–258. doi:10.1152/physrev.00015.2009
3. Tate M, Grieve DJ, Ritchie RH. Therapeutic potential of targeting oxidative stress in diabetic cardiomyopathy. Cardiovasc Res. 2021;117(8):1786–1807. doi:10.1093/cvr/cvaa236
4. Holman RT, Johnson DM, Gerrard JM, et al. Arachidonic acid deficiency in streptozotocin- induced diabetes. Proc Natl Acad Sci USA. 1983;80(8):2375–2379. doi:10.1073/pnas.80.8.2375
5. Waldman M, Peterson SJ, Arad M, Hochhauser E. Effects of arachidonic acid metabolites on cardiovascular health and disease. Int J Mol Sci. 2021;22(21):12029. doi:10.3390/ijms222112029
6. Chong C-R, Clarke K, Levelt E. Metabolic remodelling in diabetic cardiomyopathy. Cardiovasc Res.2017;113(4):422–430. doi:10.1093/cvr/cvx018

Molecular Endocrinology and Metabolic Medicine Section /
Секція молекулярної ендокринології та метаболічної медицини

РОЛЬ МІТОХОНДРІАЛЬНОЇ ДНК У ПАТОГЕНЕЗІ МЕТАБОЛІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ: МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ ТА КЛІНІЧНІ ПЕРСПЕКТИВИ

Боброва І. І.

Науковий керівник: старша викладачка Михайлова А. Г.
Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології
Завідувач кафедри: к.біол.н., доцентка Яніцька Л. В.
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність теми: порушення функціонування мітохондріальної ДНК (мтДНК) розглядаються як один із ключових молекулярних чинників розвитку цукрового діабету 2 типу, ожиріння та метаболічного синдрому. Попри значний прогрес у вивченні патогенезу цих захворювань, механізми, розладів енергетичного та ліпідного обміну, залишаються предметом активних досліджень. Особливу увагу привертає мтДНК як регулятор клітинного енергетичного гомеостазу. Її підвищена мутабельність зумовлена відсутністю гістонового захисту, обмеженими репаративними механізмами та близькістю до джерел активних форм кисню (ROS), що сприяє розвитку мітохондріальної дисфункції.

Мета роботи: проаналізувати структурно-функціональні особливості мтДНК та визначити їхній внесок у розвиток метаболічних захворювань.

Матеріали та методи дослідження: проведено аналітичний огляд сучасних публікацій із використанням міжнародних наукометричних баз (PubMed, Google Scholar). Застосовано методи контент-аналізу, узагальнення та систематизації даних.

Результати: мтДНК людини представлена кільцевим геномом довжиною 16596 пар нуклеотидів, що кодує 13 протеїнів дихального ланцюга, а також тРНК і рРНК. Її вразливість до ROS зумовлює високу частоту мутацій. Надмірне утворення ROS спричиняє ушкодження ліпідів, білків і нуклеїнових кислот та формує оксидативний стрес [1].

Накопичення мутацій мтДНК призводить до дефектів електрон-транспортного ланцюга, зниження ефективності окисного фосфорилювання та подальшого посилення продукції ROS, утворюючи патологічне коло. Важливим чинником є також зменшення кількості копій мтДНК, що обмежує біогенез мітохондрій і спричиняє енергетичний дефіцит у тканинах із високими метаболічними потребами [2].

Мітохондріальна дисфункція відіграє ключову роль у патогенезі цукрового діабету 2 типу, який характеризується інсулінорезистентністю та прогресуючою недостатністю β-клітин. Порушення β-окиснення жирних кислот у мітохондріях призводить до накопичення ліпотоксичних метаболітів (діацилгліцеролів, церамідів), що інгібують інсулінову сигналізацію, особливо у скелетних м'язах. Перевантаження електрон-транспортного ланцюга супроводжується надмірною генерацією ROS, що ушкоджує β-клітини та прискорює прогресування захворювання [3].

Таким чином, мітохондріальна дисфункція є фундаментальним механізмом розвитку інсулінорезистентності та β-клітинної недостатності. Перспективними напрямами терапії є застосування мітохондріально-спрямованих антиоксидантів, корекція β-окиснення жирних кислот, модулювання копійності мтДНК та персоналізований підхід із урахуванням особливостей мітохондріального геному. Регулярна фізична активність сприяє стимуляції мітохондріального біогенезу та покращенню інсулінової чутливості [4].

Висновок: порушення структури й функції мтДНК тісно пов'язані з розвитком цукрового діабету 2 типу, ожиріння та метаболічного синдрому. Зміни мтДНК зумовлюють розлади β-окиснення, ліпотоксичність та інсулінорезистентність. мтДНК може розглядатися як потенційний біомаркер ранніх метаболічних порушень і мішень для патогенетично обґрунтованої терапії.

Ключові слова: мітохондріальна ДНК; метаболічні захворювання; цукровий діабет 2 типу; β-окиснення жирних кислот; оксидативний стрес.

Література:

1. Wallace DC. Mitochondrial genetic medicine. Nat Genet. 2018;50(12):1642-1649. doi: 10.1038/s41588-018-0264-z.
2. Mitochondrial DNA abnormalities. In: MSD Manual Professional Edition [Internet]. Kenilworth (NJ): Merck & Co., Inc.; 2026. Available from: https://www.msdmanuals.com/uk/professional/special-subjects/general-principles-of-medical-genetics/mitochondrial-dna-abnormalities
3. Petersen KF, Shulman GI. Etiology of insulin resistance. Am J Med. 2006;119(5 Suppl 1):S10-16. doi: 10.1016/j.amjmed.2006.01.009.
4. Lowell BB, Shulman GI. Mitochondrial dysfunction and type 2 diabetes. Science. 2005;307(5708):384-387. doi: 10.1126/science.1104343.

ОСОБЛИВОСТІ МЕТАБОЛІЗМУ У ЖІНОК З СИНДРОМОМ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ (СПКЯ)

Довгодько Є. В.

Науковий керівник: к.біол.н., старший викладач Білявський С. М.
Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології
Завідувач кафедри: к.біол.н., доцентка, Яніцька Л. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) – одне з найпоширеніших ендокринно-метаболічних порушень у жінок репродуктивного віку. Основний патофізіологічний механізм полягає у порушенні гормональної регуляції менструального циклу, що провокує метаболічні розлади, які посилюють ендокринні зміни. Частота СПКЯ становить 5–15%, а крім безпліддя, він підвищує ризик серцево-судинних, дерматологічних та психоемоційних ускладнень, значно погіршуючи якість життя.

Мета роботи: визначити основні метаболічні порушення при СПКЯ, включно з інсулінорезистентністю, дисліпідемією, мітохондріальною дисфункцією, змінами кишкової мікробіоти та хронічним запаленням.

Матеріали та методи дослідження: аналіз та систематизація сучасних наукових джерел з Google Scholar, PubMed та MDPI щодо метаболічних досліджень (LC-MS) і патофізіологічних механізмів, узагальнення взаємозв'язків між метаболічними та гормональними порушеннями у жінок із СПКЯ.

Результати: інсулінорезистентність спостерігається незалежно від ожиріння, зумовлює компенсаторну гіперінсулінемію, пригнічення глобуліну, що зв'язує статеві гормони, та підвищення андрогенів, стимулює стероїдогенез у клітинах через порушення сигнального шляху PI3K/Akt при збереженому MAPK-сигналінгу [1, 2].

Атерогенна дисліпідемія проявляється підвищенням тригліцеридів, ліпопротеїдів низької і дуже низької щільності та зниженням ліпопротеїдів високої щільності, підтримується інсулінорезистентність та порушеним обміном ліпідів. Жирова тканина функціонує як ендокринний орган із підвищеним лептином, зниженим адипонектином та додатково резистином, що сприяє хронічному запаленню [3, 4].

Мітохондріальна дисфункція проявляється зниженням β-окиснення та окисного фосфорилювання, дефіцитом NADH/$FADH_2$, зменшенням синтезу ATP і надлишковими активними формами кисню, що ушкоджує клітинні структури [5].

Дисбіоз мікробіоти зменшує продукування коротколанцюгових жирних кислот, порушує бар'єрну функцію кишечника та ентерогепатичну циркуляцію естрогенів, погіршуючи чутливість до інсуліну [6].

Хронічне низькорівневе запалення проявляється підвищенням С-реактивного білку, TNF-α, IL-6, IL-1β і маркерів оксидативного стресу, що підтримує IP, дисфункцію жирової тканини та стимулює андрогенез у яєчниках, формуючи порочне коло метаболічно-гормональних порушень [7].

Висновок: СПКЯ характеризується комплексними метаболічними порушеннями: інсулінорезистентністю, дисліпідемією, мітохондріальною дисфункцією, дисбіозом кишкової мікробіоти та хронічним запаленням. Взаємодія цих факторів підтримує гіперандрогенію, ановуляцію та кардіометаболічний ризик, підкреслюючи необхідність ранньої діагностики та профілактики ускладнень.

Ключові слова: СПКЯ, інсулінорезистентність, дисліпідемія, мітохондріальна дисфункція, мікробіота, хронічне запалення, метаболоміка, андрогени.

Література:

1. Szkodziak P, Szkodziak F, Trzeciak K, Woźniak S, Mlynarczyk M, Paszkowski T, et al. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome phenotypes and the vicious cycle model in its etiology. Sci Rep. 2025;15:42649. doi:10.1038/s41598-025-26718-2
2. Prosperi S, Chiarelli F. Insulin resistance, metabolic syndrome and polycystic ovaries: an intriguing conundrum. Front Endocrinol (Lausanne). 2025;16:1669716. doi:10.3389/fendo.2025.1669716
3. Jafari K, Tajik N, Moini A, SeyedAlinaghi SA, Abiri A. Metabolic mediators of the overweight's effect on infertility in women with polycystic ovary syndrome. Sci Rep. 2025;15:16258. doi:10.1038/s41598-025-01287-6
4. Orszulak D, Niziński K, Matonóg A, Zięba-Domalik M, Stojko R, Drosdzol-Cop A. Adipokines as biochemical marker of polycystic ovary syndrome in adolescents – review. Front Endocrinol (Lausanne). 2025;16:1475465. doi:10.3389/fendo.2025.1475465
5. Zhao YK, Gao YN, Wang LC, Wang J, Wang GJ, Wu HL, et al. Correlation between abnormal energy metabolism of ovarian granulosa cells and IVF-ET outcomes in patients with polycystic ovary syndrome and obesity. J Ovarian Res. 2023;16:145. doi:10.1186/s13048-023-01204-3
6. Singh V, Mahra K, Jung D, Shin JH. Gut microbes in polycystic ovary syndrome and associated comorbidities; type 2 diabetes, NAFLD, CVD, and the potential of microbial therapeutics. Probiotics Antimicrob Proteins. 2024;16(5):1744–1761. doi:10.1007/s12602-024-10262-y
7. Padder KA, Jahan N, Yousuf MA, Shah IA, Bhat GA, Khurshid R, et al. Deciphering the interplay between oxidative stress and inflammation in polycystic ovary syndrome: outcome of a case-control study. J Ovarian Res. 2025;18:196. doi:10.1186/s13048-025-01734-y

РОЛЬ EZH2 ЯК ЕПІГЕНЕТИЧНОГО РЕГУЛЯТОРА У ПРОЦЕСІ АДИПОГЕНЕЗУ ТА МЕТАБОЛІЗМУ ЛІПІДІВ ПРИ ОЖИРІННІ

Єфименко А. О.

Науковий керівник: к.біол.н., асистентка Єжель І. М.
Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології
Завідувачка кафедри: к.біол.н., доцентка Яніцька Л .В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: ожиріння є глобальною проблемою XXI століття. Доведено, що на розвиток даного метаболічного розладу впливає один із ключових епігенетичних модуляторів – Enhancer of zeste homolog 2 (EZH2) – каталітична субодиниця полікомб-репресивного комплексу 2 (PRC2). Через триметилювання залишку лізину 27 у гістоні H3 (H3K27me3) EZH2 забезпечує репресію генів, що регулюють диференціацію та метаболізм клітин. На сьогодні встановлено роль EZH2 у модуляції процесів адипогенезу та обміну ліпідів. Це визначає EZH2 як перспективну молекулярну мішень для детальнішого вивчення патогенезу ожиріння та розробки терапевтичних підходів у лікуванні.

Мета роботи: провести теоретичний аналіз наукової літератури щодо ролі EZH2 у регуляції розвитку адипоцитів, метаболізму ліпідів та патологічних наслідків.

Матеріали та методи дослідження: використаний проблемно-орієнтований аналіз наукової літератури.

Результати: аналіз наукової літератури [1-6] показав, що у контексті такого метаболічного порушення, як ожиріння, доцільним є розгляд ролі EZH2 як проадипогенного фактору та регулятора метаболізму ліпідів, адже, як було виявлено, впливи EZH2 різняться залежно від гістогенетичної належності клітини та ступеня диференціації адипоцита.

Проадипогенний вплив EZH2 здійснюється декількома шляхами. По-перше, у мишей з нокаутом EZH2 пригнічуються основні маркери диференціації адипоцитів, такі як Peroxisome proliferator activated receptor gamma (PPARγ), адипонектин та білок 4, що зв'язує жирні кислоти. По-друге, у даних тварин спостерігалося зменшення маси білого жиру, збільшення кількості термогенних бежевих та бурих адипоцитів, що робить таких ссавців більш стійкими до інсулінорезистентності та ожиріння, спричиненого дієтою [1, 2]. Консервативність епігенетичних механізмів між мишами та людьми обґрунтовує трансляційну релевантність отриманих результатів [3]. По-третє, EZH2 пригнічує експресію

HOPX, ключового фактора, який сприяє остеогенезу через інгібування диференціації мезенхімальних стромальних клітин (МСК) в адипоцити [2]. По-четверте, індукція диференціації преадипоцитів здійснюється шляхом регуляції експресії EZH2 через вісь circSAMD4A/miR-138-5p/EZH2 [4]. Проте безпосередньо адипогенна диференціація супроводжується зниженням експресії EZH2 [5].

Регуляторна роль EZH2 у процесі обміну ліпідів реалізується через декілька механізмів. При нокауті EZH2 у преадипоцитах виявлено посилене β-окиснення жирних кислот через зміни у гені β-окислення жирних кислот, довголанцюговій ліпоїл-коензим-А-дегідрогеназі та карнітин-пальмітоїлтрансферазі 1b [1, 2]. Інгібування EZH2 призвело до зниження рівня тригліцеридів у ліпопротеїнах дуже низької щільності у плазмі, збільшення поглинання ліпідів шляхом підвищення експресії гена аполіпопротеїну E у зрілих адипоцитах [5].

Роль EZH2 в адипогенезі та метаболізмі ліпідів не обмежується жировою тканиною: ожиріння матері порушує нейрогенез ембріона через зниження рівня H3K27me3, призводячи до передчасної диференціації та астрогліогенезу [6]. Інгібування EZH2 посилює синтез ліпідів та вміст ненасичених жирних кислот у пухлинних клітинах, що знижує чутливість злоякісного утворення до терапії [7].

Висновки: EZH2 є системним епігенетичним регулятором, що визначає баланс між формуванням жирової тканини, інтенсивністю β-окиснення жирних кислот і накопиченням ліпідів, що безпосередньо впливає на розвиток ожиріння та інсулінорезистентності. Таким чином, розуміння цих механізмів відкриває перспективи для таргетної корекції метаболічних порушень та пов'язаних міжсистемних патологій.

Ключові слова: EZH2, ожиріння, адипогенез, ліпідний метаболізм, епігенетика.

Література:

1. Wang H. Role of EZH2 in adipogenesis and obesity: Current state of the art and implications – A review. Medicine (Baltimore). 2022;101(36):e30344. doi: 10.1097/MD.0000000000030344.
2. Jin R, Zhang J, Wang Y, Chen Z, He X, Zhang X, et al. EZH2 in non-cancerous diseases: Expanding horizons. Protein Cell. 2025;19:pwaf032. doi: 10.1093/procel/pwaf032.
3. Baca P, Barajas-Olmos F, Mirzaeicheshmeh E, et al. DNA methylation and gene expression analysis in adipose tissue to identify new loci associated with T2D development in obesity. Nutr Diabetes. 2022;12(1):50. doi: 10.1038/s41387-022-00228-w.
4. Liu Y, Liu H, Li Y, Mao R, Yang H, Zhang Y, et al. Circular RNA SAMD4A controls adipogenesis in obesity through the miR-138-5p/EZH2 axis. Theranostics. 2020;10(10):4705-4719. doi: 10.7150/thno.42417.
5. Yiew NKH, Greenway C, Zarzour A, Ahmadieh S, Goo B, Kim D, et al. Enhancer of zeste homolog 2 (EZH2) regulates adipocyte lipid metabolism independent of adipogenic differentiation: Role of apolipoprotein E. J Biol Chem. 2019;294(21):8577-8591. doi: 10.1074/jbc.RA118.006871.
6. Alawathugoda TT, Sheikh MA, Challagandla AK, Dheen ST, Emerald BS, Ansari SA, et al. Maternal obesity alters histone modifications mediated by the interaction between EZH2 and AMPK, impairing neural differentiation in the developing embryonic brain cortex. J Biol Chem. 2025;301(2):108173. doi: 10.1016/j.jbc.2025.108173.
7. Zhang T, Guo Z, Huo X, Gong Y, Li C, Huang J, et al. Dysregulated lipid metabolism blunts the sensitivity of cancer cells to EZH2 inhibitor. EBioMedicine. 2022;77:103872. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.103872.

РОЛЬ ЛЕПТИНУ У МОЛЕКУЛЯРНІЙ ЕНДОКРИНОЛОГІЇ АКНЕ: ВІД КЛІТИННОГО СИГНАЛІНГУ ДО ТЕРАПЕВТИЧНИХ МІШЕНЕЙ

Ігнатьєв Є. О

Науковий керівник: старша викладачка Михайлова А. Г.
Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології
Завідувач кафедри: к.біол.н., доцентка Яніцька Л. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: акне vulgaris є хронічним запальним дерматозом, патогенез якого включає гіперсеборею, фолікулярний гіперкератоз, колонізацію Cutibacterium acnes та дисрегуляцію вродженого й адаптивного імунітету. Окрім класичних гормональних і мікробіологічних факторів, дедалі більше уваги приділяється ролі адипокінів – біологічно активних пептидів, що поєднують метаболічні та імунозапальні процеси.

Лептин, як прозапальний адипокін, експресується не лише адипоцитами, але й клітинами шкіри, та реалізує свої ефекти через рецептори лептину (Ob-R), активуючи сигнальні шляхи JAK/STAT і NF-κB

Мета роботи: охарактеризувати роль лептину в індукції запальних процесів та регуляції функції себоцитів при акне vulgaris на основі експериментальних і клінічних даних PubMed-досліджень.

Матеріали та методи дослідження: аналіз, систематизація та узагальнення сучасних експериментальних та клінічних досліджень, індексованих у міжнародних наукових базах PubMed. Даю посилання на статті.

Результати: згідно з оглядом, лептин є імуномодулюючим гормоном із вираженими прозапальними властивостями. Він стимулює продукцію цитокінів (зокрема IL-6, TNF-α), посилює активацію сигнальних шляхів і впливає на функціональну активність клітин шкіри. У статтях наголошено, що лептин бере участь у регуляції запальних реакцій, проліферації клітин та процесів тканинного ремоделювання. Себоцити є ключовими клітинами пілосебацейного юніту. Окрім синтезу себуму, вони здатні продукувати медіатори запалення та взаємодіяти з імунними клітинами. Активація прозапальних сигнальних шляхів у клітинах шкіри під дією лептину може сприяти посиленню локального запалення. З огляду на те, що в патогенезі акне провідну роль відіграють запальні цитокіни та активація NF-κB-залежних механізмів, лептин потенційно може посилювати ці процеси в межах пілосебацейного апарату.

Висновки: лептин є функціонально активним протизапальним адипокіном у пілосебаційному полі. Активація лептин-залежних сигнальних шляхів NF-κB та STAT-3 у себоцитах сприяє підвищенню експресії прозапальних цитокінів. Себоцити виступають як мішень і джерело лептину, формуючи локальне запальне мікросередовище. Лептин може відігравати роль патогенетичного містка між метаболічними порушеннями та запальною формою акне vulgaris.

Ключові слова: acne vulgaris, leptin, sebocytes, adipokines, inflammation, NF-κB, STAT-3.

Література:

1. Dopytalska K, Baranowska-Bik A, Roszkiewicz M, Bik W, Walecka I. The role of leptin in selected skin diseases. Lipids Health Dis. 2020;19(1):215. doi: 10.1186/s12944-020-01391-8.
2. Melnik BC. Is sebocyte-derived leptin the missing link between hyperseborrhea, ductal hypoxia, inflammation and comedogenesis in acne vulgaris? Exp Dermatol. 2016;25(3):181-182. doi: 10.1111/exd.12917.
3. Ozuguz P, Kacar SD, Asik G, Ozuguz U, Karatas S. Evaluation of leptin, adiponectin, and ghrelin levels in patients with acne vulgaris. Hum Exp Toxicol. 2017;36(1):3-7. doi: 10.1177/0960327116630355.
4. Kovács D, Lovászi M, Póliska S, Oláh A, Bíró T, Veres I, et al. Sebocytes differentially express and secrete adipokines. Exp Dermatol. 2016;25(3):194-199. doi: 10.1111/exd.12879.
5. Cemil BC, Ayvaz HH, Ozturk G, Ergin C, Akıs HK, Gonul M, et al. Effects of isotretinoin on body mass index, serum adiponectin, leptin, and ghrelin levels in acne vulgaris patients. Postepy Dermatol Alergol. 2016;33(4):294-299. doi: 10.5114/pdia.2016.56928.
6. Törőcsik D, Kovács D, Camera E, Lovászi M, Cseri K, Nagy GG, et al. Leptin promotes a proinflammatory lipid profile and induces inflammatory pathways in human SZ95 sebocytes. Br J Dermatol. 2014;171(6):1326-1335. doi: 10.1111/bjd.13229.
7. Su X, Cheng Y, Chang D. The Important Role of Leptin in Modulating the Risk of Dermatological Diseases. Front Immunol. 2021;11:593564. doi: 10.3389/fimmu.2020.593564

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ ПРИЧИНИ РОЗВИТКУ КАРДІОДИСТРОФІЙ, БІОХІМІЧНІ МАРКЕРИ ЇХ ДІАГНОСТИКИ

Кобрій Н. А.

Науковий керівник: к.хім.н. старший викладач Кравченко О. В.
Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології
Завідувачка кафедри: к.біол.н., доцентка Яніцька Л. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: кардіодистрофії є групою вторинних уражень міокарда, що виникають унаслідок метаболічних, токсичних, ендокринних та гіпоксичних порушень. Вони супроводжуються структурно-функціональною перебудовою кардіоміоцитів. У сучасній кардіології доведено, що провідну роль у

розвитку цих станів відіграють молекулярні механізми енергетичної недостатності, оксидативного стресу та дисрегуляції генів, відповідальних за метаболізм і скоротливу функцію міокарда. Рання діагностика кардіодистрофій ускладнюється відсутністю специфічних клінічних проявів, що зумовлює необхідність пошуку інформативних біохімічних та молекулярних маркерів ушкодження міокарда.

Мета дослідження: визначити основні молекулярно-генетичні механізми розвитку кардіодистрофій та проаналізувати сучасні біохімічні маркери їх ранньої діагностики.

Матеріали та методи дослідження: було проведено аналіз сучасних наукових публікацій, клінічних рекомендацій та оглядових статей із баз даних PubMed, Scopus та Google Scholar, присвячених молекулярним механізмам ураження міокарда та лабораторній діагностиці кардіометаболічних порушень.

Результати: на основі проаналізованих джерел встановлено, що ключовими молекулярно-генетичними причинами та механізмами розвитку кардіодистрофій є:

1. дисбаланс кальцієвого транспорту в кардіоміоцитах;
2. зміни експресії генів скоротливих протеїнів і ензимів енергетичного метаболізму;
3. порушення мітохондріального енергетичного обміну з дефіцитом синтезу АТФ;
4. активація оксидативного стресу та накопичення реактивних форм кисню;
5. активація сигнальних шляхів апоптозу.

Узагальнення проаналізованих публікацій дає нам можливість підсумувати, що для діагностики кардіодистрофій використовують комплекс біохімічних маркерів, які відображають різні ланки патогенезу:

1. маркери оксидативного стресу (малоновий діальдегід, активність антиоксидантних ензимів);
2. перспективні молекулярні індикатори – мікроРНК (miR-1, miR-133, miR-208), які регулюють експресію генів скоротливого апарату міокарда;
3. маркери ушкодження кардіоміоцитів (тропоніни, КФК-МВ);
4. маркери серцевого навантаження та ремоделювання (BNP, NT-proBNP, галектин-3).

Комплексне використання біохімічних та молекулярних маркерів підвищує точність ранньої діагностики кардіодистрофій та дозволяє прогнозувати перебіг патологічного процесу.

Висновки: кардіодистрофії формуються внаслідок порушення енергетичного метаболізму кардіоміоцитів, мітохондріальної дисфункції та молекулярних змін регуляції генів в клітинах міокарда. Біохімічні маркери ушкодження міокарда, ремоделювання та оксидативного стресу є важливими інструментами ранньої діагностики цих станів. Найбільш перспективним напрямом лабораторної діагностики є використання молекулярних біомаркерів, зокрема мікроРНК, що відкриває можливості для персоналізованого підходу до лікування пацієнтів із кардіодистрофіями.

АДИПОКІНИ ЯК МОЛЕКУЛЯРНІ МЕДІАТОРИ МІЖОРГАННОЇ СИГНАЛІЗАЦІЇ У РЕГУЛЯЦІЇ МЕТАБОЛІЧНИХ ПРОЦЕСІВ

Козачук С. І.

Науковий керівник: к.пед.н., доцентка Постернак Н. О.
Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології
Завідувач кафедри: к.біол.н., доцентка Яніцька Л. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: зростання поширеності ожиріння, інсулінорезистентності та метаболічного синдрому визначає підвищений науковий інтерес до дослідження ендокринної функції жирової тканини. Порушення їх секреції відіграє важливу роль у розвитку метаболічних і кардіоваскулярних захворювань.

Мета роботи: проаналізувати роль адипокінів у регуляції метаболічних процесів організму людини та охарактеризувати молекулярні механізми взаємодії жирової тканини з ендокринною системою.

Матеріали та методи дослідження: проведено аналітичний огляд сучасних наукових досліджень щодо біологічних ефектів адипокінів та їх участі у регуляції вуглеводного і ліпідного обміну. Використано методи систематизації, порівняльного аналізу та узагальнення результатів експериментальних і клінічних досліджень.

Результати: адипокіни – гетерогенний клас сигнальних протеїнів, які синтезуються адипоцитами та клітинами стромально-васкулярної фракції жирової тканини і реалізують ендокринні, паракринні та

автокринні ефекти. Через активацію специфічних сигнальних каскадів вони беруть участь у формуванні інсулінової чутливості, підтриманні енергетичного гомеостазу та модулюванні запальних процесів [2].

Встановлено, що лептин виконує центральну роль у регуляції енергетичного балансу [5]. Біологічна дія лептину реалізується через зв'язування з рецептором LepR у гіпоталамусі з подальшою активацією сигнального каскаду JAK2/STAT3, що призводить до пригнічення апетиту та підвищення енергетичних витрат. Додатково залучаються сигнальні шляхи PI3K/Akt і MAPK/ERK, які регулюють метаболізм та інсулінову чутливість. Показано, що при ожирінні формується лептинорезистентність, пов'язана з порушенням JAK/STAT-сигналізації та активацією SOCS3 і транскрипційного фактора NF-κB, що сприяє розвитку хронічного системного запалення.

Адипонектин, на відміну від лептину, характеризується інсулінсенситайзуючим ефектом і знижується при ожирінні [3]. Його дія реалізується через рецептори AdipoR1 та AdipoR2 з подальшою активацією сигнальних шляхів AMPK і PPAR-α, які посилюють утилізацію глюкози, стимулюють окиснення жирних кислот і зменшують внутрішньоклітинну ліпідну акумуляцію. Крім того, адипонектин пригнічує NF-κB-залежні запальні реакції та знижує продукцію прозапальних цитокінів, забезпечуючи антиатерогенний і кардіопротекторний ефекти [4].

Резистин розглядається як імунометаболічний адипокін, підвищення рівня якого асоціюється з розвитком інсулінорезистентності [1]. Встановлено, що резистин порушує інсулінову сигналізацію шляхом пригнічення IRS-1 та каскаду PI3K/Akt, а також активує TLR4/NF-κB-залежні прозапальні механізми, що сприяє розвитку ендотеліальної дисфункції та атерогенезу. Отже, дисбаланс між інсулінсенситайзуючими та прозапальними адипокінами є важливою патогенетичною ланкою метаболічних порушень.

Висновки: на основі аналізу сучасних наукових джерел встановлено, що жирова тканина є активним ендокринним органом, який через секрецію адипокінів регулює системний метаболічний гомеостаз. Дисбаланс адипокінів є важливою патогенетичною ланкою розвитку інсулінорезистентності та інших метаболічних порушень. Перспективи подальших досліджень пов'язані з вивченням молекулярних механізмів дії адипокінів та використанням як потенційних біомаркерів і терапевтичних мішеней.

Ключові слова: адипокіни, жирова тканина, інсулінорезистентність, метаболічний гомеостаз, сигнальні шляхи.

Література:

1. Zhang J, Lu E, Deng L, Zhu Y, Lu X, Li X, et al. Immunological roles for resistin and related adipokines in obesity-associated tumors. Int Immunopharmacol. 2024;142(Pt A):112911. doi: 10.1016/j.intimp.2024.112911.
2. Яцула МС. Роль лептину та інших адипокінів у енергетичному гомеостазі людини, розвитку надмірної маси тіла та ожирінні. Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Медицина. 2023;(60):93-101. doi: 10.24144/1998-6475.2023.60.93-101.
3. Wang X, Zhang S, Li Z. Adipokines in glucose and lipid metabolism. Adipocyte. 2023;12(1):2202976. doi: 10.1080/21623945.2023.2202976.
4. Hemat Jouy S, Mohan S, Scichilone G, Mostafa A, Mahmoud AM. Adipokines in the Crosstalk between Adipose Tissues and Other Organs: Implications in Cardiometabolic Diseases. Biomedicines. 2024;12(9):2129. doi: 10.3390/biomedicines12092129.
5. Abdalla RAH, Parveen N, Iqbal N, et al. Adipokines in preeclampsia: disrupted signaling pathways and novel therapeutic strategies. Eur J Med Res. 2025;30(1):702. doi: 10.1186/s40001-025-02972-y.

ГОРМОНАЛЬНА РЕГУЛЯЦІЯ АПЕТИТУ ТА ФЕНОМЕН ЛЕПТИНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ

Крихта К. А.

Науковий керівник: к.біол.н., старший викладач, Білявський С. М.
Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології
Завідувач кафедри: к.біол.н., доцентка, Яніцька Л. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: ожиріння та харчові розлади стали одними з найпоширеніших медико-соціальних захворювань сучасності різних вікових груп. Протягом останніх десятиліть вивчення підтримки енергетичного гомеостазу дозволило зрозуміти нові нейронні та гуморальні механізми. Феномен лептинорезистентності став одним із них, що надає можливість вивчити потенційні фактори та молекулярні шляхи розвитку багатьох метаболічних захворювань, оцінити їх ризики спричиняти дисфункцію багатьох систем організму.

Мета роботи: ознайомитись з потенційними факторами та механізмами, які лежать в основі функції лептину та розвитку лептинорезистентності, а також проаналізувати захворювання, які можуть бути пов'язані з цією патологією.

Матеріали та методи дослідження: аналіз та узагальнення наукових публікацій та статей з баз PubMed, Google Scholar тощо, які містять інформацію про гормональну регуляцію апетиту, функцію лептину та механізм феномену лептинорезистентності, а також можливі молекулярні шляхи розвитку захворювань, асоційованих з цим станом.

Результати: система регуляції апетиту працює задля регулювання енергетичного балансу таким чином, аби потяг до їжі та витрати енергії були пропорційними, а маса тіла залишалася стабільною. Підтримка здійснюється гормонами кишечника та жирової тканини, які реалізують орексичні та анорексичні ефекти у центральних нейронних шляхах гіпоталамуса [1, 2].

Лептин – гормон жирової тканини, який безпосередньо контролює реакцію організму на голод та ситість. Працює в дугоподібному ядрі гіпоталамуса (ARC) шляхом пригнічення нейронів стимулу апетиту NPY і AgRP та активації нейронів пригнічення апетиту POMC та CART, що в свою чергу впливає на зменшення споживання їжі, збільшення витрат енергії, регулювання температури тіла та серцево-судинної системи [3, 4, 5].

Основний клітинний механізм впливу реалізується дією лептину на свій LepRb рецептор та активацією внутрішньоклітинного сигнального шляху JAK2-STAT3/STAT5, що стимулює експресію POMC гену та блокує активацію AgRP гену, а також додаткові сигнальні шляхи IRS-PI3K-AKT та SHP2-MAPK [3, 4].

Лептинорезистентність визначається зниженою чутливістю або відсутністю реакції рецепторів на лептин, що в свою чергу послаблює здатність лептину пригнічувати апетит або збільшувати витрату енергії, що призводить до надмірної ваги та ожиріння. Основними механізмами, що призводять до резистентності є: порушення транспорту молекули лептину через ГЕБ, зміна будови рецептора LepRb, гіперлептинемія, хронічне запалення, дисфункція сигнального шляху лептину, підвищена активність mTOR та стрес ЕПР, а також периферична лептинорезистентність [3, 4, 5, 6].

Виявлено також тісний зв'язок лептинорезистентності та інсулінорезистентності, що може бути причиною прогресування цукрового діабету 2 типу, метаболічного синдрому, а також зростання кількості серцево-судинних захворювань і гіпертонічної хвороби. Також аналіз опублікованих досліджень показує кореляцію резистентності до лептину та ризиків пухлинного росту, імунологічних та нейродегенеративних захворювань [4, 6].

Висновки: лептинорезистентність є ключовим механізмом розвитку ожиріння та метаболічних порушень у сучасному світі. Її вивчення є актуальним, оскільки дає змогу встановити причино-наслідкові зв'язки цього захворювання, зрозуміти неефективність природного контролю апетиту, а також зрозуміти можливі шляхи подолання і профілактики багатьох метаболічних, серцево-судинних та запальних захворювань, що значно погіршують якість та тривалість життя.

Ключові слова: лептин, ожиріння, лептинорезистентність, інсулінорезистентність, метаболічний синдром

Література:

1. Stanley S, Wynne K, McGowan B, Bloom S. Hormonal regulation of food intake. Physiol Rev. 2005;85(4):1131-1158. doi: 10.1152/physrev.00015.2004.
2. Wynne K, Stanley S, McGowan B, Bloom S. Appetite control. J Endocrinol. 2005;184(2):291-318. doi: 10.1677/joe.1.05866.
3. Zhou Y, Rui L. Leptin signaling and leptin resistance. Front Med. 2013;7(2):207-222. doi: 10.1007/s11684-013-0263-5.
4. Liu J, Lai F, Hou Y, Zheng R. Leptin signaling and leptin resistance. Med Rev (2021). 2022;2(4):363-384. doi: 10.1515/mr-2022-0017.
5. Gómez W, Humeres G, Orozco Castaño CA, Cannataro Roberto, Muñoz-Contreras A, Gómez Miranda L, et al. Leptin Signaling and Its Relationship with Obesity-induced Insulin Resistance: A Bioinformatics-assisted Review. Gene Expr. 2024;24:56-63. doi: 10.14218/GE.2024.00039.
6. Hu W, Zhu H, Gong F. Leptin and leptin resistance in obesity: current evidence, mechanisms and future directions. Endocr Connect. 2025;14(9):e250521. doi: 10.1530/EC-25-0521.

МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ СЕЛЕКТИВНОСТІ ГОРМОНАЛЬНИХ G-БІЛОК-СПРЯЖЕНИХ РЕЦЕПТОРІВ ТА ЇХ КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Недужа О. В.

Науковий керівник: старша викладачка Михайлова А. Г.
Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології
Завідувач кафедри: к.біол.н., доцентка Яніцька Л. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: G-білок-спряжені рецептори (GPCR) – найбільша родина трансмембранних рецепторів і мішень приблизно для третини сучасних лікарських засобів. Концепція функціональної селективності (biased-агонізм) доводить, що один і той самий рецептор здатний актувати різні сигнальні каскади залежно від конформації рецептору. Це створює можливість відокремлення терапевтичних ефектів від побічних і відкриває перспективи розробки більш селективних препаратів [1, 2].

Мета роботи: систематизувати сучасні уявлення про молекулярні механізми biased-агонізму ендокринно пов'язаних GPCR, визначити роль G-білкової та β-арестинової сигналізації у формуванні клітинної відповіді та їх значення для розробки селективних фармакологічних стратегій у клінічній практиці.

Матеріали та методи дослідження: проведено аналіз публікацій за останні 10 років у базах PubMed, Scopus та Web of Science із використанням ключових слів: *GPCR, functional selectivity, biased agonism, β-arrestin signaling, endocrine GPCR.*

Результати: GPCR мають позаклітинний N-кінцевий домен, сім трансмембранних α-спіралей (TM1-TM7), внутрішньо- та позаклітинні петлі й С-кінцевий домен. У неактивному стані рецептор стабілізується внутрішньомолекулярними взаємодіями («іонний замок» між TM3 і TM6). Зв'язування ліганда спричиняє конформаційні зміни (зміщення TM6, перебудову TM7) та формування сайту для внутрішньоклітинної сигналізації [3, 4].

G-білковий шлях через обмін GDP на GTP та активацію вторинних месенджерів; специфіку відповіді визначають підтипи Gα (Gs, Gi/o, Gq/11, G12/13).

β-арестини, які раніше розглядалися лише як регулятори десенсибілізації, нині визнані незалежними сигнальними адапторами, що блокують G-білкову сигналізацію та формують альтернативні шляхи передачі сигналу [4, 5].

Упереджений агонізм (biased-агонізм) – це здатність ліганда стабілізувати специфічну активну конформацію GPCR, що селективно активує один із внутрішньоклітинних сигнальних шляхів.

Функціональна селективність реалізується через формуванням динамічного макромолекулярного комплексу – сигналосоми, склад і стехіометрія якої, рівень експресії сигнальних білків і мембранне мікрооточення визначають тип клітинної відповіді [3, 6, 7]. Клінічне значення biased-агонізму продемонстровано на прикладі гормональних рецепторів, зокрема глюкагоноподібного (GLP-1R), паратиреоїдного (PTH1R) та дофамінового (D1R) [4, 5].

Молекулярною основою упередженого агонізму є стабілізація лігандами різних конформацій рецептора (TM6 і TM7) та характером фосфорилювання С-кінцевого домену, викликані GPCR-кіназами, які визначають специфіку залучення β-арестинів та подальшу сигнальну відповідь [3, 6].

Прикладом клінічної реалізації є оліцеридин – μ-опіоїдний агоніст, схвалений FDA у 2020 р., який переважно активує G-білковий шлях із меншим залученням β-арестину, що асоціюється зі зниженням побічних ефектів порівняно з морфіном [8, 9].

Висновки: biased-агонізм є перспективним молекулярним механізмом селективної модуляції GPCR-сигналізації, що відкриває можливості для створення більш ефективних і безпечних лікарських засобів. Реалізація цього підходу потребує поглибленого розуміння структурно-функціональних особливостей рецепторів і точних методів оцінки сигнальної відповіді.

Ключові слова: G-білки, biased-агонізм, β-арестин, внутрішньоклітинна сигналізація.

Література:

1. Shonberg J, Lopez L, Scammells PJ, Christopoulos A, Capuano B, Lane JR, et al. Biased agonism at G protein-coupled receptors: the promise and the challenges-a medicinal chemistry perspective. Med Res Rev. 2014;34(6):1286-1330. doi: 10.1002/med.21318.
2. Kenakin T. Biased receptor signaling in drug discovery. Pharmacol Rev. 2019;71(2):267-315. doi: 10.1124/pr.118.016790.
3. Ma Y, Patterson B, Zhu L. Biased signaling in GPCRs: structural insights and implications for drug development. Pharmacol Ther. 2025;266:108786. doi: 10.1016/j.pharmthera.2024.108786.
4. Cary BP, Zhang X, Cao J, Johnson RM, Piper SJ, Gerrard EJ, et al. New insights into the structure and function of class B1 GPCRs. Endocr Rev. 2023;44(3):492-517. doi: 10.1210/endrev/bnac033.
5. Kaya AI, Perry NA, Gurevich VV, Iverson TM. Phosphorylation barcode-dependent signal bias of the dopamine D1 receptor. Proc Natl Acad Sci U S A. 2020;117(25):14139-14149. doi: 10.1073/pnas.1918736117.
6. Kise R, Inoue A. GPCR signaling bias: an emerging framework for opioid drug development. J Biochem. 2024;175(4):367-376. doi: 10.1093/jb/mvae013.
7. Seyedabadi M, Gurevich VV. Flavors of GPCR signaling bias. Neuropharmacology. 2024;261:110167. doi: 10.1016/j.neuropharm.2024.110167.
8. Eiger DS, Pham U, Gardner J, Hicks C, Rajagopal S, et al. GPCR systems pharmacology: a different perspective on the development of biased therapeutics. Am J Physiol Cell Physiol. 2022;322(5):C887-C895. doi: 10.1152/ajpcell.00449.2021.
9. Prommer EE. Oliceridine: examining the clinical evidence, pharmacology, and contested mechanism of action of the first FDA-approved biased opioid agonist. J Opioid Manag. 2025;21(5):377-387. doi: 10.5055/jom.0958.

ХРОНІЧНИЙ СТРЕС ЯК ТРИГЕР ЕНДОКРИННОЇ ДИСФУНКЦІЇ: РОЛЬ ГІПОТАЛАМО-ГІПОФІЗАРНО-НАДНИРНИКОВОЇ ОСІ, ТИРЕОЇДНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ ТА ФОРМУВАННЯ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ

Плющ А. С.

Науковий керівник: к.біол.н., старший викладач Білявський С. М.
Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології
Завідувач кафедри: к.біол.н., доцентка Яніцька Л. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: у сучасних соціально-економічних умовах хронічний психоемоційний стрес набуває характеру постійного фонового чинника, що впливає на функціонування регуляторних систем організму. Тривала активація гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової осі (HPA-осі) супроводжується змінами секреції кортизолу, порушенням циркадних ритмів та модифікацією чутливості тканин до глюкокортикоїдів. Такі порушення мають системний характер і виходять за межі адаптаційної відповіді, формуючи основу для розвитку ендокринної дисфункції. Незважаючи на значну кількість досліджень, взаємозв'язок між дисрегуляцією HPA-осі, тиреоїдною функцією та інсулінорезистентністю часто аналізується фрагментарно. Відсутність комплексного підходу до ранньої оцінки цих змін обмежує можливості своєчасної профілактики.

Мета роботи: дослідити патофізіологічні механізми впливу хронічного стресу на HPA-вісь, функцію щитоподібної залози та інсулінову чутливість і визначити комплексну, уніфіковану скринінгову панель ранньої діагностики стрес-індукованої ендокринної дисфункції.

Матеріали та методи дослідження: системний аналіз і узагальнення наукових публікацій та літератури, порівняльний аналіз експериментальних та клінічних даних опублікованих досліджень з баз даних PubMed, Google Scholar, Scopus, концептуальне проєктування оптимальної персоніфікованої скринінгової панелі біомаркерів.

Результати: узагальнення сучасних даних з ендокринології засвідчило, що хронічний стрес супроводжується тривалою активацією HPA-осі з підвищенням секреції кортикотропін-рилізинг-гормону, адренокортикотропного гормону та кортизолу [1,2]. Тривала гіперкортизолемія призводить до порушення механізмів негативного зворотного зв'язку, змін чутливості глюкокортикоїдних рецепторів і дисрегуляції циркадного ритму секреції гормонів [5].

Встановлено, що підвищений рівень глюкокортикоїдів чинить інгібувальний вплив на тиреоїдну вісь, зменшуючи секрецію тиреотропін-рилізинг-гормону та тиреотропного гормону (ТТГ), а також пригнічуючи периферичну конверсію тироксину (Т4) у трийодтиронін (Т3) через вплив на активність дейодиназ [1,3].

Паралельно глюкокортикоїди стимулюють експресію ензимів глюконеогенезу в печінці, знижують утилізацію глюкози периферичними тканинами та сприяють підвищенню концентрації вільних жирних кислот, що формує інсулінорезистентність [1,4]. Проаналізовані дослідження з публікацій вказують, що саме поєднання гіперкортизолемії, вісцерального ожиріння та хронічного запалення є ключовою патогенетичною основою метаболічного синдрому [2,4].

На підставі наведених механізмів обґрунтовано доцільність включення до скринінгової панелі показників функціонування HPA-осі, тиреоїдного профілю та маркерів вуглеводного обміну як патогенетично взаємопов'язаних маркерів ендокринної дисфункції [1–5].

Висновки: хронічний стрес призводить до тривалої активації HPA-осі та підвищення рівня кортизолу в організмі, що порушує нормальні механізми нейроендокринної регуляції. Підвищений рівень глюкокортикоїдів впливає на секрецію ТТГ та периферичну конверсію Т4 у Т3, а гіперкортизолемія змінює метаболізм глюкози і ліпідів, сприяючи розвитку інсулінорезистентності. Розроблена концептуальна скринінгова панель, яка включає показники функціонування HPA-осі, тиреоїдного профілю та вуглеводного обміну, дозволяє комплексно оцінити ризик виникнення ендокринної дисфункції на ранніх стадіях та може бути використана для подальших досліджень і профілактичних стратегій.

Ключові слова: хронічний стрес, HPA-вісь, тиреоїдна регуляція, інсулінорезистентність, метаболічний синдром.

Література:

1. Melmed S, Auchus RJ, Goldfine AB, Koenig RJ, Rosen CJ. Williams Textbook of Endocrinology. 14th ed. Philadelphia (PA): Elsevier; 2020.
2. Hall JE. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 14th ed. Philadelphia (PA): Elsevier; 2021.
3. Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine. 21st ed. New York (NY): McGraw-Hill; 2022.
4. Gardner DG, Shoback D. Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology. 10th ed. New York (NY): McGraw-Hill; 2018.
5. Knezevic E, Nenic K, Milanovic V, Knezevic NN. The Role of Cortisol in Chronic Stress, Neurodegenerative Diseases, and Psychological Disorders. Cells. 2023;12(23):2726. doi: 10.3390/cells12232726.

ОЖИРІННЯ: ХРОНІЧНЕ ЗАПАЛЕННЯ НИЗЬКОЇ ІНТЕНСИВНОСТІ ТА ЙОГО МОЛЕКУЛЯРНО-БІОХІМІЧНІ МАРКЕРИ

Почтар Є. В.

Науковий керівник: к.біол.н. старший викладач Білявський С. М.
Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології
Завідувачка кафедри: к.біол.н., доцентка Яніцька Л. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: ожиріння – це складне захворювання, пов'язане з підвищенням кількох запальних маркерів, що призводить до хронічного низького запалення.

Хронічний процес запалення пов'язаний з ожирінням та має маркери, такі як зсув імунних клітин від протизапальних макрофагів М2 до проінфламаторних М1-макрофагів, підвищений рівень гормонів, а саме лептину, вісфатину і резистену [1,2].

За прогнозами аналітиків ожиріння може стати поширеною проблемою серед малозабезпеченого населення, тому механізм цього захворювання потребує подальших досліджень, щоб розуміти зв'язок між ожирінням і запаленням.

Мета роботи: аналіз наукових досліджень щодо взаємозв'язку ожиріння та змін гормонального фону, підвищення цитокінів TNF-α, IL-12, IL-6, інтерлейкіну-1β та М1-макрофагів.

Матеріали та методи дослідження: використання баз даних PubMed та Google Scholar, з метою пошуку, аналізу та узагальнення результатів опублікованих наукових досліджень за обраною темою, з яких основою стали 5 джерел, що чітко висвітлили проблематику хронічного малоінтенсивного запалення при ожирінні.

Результати: Вісцеральне ожиріння тісно корелює з підвищеним ризиком діабету та серцево-судинних захворювань порівняно з високим індексу маси тіла (ІМТ) [2].

Найпоширенішими імунними клітинами в жировій тканині людини є макрофаги, а саме фенотип М1, що вважається основним чинником запалення жирової тканини та М2-макрофаги (протизапальні). Внаслідок збільшення адипоцитів запускається запальна відповідь і вироблення фактору некрозу пухлин-а (TNF-a) та IL-6 [2].

Інфільтруючі імунні клітини та стресовані адипоцити спільно виділяють цитокіни, які створюють патогенний зворотний зв'язок [3].

Перехід від захисного жирового розширення до патогенного запалення залежить від перехресних взаємодій імунних клітин – особливо взаємодії макрофагів і Т-клітин [3]. У людей з ожирінням В-клітини інфільтрують жирову тканину та виробляють IgG-аутореактивні антитіла, які викликають локальне запалення. Клітини Th1 присутні у більших кількостях у вісцеральній жировій тканині, приблизно у 10-20 разів порівняно з Th17 або Th2, і корелюють із поширеними плазмовими запальними маркерами, такими як IL-6 та С-реактивним білком [2].

Адипоцити – ендокринні клітини жирової тканини, переважно синтезують прозапальні цитокіни, такі як IL-6, TNF-α, резистин, вісфатин, лептин у людей з ожирінням. Підвищена їхня кількість може стати проблемою при станах тривалого ожиріння через хронічну системну запальну реакцію [2].

Лептин активує ендотеліальні клітини та сприяє накопиченню макрофагів у жировій тканині, що, у свою чергу, вивільняє прозапальні молекули, що підтримують запальний процес. Резистен, який індукує експресію адгезійних молекул (VCAM-1 та ICAM-1) у судинних ендотеліальних клітинах, сприяє синтезу та секрецію прозапальних цитокінів, таких як TNF-α, IL-6 та IL-12 [4].

Висновки: проаналізовані опубліковані результати досліджень в основних розглянутих джерелах, а також і суміжних публікацій допомагає нам підсумувати та зрозуміти кореляцію між хронічним малоінтенсивним запаленням та ожирінням, що на молекулярному рівні проявляється переважним збільшенням цитокінів TNF-α, IL-6 та IL-12, а також адипокінів лептину та резистену, що і є головними біохімічними маркерами при діагностиці. Їх використання, як підчас базової терапії ожиріння, так і в превентивній діагностиці, матиме чіткий персоналізований медичний ефект.

Ключові слова: ожиріння, запальні маркери, лептин, резистен, адипокін, харчування та метаболізм.

Література:

1. Sengupta S, Avtanski D. Obesity and Inflammation. In: Avtanski D, Poretsky L, editors. Obesity, Diabetes and Inflammation. Cham: Springer; 2023. p. 15-53. doi: 10.1007/978-3-031-39721-9_2.
2. Khanna D, Khanna S, Khanna P, Kahar P, Patel BM. Obesity: A Chronic Low-Grade Inflammation and Its Markers. Cureus. 2022;14(2):e22711. doi: 10.7759/cureus.22711.
3. Grinia EMM, Belancic A. Mechanisms of Chronic Inflammation in Obesity and Potential Therapeutic Strategies: A Narrative Review. Curr Issues Mol Biol. 2025;47(5):357. doi: 10.3390/cimb47050357.
4. Castro AM, Macedo-de la Concha LE, Pantoja-Meléndez CA. Low-grade inflammation and its relation to obesity and chronic degenerative diseases. Rev Med Hosp Gen Mex. 2017;80(2):101-105. doi: 10.1016/j.hgmx.2016.06.011.

СИНДРОМ РЕФСУМА: БІОХІМІЯ, СИМПТОМАТИКА, ТЕРАПІЯ

Терещенко П. О.

Науковий керівник: к.хім.н., старша викладачка Базалюк Л. В.
Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології
Завідувачка кафедри: к.біол.н., доцентка Яніцька Л. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ,Україна

Актуальність: хвороба Рефсума може дуже сильно впливати на якість життя людей, повільний прогрес хвороби та відсутність специфічних симптомів, значно ускладнюють своєчасну діагностику. Враховуючи те, що патологічний процес можна сповільнити за допомогою дієтотерапії, раннє діагностування є надважливим для запобігання незворотних змін. Хвороба дуже часто маскується під інші неврологічні, офтальмологічні та кардіологічні захворювання, які з'являються в різні періоди життя. Основна проблема – спроби лікувати окремі симптоми і не зв'язувати їх в одну клінічну картину. Основною причиною є непоширеність хвороби, в світі діагностовано близько 60 випадків, але за оцінками тільки у Великій Британії є 1 не діагностований хворий на 1000000 здорових [1]. Хвороба рідкісна через непоінформованість спеціалістів, хворі люди не отримують достатнього лікування, що погано впливає на якість їх життя.

Мета роботи: вивчення синдрому Рефсума методом аналізу біохімічних механізмів його виникнення, характерних клінічних проявів та підходів до лікування. Робота спрямована на узагальнення та огляд наукової інформації про патологію та поглиблення розуміння її розвитку для застосування у медичній практиці.

Матеріали та методи дослідження: використано актуальні джерела та літературу про патогенез синдрому Рефсума його лікування та діагностику. З використаних методів можна зазначити: ContentAnalysis та Open Source Intelligence. Вони є найбільш доцільними і логічними до використання через виключну оглядову направленість роботи та відсутність практичних дослідів.

Результати: хвороба Рефсума – це пероксисомна патологія, спричинена мутацією генів PHYP або PEX7, перший відповідає за синтез фтаноїл-CoA-гідроксилази, а другий за синтез рецептора, який необхідний для її транспорту. При порушенні процесів синтезу ферменту, порушується процес a-окислення фітанової кислоти [2]. Вона знаходиться в продуктах, джерелом яких є жуйні тварини, в їх шлунках фітол з хлорофілу перетворюється в фітанову кислоту, яка всмоктується в кров і потрапляє в різні тканини, які ми споживаємо [2,3]. Фітанова кислота починає накопичуватись в тканинах, вбудовуючись в мембрани, що призводить до погіршення її функціонування, а також в мієлінові оболонки нейронів руйнуючи їх, що призводить до ретинопатій, кардіоміопатій, поліневропатій, атаксії, аносмії, аномалій скелету, проблем зі слухом [4]. Для діагностики проводиться аналіз на фітанову кислоту в крові, біопсію на наявність фітаноїл-КоА-гідроксилази та молекулярно генетичне тестування для виявлення мутованих генних варіацій. Лише дієтотерапія для зменшення споживання продуктів, в яких є ця кислота, є наразі найдієвішим методом терапії при цій ферментопатії [2].

Висновок: це дослідження показує як важливо враховувати вірогідність хвороби Рефсума в клінічній практиці при відповідній симптоматиці за для запобігання незворотних змін. Розуміння механізмів накопичення фітанової кислоти та генетичних порушень дозволяє лікарю своєчасно направити пацієнта на молекулярно-генетичне обстеження, контролювати рівень метаболіту та призначити дієтотерапію ще на ранніх стадіях хвороби.

Ключові слова: Синдром Рефсума, Хвороба Рефсума, порушення a-окислення, порушення метаболізму фітанової кислоти, мутації в PHYP, мутації в PEX7, генетичні порушення метаболізму.

Література:

1. Orphanet: Refsum disease. Paris: Inserm [Internet]. 2026 [cited 2026 May 16]. Available from: https://www.orpha.net/en/disease/detail/773?name=Refsum&mode=name
2. Kumar R, Hodis B, De Jesus O. Refsum Disease. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545199/
3. Fan X, Ge AH, Qi S, Guan Y, Wang R, Yu N, et al. Root exudates and microbial metabolites: signals and nutrients in plant-microbe interactions. Sci China Life Sci. 2025;68(8):2290–2302. doi: 10.1007/s11427-024-2876-0.

4. Wanders RJA. Phytanic Acid Metabolism in Health and Disease. In: De Caterina R, Martinez JA, Kohlmeier M, editors. Principles of Nutrigenetics and Nutrigenomics. Oxford: Academic Press; 2020. p. 341–346. doi: 10.1016/B978-0-12-804572-5.00046-X.

ПОРУШЕННЯ КРЕАТИН-ФОСФАТНОГО ОБМІНУ ПРИ РОЗЛАДАХ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ДЕФІЦИТУ КРЕАТИНУ

Томкус М. О.

Науковий керівник: к.хім.н., доцентка Гончарова С. А.
Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології
Завідувач кафедри: к.біол.н., доцентка Яніцька Л. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: розлади церебрального дефіциту креатину є групою метаболічних захворювань, що часто маскуються під неспецифічні затримки психомовного розвитку та аутизм. Актуальність дослідження зумовлена тим, що на відміну від багатьох генетичних енцефалопатій, своєчасна корекція порушень креатин-фосфатного обміну дозволяє не лише зупинити прогресування когнітивних та м'язових порушень, а й досягти значного регресу симптомів, що робить ранню біохімічну діагностику важливою для сучасної педіатрії та неврології.

Мета роботи: дослідити молекулярні та біохімічні механізми церебрального дефіциту креатину, зокрема порушення креатин-фосфатного обміну, що призводять до змін в організмі, пов'язаних із дефіцитом креатину та його метаболітів.

Матеріали та методи дослідження: у ході дослідження був здійснений аналіз даних МОЗ України, ВООЗ та ООН, наукових медичних публікацій та журналів. У роботі застосований бібліосемантичний та аналітичний методи.

Результати: порушення роботи креатин-фосфатного механізму лежить в основі розладів церебрального дефіциту креатину, оскільки креатин є попередником молекули накопичення м'язової енергії фосфокреатина та є частиною внутрішньоклітинної системи передачі енергії від місць її синтезу до місць її використання. Для його синтезу необхідні амінокислоти: гліцин, аргінін, метіонін, а відбувається він в печінці і в нирках. Креатин фосфорилюється креатинфосфокіназою в креатинфосфат, що підтримує постійну концентрацію АТФ за рахунок зворотної реакції перефосфорилювання, і може синтезуватись зворотнім шляхом. Утворений креатин повертається до мітохондрій і цикл повторюється.

Частину креатину люди отримують з надходженням їжі, проте гематоенцефалічний бар'єр має обмежену проникність для креатину, що надходить із зовнішнього середовища [3], тому ЦНС має забезпечувати свою потребу в креатині шляхом ендогенного синтезу. За відсутності даного стабілізуючого механізму можливі серйозні порушення.

Наразі відомі розлади церебрального дефіциту креатину, пов'язані з ключовими ензимами біосинтезу креатину включать порушення в роботі AGAT-аргінін: гліцинамідінотрансфераза, GAMT-гуанідиноацетатметилтрансфераза, мутація в гені SLC6A8, що кодує специфічний переносник креатину CRT [1]. Характерна затримка розвитку, когнітивна дисфункція, поведінкові та рухові розлади і судоми для вище перелічених патологій, але дефіцит AGAT є єдиним, що супроводжується додатковою міопатією [2].

Пацієнтів з дефіцитом AGAT і GAMT лікували пероральним уведенням креатину моногідрату у дозах від 100 до 800 мг/кг/день, як наслідок – покращення показників м'язової сили, витривалості та зникнення симптому Говерса у дітей. Але при мутації гена SLC6A8 порушений транспорт, тому введення креатину покращить лише м'язові показники, але не вплине на когнітивні функції [4].

Висновки: мозок обмежений у споживанні креатину з крові через гематоенцефалічний бар'єр, тому будь-який збій його ендогенного синтезу або транспорту призводить до важких патологій. При дефіциті AGAT та GAMT замісна терапія креатином моногідратом є високоефективною – вона повертає м'язовий тонус та покращує когнітивні функції. При мутації SLC6A8 уведений креатин позитивно впливає на м'язи, але не на стан мозку, через порушення транспорту. Рання біохімічна діагностика – ключ до регресу симптомів, які часто помилково приймають за аутизм або ДЦП.

Ключові слова: креатин, креатинфосфатний механізм, церебральний дефіцит креатину, AGAT, GAMT, ген SLC6A8.

Література:

1. Stöckler S, Braissant O, Schulze A. Creatine Disorders. In: Blau N, Duran M, Gibson KM, Dionisi-Vici C, editors. Physician's Guide to the Diagnosis, Treatment, and Follow-Up of Inherited Metabolic Diseases. Berlin, Heidelberg: Springer; 2014. p. 529-540. doi: 10.1007/978-3-642-40337-8_32.
2. Stockler-Ipsiroglu S, Apatean D, Battini R, DeBrosse S, Dessoffy K, Edvardson S, et al. Arginine:glycine amidinotransferase (AGAT) deficiency: Clinical features and long term outcomes in 16 patients diagnosed worldwide. Mol Genet Metab. 2015;116(1-2):31-39. doi: 10.1016/j.ymgme.2015.06.011.
3. Braissant O, Henry H, Béard E, Uldry J. Creatine deficiency syndromes and the importance of creatine synthesis in the brain. Amino Acids. 2011;40(5):1315-1324. doi: 10.1007/s00726-011-0852-z.
4. Shi K, Zhao H, Xu S, Han H, Li W. Treatment efficacy of high-dose creatine supplementation in a child with creatine transporter (SLC6A8) deficiency. Mol Genet Genomic Med. 2021;9(4):e1640. doi: 10.1002/mgg3.1640.

ВПЛИВ ОЖИРІННЯ НА ВИНИКНЕННЯ ОСТЕОПОРОЗУ: МОЛЕКУЛЯРНІ ТА КЛІТИННІ МЕХАНІЗМИ

Уралов А. Г.

Науковий керівник: к.хім.н., доцентка Оберніхіна Н. В.
Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології
Завідувач кафедри: к.біол.н., доцентка Яніцька Л. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: сучасна парадигма охорони здоров'я розглядає ожиріння не лише як енергетичний дисбаланс, а як хронічне метаболічне запалення, що глибоко впливає на архітектоніку скелета. Традиційне уявлення про роль механічного навантаження при високому індексі маси тіла дедалі частіше піддається сумніву через зростання частоти переломів у пацієнтів з ожирінням. Ключовим чинником деградації кісткової тканини виступає системна біохімічна агресія прозапальних адипокінів, що знижує остеогенний потенціал організму [1].

Мета роботи: дослідити молекулярні механізми впливу жирової тканини на кістковий метаболізм, фокусуючись на ролі цитокінового профілю та сигнальних шляхів диференціації мезенхімальних стовбурових клітин.

Матеріали та методи дослідження: теоретичний аналіз сучасних наукових публікацій та клінічних даних щодо біохімічних маркерів остеопорозу на фоні метаболічного синдрому.

Результати: встановлено, що при ожирінні жирова тканина зазнає інфільтрації макрофагами типу M1, які секретують надлишок TNF-α та IL-6. Ці цитокіни через активацію фактора NF-κB блокують експресію Runx2 – головного детермінанта остеобластогенезу [3]. Водночас спостерігається стимуляція RANKL-залежної диференціації остеокластів, що зміщує динамічну рівновагу в бік резорбції кістки [4]. У кістковому мозку мезенхімальні стовбурові клітини (МСК) під впливом ліпотоксичності та інсулінорезистентності активують шлях PPAR-γ, що призводить до їхнього адипогенного переродження та накопичення жиру в кісткових порожнинах [2]. Ожиріння також негативно регулює активність теломерази, спричиняючи передчасне старіння та апоптоз МСК. Додатковим деструктивним чинником є гіперактивність ароматази, яка порушує баланс статевих гормонів, та накопичення кінцевих продуктів глікації колагену, що роблять матрикс крихким попри збережену мінеральну щільність. Системна інсулінорезистентність блокує анаболічний шлях PI3K/Akt/mTOR в остеобластах, зупиняючи синтез білків матриксу.

Висновки: ожиріння ініціює «феномен крихкої щільності», де кількісні показники рентгенографії можуть приховувати критичне зниження якості кістки. Основними ланками патогенезу є пригнічення фактора Runx2, хронічне цитокінове запалення, ліпотоксичність та гормональний дисбаланс. Саркопенічне ожиріння критично підвищує ризик переломів кінцівок (зокрема щиколотки у 2,5 раза) через втрату м'язової рівноваги та високу кінетичну енергію падіння [5]. Ефективна стратегія профілактики має бути мультитаргетною: включати корекцію системного запалення, підтримку остеобластичної ніші та відновлення гормонального фону

Ключові слова: ожиріння, остеопороз, адипокіни, стовбурові клітини.

Література:

1. Gkastaris K, Goulis DG, Potoupnis M, Anastasilakis AD, Kapetanos G. Obesity, osteoporosis and bone metabolism. J Musculoskelet Neuronal Interact. 2020;20(3):372-381.
2. Hu L, Yin C, Zhao F, Ali A, Ma J, Qian A. Mesenchymal Stem Cells: Cell Fate Decision to Osteoblast or Adipocyte and Application in Osteoporosis Treatment. Int J Mol Sci. 2018;19(2):360. doi: 10.3390/ijms19020360.
3. Gilbert L, Hyder CL, Galloway AL, Sharaf BM, Jaffe KM, Miller SB, et al. Expression of the osteoblast differentiation factor RUNX2 is inhibited by tumor necrosis factor-alpha. J Biol Chem. 2002;277(4):2695-2701. doi: 10.1074/jbc.M106339200.
4. Lam J, Takeshita S, Barker JE, Kanagawa O, Ross FP, Teitelbaum SL. TNF-alpha induces osteoclastogenesis by direct stimulation of macrophages exposed to permissive levels of RANK ligand. J Clin Invest. 2000;106(12):1481-1488. doi: 10.1172/JCI11176.
5. Nielson CM, Marshall LM, Adams AL, LeBlanc ES, Cawthon PM, Ensrud K, et al. BMI and fracture risk in older men: the osteoporotic fractures in men study (MrOS). J Bone Miner Res. 2011;26(3):496-502. doi: 10.1002/jbmr.235.

Molecular Foundations of Physical Therapy and Rehabilitation Section /
Секція молекулярних основ фізичної терапії та реабілітації

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕННЕТИЧНІ ПРИЧИНИ РОЗВИТКУ М'ЯЗОВОЇ ДИСТРОФІЇ ДЮШЕНА: БІОХІМІЧНІ МАРКЕРИ ДІАГНОСТИКИ, ОСОБЛИВОСТІ ТЕРАПІЇ ТА РЕАБІЛІТАЦІЇ

Гарбуза О. О.

Науковий керівник: к.біол.н. старший викладач Білявський С. М.
Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології
Завідувачка кафедри: к.біол.н., доцентка Яніцька Л. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність теми: м'язова дистрофія Дюшена (МДД) є найпоширенішим спадковим нервово-м'язовим захворюванням і є однією з найважчих форм спадкових м'язових дистрофій. Люди з цим захворюванням живуть близько 20-30 років, так як радикального методу лікування немає, а існує лише терапія спрямована на уповільнення прогресування захворювання. На сьогоднішній день лише розробляються методи генної терапії для лікування цієї патології.

Мета роботи: аналіз та узагальнення сучасних наукових досліджень щодо молекулярно-генетичних причин виникнення МДД, її діагностики, а також терапії та реабілітаційних заходів.

Матеріали та методи дослідження: систематичний пошук та аналіз наукових публікацій у таких базах даних, як PubMed, Scopus, Google Scholar, узагальнення проаналізованих наукових джерел.

Результати: м'язова дистрофія Дюшена – це Х-зчеплене рецесивне захворювання, пов'язане з порушенням синтезу протеїну дистрофіну через мутації гену у молекулі ДНК. Нонсенс мутації у генні, у якому закодована структура дистрофіну, призводять до зсуву відкритої рамки зчитування та передчасної зупинки синтезу цього протеїну, через наявність стоп кодону, що і призводить до відсутності дистрофіну в м'язах [1]. Дистрофін – це незамінний протеїн в м'язовому скороченні, який зв'язує між собою актиновий цитоскелет з внутрішньою поверхнею саркоплазми через дистрофін-глікопротеїновий комплекс. При його відсутності спостерігається: нестабільність мембрани, порушення регуляції кальцію в клітині, запалення, порушення функції мітохондрій та порушення регуляції інактивації активних форм кисню[2]. Внаслідок цього м'язова клітина не виконує свою функцію або некротизується.

Для встановлення діагнозу перевіряють такі біохімічні маркери: сироваткову креатинкіназу (її кількість у крові збільшується через збільшення проникності мембран), біопсію скелетних м'язів (відсутність дистрофіну) та генетична діагностика.

Повноцінного лікування поки не існує, тому терапія спрямована на уповільнення прогресування захворювання та полегшення проявів. Для цього використовується фізична терапія та лікування глюкокортикоїдами. Але на сьогоднішній день розробляються та досліджуються нові методи лікування, а саме генна терапія: пропуск екзонів (пропуск певних екзонів під час транскрипції для відновлення рамки зчитування генна) [3]; AAV техніка (перенесення ДНК мікродистрофіну через аденоасоційований вірус)[4]; CRISPR (редагування геному) [5].

Висновок: м'язова дистрофія Дюшена – це складна форма спадкової м'язової дистрофії, яка виникає внаслідок мутації в генні дистрофіну. Через відсутність дистрофіну в м'язах виникає: слабкість та атрофія м'язів, яка швидко і болісно прогресує. Методи і методики фізичної терапії можуть тільки полегшувати фізичні прояви патології. Розвиток генної терапії, новітніх методів, дасть змогу покращити якість життя таких пацієнтів, а можливо і велику надію на повноцінне лікування в майбутньому.

Ключові слова: м'язова дистрофія Дюшена, дистрофія, генна терапія, дистрофін.

Література:

1. Duan D, Goemans N, Takeda S, Mercuri E, Aartsma-Rus A. Duchenne muscular dystrophy. Nat Rev Dis Primers. 2021;7(1):13. doi: 10.1038/s41572-021-00248-3.
2. Bez Batti Angulski A, Hosny N, Cohen H, Martin AA, Hahn D, Bauer J, et al. Duchenne muscular dystrophy: disease mechanism and therapeutic strategies. Front Physiol. 2023;14:1183101. doi: 10.3389/fphys.2023.1183101.

3. Elangkovan N, Dickson G. Gene Therapy for Duchenne Muscular Dystrophy. J Neuromuscul Dis. 2021;8(s2):S303-S316. doi: 10.3233/JND-210678.
4. Bengtsson NE, Tasfaout H, Chamberlain JS. The road toward AAV-mediated gene therapy of Duchenne muscular dystrophy. Mol Ther. 2025;33(5):2035-2051. doi: 10.1016/j.ymthe.2025.03.065.
5. Erkut E, Yokota T. CRISPR Therapeutics for Duchenne Muscular Dystrophy. Int J Mol Sci. 2022;23(3):1832. doi: 10.3390/ijms23031832.

М'ЯЗОВА ДИСТРОФІЯ БЕККЕРА: МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ТЕРАПІЇ

Медведєв В. В.

Науковий керівник: к.біол.н. старший викладач Білявський С. М.
Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології
Завідувачка кафедри: к.біол.н., доцентка Яніцька Л. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: м'язова дистрофія Беккера (МДБ) – спадкове Х-зчеплене прогресуюче захворювання, зумовлене мутаціями гена DMD, що призводять до синтезу частково функціонального білка дистрофіну [1, 2]. Порушення стабільності сарколеми викликає дегенерацію м'язових волокон, їх заміщення жировою та сполучною тканиною та поступове зниження м'язової сили [2]. Захворювання характеризується пізнішим дебютом і повільнішим перебігом порівняно з дистрофією Дюшена, однак залишається важливою медико-соціальною проблемою через прогресуючу інвалідизацію та розвиток кардіоміопатії [1].

Мета роботи: узагальнити сучасні дані щодо молекулярних механізмів розвитку м'язової дистрофії Беккера, її симптоматичних і біохімічних проявів та проаналізувати перспективні підходи до патогенетичної терапії та реабілітації.

Матеріали та методи дослідження: проведено аналіз наукових публікацій з баз даних PubMed, Scopus та Google Scholar за 2000–2025 рр. із використанням ключових слів: Becker muscular dystrophy, dystrophin, gene therapy, exon skipping.

Результати: встановлено, що основою патогенезу МДБ є делеції або дуплікації екзонів гена DMD, які зберігають рамку зчитування та забезпечують синтез укороченого, але частково функціонального дистрофіну [2]. Білок дистрофін є ключовим структурним компонентом дистрофін-глікопротеїнового комплексу, що забезпечує стабільність сарколеми [3]. Його дефіцит підвищує проникність мембрани для іонів кальцію, активує кальцій-залежні протеази та спричиняє некроз м'язових волокон [2, 3]. Вторинно розвиваються запалення, фіброз і жирова інфільтрація м'язової тканини [1]. У значної частини пацієнтів формується дилатаційна кардіоміопатія [1]. Сучасні терапевтичні підходи включають: 1. Антисенсові олігонуклеотиди для екзон-скіпінгу [5]; 2. Генотерапію з використанням вірусних векторів [4]; 3. Редагування геному CRISPR/Cas9 [4]; 4. Кортикостероїдну терапію та реабілітацію [1].

Висновки: м'язова дистрофія Беккера є наслідком мутацій гена DMD, що порушують структуру та функцію дистрофіну і стабільність м'язових клітин [2, 3]. Ключовими ланками патогенезу є підвищена проникність сарколеми, кальцієва перевантаженість і фіброз. Перспективними напрямами лікування є генотерапія та екзон-скіпінг [4, 5].

Література:

1. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Apkon SD, Blackwell A, Brumbaugh D, et al.; DMD Care Considerations Working Group. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. Lancet Neurol. 2018;17(3):251-267. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30024-3.
2. Flanigan KM. Duchenne and Becker muscular dystrophies. Neurol Clin. 2014;32(3):671-688. doi: 10.1016/j.ncl.2014.05.002.
3. Hoffman EP, Brown RH Jr, Kunkel LM. Dystrophin: the protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. Cell. 1987;51(6):919-928. doi: 10.1016/0092-8674(87)90579-4.

4. Mendell JR, Rodino-Klapac LR. Duchenne muscular dystrophy: CRISPR/Cas9 treatment. Cell Res. 2016;26(5):513-514. doi: 10.1038/cr.2016.28.
5. Aartsma-Rus A, Corey DR. The 10th Oligonucleotide Therapy Approved: Golodirsen for Duchenne Muscular Dystrophy. Nucleic Acid Ther. 2020;30(2):67-70. doi: 10.1089/nat.2020.0845.

МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ ВПЛИВУ ФІЗИЧНИХ НАВАНТАЖЕНЬ НА КОГНІТИВНІ ФУНКЦІЇ ТА НЕЙРОПЛАСТИЧНІСТЬ

Неліпа В. С.

Науковий керівник: к.біол.н. старший викладач Білявський С. М.
Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології
Завідувач кафедри: к.біол.н., доцентка Яніцька Л. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: останніми роками регулярні фізичні навантаження вкотре набули неабиякої популярності, причому зацікавленість молоді до занять спортом і ведення здорового способу життя продовжує зростати, про що свідчать результати власного авторського опитування, проведеного серед студентів I-III курсів. Водночас, спостерігається позитивний зв'язок між фізичною активністю та ефективністю інтелектуальної праці, який відзначають 71% опитаних респондентів.

Мета роботи: дослідити і визначити основні молекулярні механізми, що створюють органічний зв'язок між фізичними навантаженнями та функціонуванням нервової системи.

Матеріали та методи дослідження: пошук, аналіз та узагальнення опублікованих наукових досліджень, з баз даних PubMed, Scopus, Google Scholar, Web of Science, розробка авторського опитувальника в Google forms, проведення опитування, статистичний аналіз та узагальнення його результатів.

Результати: ключовим фактором, що визначає стимулюючий вплив фізичних навантажень (ФН) є BDNF (brain-derived neurotrophic factor) – нейропептид з активністю фактора росту, що регулює пластичність центральної нервової системи (ЦНС) [1]. Інші фактори, у т.ч. метаболічні і нейрогуморальні, реалізують свої ефекти переважно через систему BDNF.

BDNF секретується клітинами головного мозку: нейронами і глією в активній формі або як прекурсор (про-BDNF), який активується поза клітиною і володіє власною активністю [2]. BDNF діє через рецептор TrkB (tropomyosin-related kinase B), який запускає декілька біохімічних каскадів у клітинах, що призводить до: гальмування апоптозу, активації транскрипції генів, модуляції синаптичної активності [3]. Водночас, молекула про-BDNF діє на рецептори p75NTR (pan75 neurotrophin receptor) і активує апоптоз.

Секреція BDNF може стимулюватися ФН за рахунок збільшеного надходження іонів Ca2+ в клітини, що призводить до активації сигнальних систем (цАМФ/ПКА, Ca2+-кальмодулін) та ініціації транскрипції [4]. ФН призводить до накопичення в крові лактату, який у нетоксичних концентраціях також стимулює ЦНС: збільшує секрецію BDNF, використовується як альтернативне джерело енергії, активує ангіогенез [1, 5]. Також ФН зумовлюють збільшення рівня моноамінів (дофамін, серотонін, норадреналін) в ЦНС, які впливають на систему мотивації та винагород, а також сприяють зростанню секреції BDNF (за аденілатциклазним механізмом) [6]. У відповідь на скорочення м'язових волокон в кров потрапляють міокіни (цитокіни м'язового походження), які також активують секрецію BDNF [1, 7]. Ще одним фактором є IGF-1 (інсуліноподібний фактор росту 1), рівень якого також зростає при ФН. Він безпосередньо діє на клітини ЦНС, володіє антиапоптичним і нейропротекторним ефектами та здатний індукувати експресію BDNF [1, 7].

Висновки: органічний зв'язок між фізичною активністю та нейропластичністю активно досліджується. Встановлено, що центральним регулятором цього взаємозв'язку є нейропептид BDNF. Інші фактори можуть мати безпосередній вплив на клітини ЦНС, однак основні їхні ефекти реалізуються із залученням системи BDNF. Перспективним є застосування дозованих ФН для покращення ефективності інтелектуальної праці (пам'ять, мислення, увага тощо), що показали результати опитування, а також для профілактики і допоміжного лікування нейродегенеративних захворювань.

Ключові слова: фізичні навантаження, нейропластичність, brain-derived neurotrophic factor.

Література:

1. Cefis M, Chaney R, Wirtz J, Méloux A, Quirié A, Leger C, et al. Molecular mechanisms underlying physical exercise-induced brain BDNF overproduction. Front Mol Neurosci. 2023;16:1275924. doi: 10.3389/fnmol.2023.1275924.
2. Wang CS, Kavalali ET, Monteggia LM. BDNF signaling in context: From synaptic regulation to psychiatric disorders. Cell. 2022;185(1):62-76. doi: 10.1016/j.cell.2021.12.003.
3. Jin W. Regulation of BDNF-TrkB Signaling and Potential Therapeutic Strategies for Parkinson's Disease. J Clin Med. 2020;9(1):257. doi: 10.3390/jcm9010257.
4. Arévalo JC, Deogracias R. Mechanisms Controlling the Expression and Secretion of BDNF. Biomolecules. 2023;13(5):789. doi: 10.3390/biom13050789.
5. Xue X, Liu B, Hu J, Bian X, Lou S, et al. The potential mechanisms of lactate in mediating exercise-enhanced cognitive function: a dual role as an energy supply substrate and a signaling molecule. Nutr Metab (Lond). 2022;19(1):52. doi: 10.1186/s12986-022-00687-z.
6. Lin TW, Kuo YM. Exercise benefits brain function: the monoamine connection. Brain Sci. 2013;3(1):39-53. doi: 10.3390/brainsci3010039.
7. Ben-Zeev T, Shoenfeld Y, Hoffman JR. The Effect of Exercise on Neurogenesis in the Brain. Isr Med Assoc J. 2022;24(8):533-538.

РОЛЬ AMPK-СИГНАЛІНГУ У ПЕРЕМИКАННІ МЕТАБОЛІЧНИХ ШЛЯХІВ ПРИ ФІЗИЧНИХ НАВАНТАЖЕННЯХ

Оначенко М. С.

Науковий керівник: к.хім.н., доцентка Гончарова С. А.
Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології
Завідувач кафедри: к.біол.н., доцентка Яніцька Л. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: фізична реабілітація поряд зі спортом найвищих досягнень вимагає від організму стрімкої адаптації до змін у його енергетичному забезпеченні. Головним механізмом, що дозволяє клітині вижити за умов дефіциту енергії, є її здатність переключати метаболічну активність із процесів конструювання (анаболізму) на процеси руйнування субстратів (катаболізму) задля поновлення запасів аденозинтрифосфату (АТФ). Центральну регуляторну роль у цьому процесі відіграє протеїнкіназа, активована 5'-аденозинмонофосфатом (AMPK). Зрозуміти, як саме молекулярно активується AMPK, є запорукою вдосконалення реабілітаційних методик та запобігання розвитку виснаження метаболічного характеру [1].

Мета роботи: провести аналіз біохімічних та молекулярних шляхів, якими клітина розпізнає брак енергії та запускає катаболічні процеси через систему AMPK, а також визначити значення цього механізму у сфері фізичної терапії.

Матеріали та методи дослідження: опрацьовано наукову літературу шляхом системного аналізу матеріалів, опублікованих між 2018 та 2024 роками. Використано бази даних PubMed, Scopus та Google Scholar. Пошук здійснювався за термінами: "AMPK signaling", "energy metabolism", "mTOR inhibition", "exercise biochemistry".

Результати дослідження: моніторинг джерел демонструє, що AMPK виконує функцію головного детектора енергетичного стану клітини. У стані спокою, коли рівень АТФ є високим, активність AMPK залишається пригніченою. Під час значного фізичного навантаження потреба в АТФ зростає, що спричиняє зростання концентрації аденозиндифосфату (АДФ) та аденозинмонофосфату (АМФ). Доведено, що зв'язок АМФ із gamma-підрозділом кінази викликає зміни у її просторовій структурі, роблячи її доступною для фосфорилювання та, відповідно, активації [2].

Увімкнена AMPK відновлює енергетичний гомеостаз через два основні механізми. По-перше, вона припиняє енергозатратні анаболічні реакції. Ключовим кроком тут є гальмування комплексу mTORC1, відповідального за синтез білкових структур. Це дозволяє організму тимчасово призупинити м'язовий ріст у критичний момент навантаження, зберігаючи енергетичні ресурси. По-друге, AMPK стимулює запуск катаболічних каскадів: посилюється окислення жирних кислот, активізується гліколітичний

шлях, а також сприяє міграції переносника глюкози GLUT4 до клітинної мембрани, що посилює надходження глюкози до м'язів, незалежно від дії інсуліну [3]. У контексті фізичної терапії це підкреслює життєву необхідність контрольованих навантажень для пацієнтів з метаболічними порушеннями, оскільки саме стимуляція AMPK допомагає відновити нормальну чутливість тканин до інсуліну.

Висновки: AMPK є визначальним молекулярним перемикачем, який забезпечує гнучкість (пластичність) метаболічної системи під час рухової активності. Здатність клітини трансформуватися з анаболічного режиму на катаболічний прямо залежить від співвідношення концентрацій АМФ до АТФ [4]. Врахування цього біохімічного принципу є обов'язковим при проєктуванні індивідуалізованих програм фізичної реабілітації, спрямованих на корекцію дисбалансів у метаболізмі.

Ключові слова: енергетичний обмін, AMPK, mTOR, АТФ, фізична реабілітація.

Література:

1. Herzig S, Shaw RJ. AMPK: guardian of metabolism and mitochondrial homeostasis. Nat Rev Mol Cell Biol. 2018;19(2):121-135. doi: 10.1038/nrm.2017.95.
2. Trefts E, Williams AS, Wasserman DH. Exercise and the Regulation of Hepatic Metabolism. Prog Mol Biol Transl Sci. 2015;135:203-225. doi: 10.1016/bs.pmbts.2015.07.010.
3. Kjøbsted R, Hingst JR, Fentz J, Foretz M, Sanz MN, Pehmøller C, et al. AMPK in skeletal muscle function and metabolism. FASEB J. 2018;32(4):1741-1777. doi: 10.1096/fj.201700442R.
4. Drake JC, Wilson RJ, Yan Z. Molecular mechanisms for mitochondrial adaptation to exercise training in skeletal muscle. FASEB J. 2016;30(1):13-22. doi: 10.1096/fj.15-276337.

МОЛЕКУЛЯРНО-БІОХІМІЧНІ АСПЕКТИ ФІЗИЧНОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ ХОНДРОМАЛЯЦІЇ НАДКОЛІННИКА У СПОРТСМЕНІВ

Петренко М. С.

Науковий керівник: к.пед.н., доцентка Постернак Н. О.
Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології
Завідувачка кафедри: к.біол.н., доцентка Яніцька Л. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: хондромаляція надколінника – дегенеративне ураження хряща пателлофеморального зчленування, що є частою причиною переднього болю в колінному суглобі у фізично активних осіб [2, 8]. Основними чинниками є механічне перевантаження та біомеханічні порушення, які спричиняють нерівномірний розподіл навантаження і мікротравматизацію хряща [1, 3].

Мета роботи: аналіз молекулярно-біохімічних механізмів хондромаляції надколінника та реабілітаційних стратегій, ураховуючи дозозалежну відповідь хряща на механічні навантаження.

Матеріали та методи дослідження: аналіз досліджень з метою узагальнення даних щодо механізмів дегенерації суглобового хряща при хондромаляції надколінника та оцінки ефективності підходів фізичної терапії і лікувальних методів, спрямованих на підтримку функціональної активності хондроцитів.

Результати: на ранніх стадіях: зниження вмісту протеогліканів і агрекану, дезорганізація колагену II типу та порушення гідратації матриксу, що зменшує еластичність, здатність до амортизації. Прозапальні цитокіни (IL-1β, IL-6, TNF-α) активують NF-κB-залежні шляхи, підвищуючи експресію MMP-13 і ADAMTS-4/5 – ключових ферментів деградації колагену й протеогліканів [2, 8]. Важливий оксидативний стрес: надлишок ROS ушкоджує макромолекули матриксу, пригнічує SOX9 і COL2A1 та сприяє старінню хондроцитів [7, 8]. Помірне навантаження викликає зворотні зміни (зокрема за даними T1ρ-МРТ), тоді як хронічне перевантаження зміщує баланс у бік катаболізму та прогресування дегенерації [8].

Дозовані вправи середньої інтенсивності стимулюють експресію SOX9, COL2A1, агрекану, а також факторів росту (TGF-β, IGF-1, BMP), підтримуючи хондрогенез і синтез матриксу. Механічне навантаження впливає і на мікроРНК-профіль: підвищення miR-140 асоціюється з пригніченням ADAMTS-5 та збереженням протеогліканів [6,11]. Натомість надмірні або біомеханічно некоректні навантаження активують MMP-13, ADAMTS-4/5 і прозапальні сигнали, що підтверджує дозозалежний характер відповіді хряща [7, 8].

Значущим є поєднання силових вправ (з акцентом на медіальну частину квадрицепса та стабілізатори тазу) з мануальними техніками, нормалізуючи кінематику суглоба й нервово-м'язову координацію [5]. Підхід сприяє рівномірному розподілу навантаження, зменшенню запалення та формуванню «хондропротективного» біохімічного середовища [1, 2, 3].

Допоміжні біологічні методи – PRP, гіалуронова кислота, фотобіомодуляція (PBM), клітинні технології (MSC, MACI) – реалізують переважно паракринні й імуномодулювальні ефекти: знижують рівні IL-1β і TNF-α, пригнічують MMP-13, посилюють синтез колагену II та протеогліканів [4, 7]. Створюють сприятливі умови для реабілітаційних програм, особливо на ранніх етапах із вираженим болем.

Індекс маси тіла є фактором ризику: надлишкова маса тіла підсилює механічне перевантаження і системне запалення (адипокіни, цитокіни), тоді як дефіцит маси–недостатня м'язова стабілізація, порушенням анаболічних процесів у хрящі [7].

Висновки: отримані результати узагальнення літературних даних дозволяють розширити уявлення про молекулярно-біохімічні механізми адаптації суглобового хряща до дозованого механічного навантаження та обґрунтувати доцільність інтеграції біологічних і реабілітаційних підходів у лікуванні хондромаляції надколінника.

Ключові слова: хондромаляція надколінка, пателлофеморальний синдром, м'язовий дисбаланс, фізична терапія, молекулярні механізми.

Література:

1. Jeon H, Donovan L, Thomas AC. Exercise-Induced Changes in Femoral Cartilage Thickness in Patients With Patellofemoral Pain. J Athl Train. 2023;58(2):128-135. doi: 10.4085/1062-6050-0602.21.
2. Petrigna L, Trovato B, Roggio F, Castorina A, Musumeci G. Molecular Assessment of Healthy Pathological Articular Cartilages in Physically Active People: A Scoping Review. Int J Mol Sci. 2023;24(4):3662. doi: 10.3390/ijms24043662.
3. Chen H, Asawaphureekorn S, Manimmanakorn N, Wang X. Efficacy of Adjunctive Photobiomodulation in Patellofemoral Pain Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. Arch Rehabil Res Clin Transl. 2026;8:100585. doi: 10.1016/j.arrct.2026.100585.
4. Gomez Y, Demircioglu G. Enhancing rehabilitation outcomes in chondromalacia Patella: The impact of combining manipulative therapy with a structured exercise program. J Back Musculoskelet Rehabil. 2026;39(3):808-816. doi: 10.1177/10538127251391087.
5. Elias JJ, Farrow LD, Lartey R, Ok AH, Li M, Yang M, et al. Patellofemoral Cartilage Degradation Based on T1ρ Relaxation Times Varies Inversely With BMI After Patellar Dislocation. Orthop J Sports Med. 2025;13(5):23259671251334634. doi: 10.1177/23259671251334634.
6. Kacprzak B, Stańczak M, Bielenda B, Yarmohammadi AA, Hagner-Derengowska M, et al. Molecular Aspects of Cartilage Microfracturation: Rehabilitation Insights. Orthop Rev (Pavia). 2025;17:129917. doi: 10.52965/001c.129917.
7. Morgan K, Carter J, Cazzola D, Walhin JP. Physical activity and joint health: Implications for knee osteoarthritis disease pathophysiology and mechanics. Exp Physiol. 2024. doi: 10.1113/EP092240.
8. Zhang ZY, Huang L, Tian L, Yi J, Gao M, Wang XQ, et al. Home-based vs center-based exercise on patient-reported and performance-based outcomes for knee osteoarthritis: a systematic review with meta-analysis. Front Public Health. 2024;12:1360824. doi: 10.3389/fpubh.2024.1360824.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ ІНТЕНСИВНОЇ ФІЗИЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ ПРИ НЕВРАЛЬНІЙ АМІОТРОФІЇ ШАРКО-МАРІ-ТУТА

Підгаєцький А. С.

Науковий керівник: к.біол.н. старший викладач Білявський С. М.
Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології
Завідувачка кафедри: к.біол.н., доцентка Яніцька Л. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: хвороба Шарко-Марі-Тута (ШМТ) є найпоширенішою спадковою моторно-сенсорною полінейропатією, фенотип якої найчастіше зумовлений дуплікацією гена периферичного мієлінового протеїну 22 (PMP22) [1, 2]. Оскільки на сьогодні не існує патогенетично обґрунтованого лікуван-

ня, єдиним дієвим підходом для корекції дистальної м'язової гіпотрофії, порушень ходи (степаж) та деформації стоп (стопа Фрідрейха) залишається комплексна фізична терапія [1, 2].

Мета роботи: проаналізувати клінічну значущість молекулярно-генетичного скринінгу та оцінити ефективність сучасних методів фізичної реабілітації у стримуванні прогресування інвалідизації пацієнтів із ШМТ.

Матеріали та методи дослідження: проведено аналіз сучасних міжнародних наукових публікацій та результатів клінічних випробувань (2023-2025 рр.), зокрема ретроспективних когортних досліджень та випробувань ефективності інтенсивної кінезіотерапії та локомоторної терапії [3, 4, 5].

Результати дослідження: молекулярно-генетична верифікація (ідентифікація мутації гена PMP22 на хромосомі 17) дозволяє точно підтвердити діагноз і вчасно розпочати специфічну багатовекторну реабілітацію [1, 2]. Доведено, що застосування інтенсивної кінезіотерапії об'єктивно покращує функцію нервового волокна: швидкість проходження нервового імпульсу на нижніх кінцівках достовірно зростає з 37,1 до 60,4 м/с [3]. Масштабне ретроспективне дослідження за участю 37 пацієнтів довело, що інтенсивні курси реабілітації (2–4 год. на день) достовірно покращують силу м'язів, збільшують швидкість ходи та знижують рівень втоми [4]. Проте після припинення занять функціональні здобутки втрачаються протягом 12 місяців, що зумовлює критичну необхідність безперервності терапії [4]. Вирішенням проблеми регресу є впровадження домашніх мультисенсорних програм на баланс та зміцнення проксимальних м'язів, які довели високий рівень залученості (до 91%) та сприяють довготривалому збереженню координації рухів у пацієнтів із ШМТ типу 1А [5].

Висновки: молекулярна медицина забезпечує точну діагностику ШМТ, проте основою клінічного ведення залишається своєчасна персоналізована фізична терапія [1, 2]. Регулярна кінезіотерапія є клінічно значущою для об'єктивного покращення нервової провідності та підтримки рухової функції [3], тоді як перерви у терапії призводять до втрати результатів [4], що обґрунтовує обов'язковість інтеграції постійних домашніх підтримуючих програм [5].

Ключові слова: хвороба Шарко-Марі-Тута, ген PMP22, фізична терапія, кінезіотерапія, полінейропатія.

Література:

1. Sivera Mascaró R, García Sobrino T, Horga Hernández A, Pelayo Negro AL, Alonso Jiménez Y, Antelo Pose A, et al. Guía práctica de diagnóstico y manejo en la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth en España. Neurología. 2025;40:290-305. doi:10.1016/j.nrl.2023.11.004.
2. Sidelkovskyi OL, Hasiuk TV, Chechotenko VV, Rybalko OY. Clinical markers of Charcot-Marie-Tooth disease (own experience). Int Neurol J. 2024;20(5):250-252. doi:10.22141/2224-0713.20.5.2024.1093.
3. Rybalko L, Kletsenko L, Vyshar Y, Heta A, Żukow X, Levkov A, et al. Application of kinesitherapy within the process of rehabilitation of patients with Charcot-Marie-Tooth nerval amyotrophia. Eur J Clin Exp Med. 2023;21(1):169-179. doi:10.15584/ejcem.2023.1.22.
4. Ferraro F, Calafiore D, Curci C, Fortunato F, Carantini I, Genovese F, et al. Effects of intensive rehabilitation on functioning in patients with mild and moderate Charcot–Marie-Tooth disease: a real-practice retrospective study. Neurol Sci. 2024;45:289-297. doi:10.1007/s10072-023-06998-0.
5. Dudziec MM, Lee LE, Massey C, Tropman D, Skorupinska M, Laurá M, et al. Home-based multi-sensory and proximal strengthening program to improve balance in Charcot–Marie–Tooth disease Type 1A: A proof of concept study. Muscle Nerve. 2024;69(3):354-361. doi:10.1002/mus.28032.

РАБДОМІОЛІЗ У СПОРТСМЕНІВ: КЛІНІЧНІ АСПЕКТИ ТА РЕАБІЛІТАЦІЯ

Соловей О. А.

Науковий керівник: к.біол.н., старший викладач Білявський С. М.
Кафедра медичної хімії та молекулярної біології
Завідувач кафедри: к.біол.н., доцентка Яніцька Л. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: рабдоміоліз у спортсменів є однією з актуальних проблем сучасної спортивної медицини. Надмірне фізичне навантаження, особливо при інтенсивних тренуваннях або силових програмах, може призводити до масового руйнування м'язових клітин і виходу креатинкінази та міоглобіну у

кров. Цей процес спричиняє порушення метаболізму, електролітного балансу, а також підвищує ризик розвитку гострого ураження нирок та порушень серцевого ритму. Біохімічне обґрунтування розвитку рабдоміолізу дозволяє точніше визначати інтенсивність фізичного навантаження, профілактувати ускладнення та планувати ефективні програми реабілітації для спортсменів.

Мета роботи: комплексний аналіз біохімічних механізмів розвитку рабдоміолізу у спортсменів та його клінічних проявів, огляд практичних рекомендацій щодо поетапної фізичної реабілітації і безпечного повернення до спортивної діяльності.

Матеріали та методи дослідження: пошук та аналіз базових наукових публікацій опублікованих в базах PubMed та Google Scholar стосовно рабдоміолізу у спортсменів, а також оцінка рекомендацій фізичної реабілітації після повернення до тренувальної діяльності.

Результати: рабдоміоліз у спортсменів формується внаслідок механічного та метаболічного стресу м'язових волокон. Надмірні фізичні навантаження призводять до руйнування сарколеми, що спричиняє вихід внутрішньоклітинних компонентів у кров, зокрема креатинкінази, міоглобіну та електролітів. Цей процес може бути і наслідком одноразових інтенсивних тренувань, і повторюваних високих навантажень протягом тривалого часу [1]. Патофізіологічно ключову роль відіграє накопичення Ca2+ всередині клітин, що активує протеолітичні ензими та некроз м'язових волокон, а також оксидативний стрес, порушення енергетичного обміну та запальні реакції, які посилюють ушкодження м'язової тканини [2]. Клінічними проявами є: м'язовий біль і слабкість, набряк уражених груп м'язів, обмеження рухливості, а у тяжких випадках – міоглобінурію. Лабораторні дослідження підтверджують значне підвищення рівня креатинкінази, що корелює з тяжкістю ушкодження м'язів [3]. Гостре ураження нирок є одним із найнебезпечніших ускладнень, оскільки міоглобін, відкладається в ниркових канальцях, викликаючи оклюзію та токсичне ушкодження епітелію і може призвести до ниркової недостатності, що потребує інтенсивної терапії та ретельного моніторингу [4]. Реабілітація спортсменів після рабдоміолізу повинна проводитися поетапно: 1. нормалізація клінічних симптомів і лабораторних показників. 2. поступове збільшення фізичного навантаження, контроль за гідратацією та електролітним балансом, а також навчання спортсмена адекватному самоконтролю під час тренувань для попередження рецидивів [5].

Висновки: рабдоміоліз у спортсменів є серйозним патологічним станом, пов'язаним з енергетичним виснаженням м'язових клітин та порушенням іонного балансу. Раннє виявлення, правильна діагностика та поетапна фізична реабілітація дозволяють запобігти ускладненням, забезпечити безпечне повернення до тренувальної діяльності та підвищити ефективність відновлення спортсменів після інтенсивних навантажень.

Ключові слова: рабдоміоліз, спортсмен, м'язове ушкодження, креатинкіназа, міоглобін, фізична реабілітація.

Література:

1. Chavez LO, Leon M, Einav S, Varon J. Beyond muscle destruction: a systematic review of rhabdomyolysis for clinical practice. Crit Care. 2016;20(1):135. doi:10.1186/s13054-016-1314-5.
2. Scalco RS, Snoeck M, Quinlivan R, Treves S, Laforêt P, Jungbluth H, Voermans NC. Exertional rhabdomyolysis: physiological response or manifestation of an underlying myopathy? BMJ Open Sport Exerc Med. 2016;2(1):e000151. doi:10.1136/bmjsem-2016-000151.
3. Tietze DC, Borchers J. Exertional rhabdomyolysis in the athlete: a clinical review. Sports Health. 2014;6(4):336-339. doi:10.1177/1941738114523544.
4. Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. N Engl J Med. 2009;361(1):62-72. doi:10.1056/NEJMra0801327.
5. Schleich K, Slayman T, West D, Smoot K. Return to play after exertional rhabdomyolysis. J Athl Train. 2016;51(5):406-409. doi:10.4085/1062-6050-51.5.12.

Molecular Immunology, Infectology and Immunobiotechnology Section /
Секція молекулярної імунології, інфектології та імунобіотехнологій

МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ ЦИТОКІНОВОГО ШТОРМУ ПРИ СЕСПИСІ

Адамів С. О.

Науковий керівник: к.мед.н., асистентка Толстікова К. І.
Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології
Завідувачка кафедри: к.біол.н., доцентка Яніцька Л. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: цитокіновий шторм (ЦШ) – системний запальний синдром, що розвивається при тяжких інфекціях, сепсисі, COVID-19 та як ускладнення імунотерапії. Характеризується надмірною активацією імунних клітин та значним підвищенням рівня цитокінів у крові. Супроводжується розвитком небезпечних для життя станів, таких як фульмінантний міокардит, гострий респіраторний дистрес-синдром, первинний або вторинний гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз та системна поліорганна недостатність (СПОН) [1].

Мета роботи: проаналізувати та систематизувати сучасні дані щодо сигнальних шляхів розвитку цитокінового шторму при сепсисі з метою з'ясування механізмів поліорганної дисфункції та визначення перспективних напрямків таргетної імуномодулюючої терапії.

Матеріали та методи дослідження: аналіз наукових публікацій 2021–2025 рр., індексованих у базах PubMed та Web of Science.

Результати: патогенез ЦШ зумовлений надмірною активацією вродженого імунітету через Toll-like рецептори (TLRs), які розпізнають PAMPs (патоген-асоційовані молекулярні патерни) та DAMPs (молекули пошкодження). Це активує внутрішньоклітинні сигнальні шляхи MyD88- та TRIF-залежні, що призводить до масивного вивільнення прозапальних медіаторів – цитокінів, хемокінів, інтерферонів, реактивних видів кисню (ROS) та реактивних видів азоту (RNS) [2].

Всередині клітини додатково активуються сенсори NLRP3 (NACHT, leucine-rich repeat, pyrin domain-containing protein 3) та RIG-I (retinoic acid-inducible gene I), які реагують на PAMPs і DAMPs у цитоплазмі. NLRP3 формує інфламасомний комплекс, що активує каспазу-1, перетворюючи неактивні цитокіни IL-1β (інтерлейкін-1β) та IL-18 (інтерлейкін-18) у їх активні форми, секретуються з клітини та підсилюють запальну відповідь.

Цей процес посилюється додатковими факторами: дисбаланс іонів (K^+, Ca^{2+}), накопичення ROS, пошкодження мітохондрій, а також утворення нейтрофільних екстрацелюлярних пасток (NETs), активація комплементу (C3a, C5a) і активація коагуляційного каскаду та розвиток коагулопатії. Усі ці механізми взаємно підсилюють один одного, підтримуючи неконтрольовану активацію макрофагів, моноцитів та нейтрофілів.

У результаті формується системна запальна відповідь, яка веде до поліорганної дисфункції та високої летальності при сепсисі [3, 4].

Висновки: ЦШ при сепсисі зумовлений надмірною активацією рецепторів вродженого імунітету (зокрема Toll-like рецепторів) та інфламасомного комплексу NLRP3, що призводить до гіперпродукції IL-1β та IL-18 і розвитку системного запалення. Це лежить в основі розвитку СПОН та високої летальності. NLRP3 розглядається як перспективна мішень для таргетної терапії при сепсисі [5].

Ключові слова: цитокіновий шторм, сепсис, NLRP3-інфламасома, IL-1β, поліорганна дисфункція.

Література:

1. Nie J, Zhou L, Tian W, et al. Deep insight into cytokine storm: From pathogenesis to treatment. Signal Transduct Target Ther. 2025;10(1):112. doi: 10.1038/s41392-025-02178-y.
2. Hiti L, Markovič T, Lainscak M, et al. The immunopathogenesis of a cytokine storm. Cytokine Growth Factor Rev. 2025;82:1–17. doi: 10.1016/j.cytogfr.2024.12.003.
3. Root-Bernstein R. Innate receptor activation patterns involving TLR and NLR synergisms in COVID-19, ALI/ARDS and sepsis cytokine storms: A review and model making novel predictions and therapeutic suggestions. Int J Mol Sci. 2021;22(4):2108. doi: 10.3390/ijms22042108.

4. Ma Y, Meng J, Sun F, Lei M. Targeting the NLRP3 inflammasome in sepsis: Molecular mechanisms and therapeutic strategies. Cytokine Growth Factor Rev. 2025;86:57–70. doi: 10.1016/j.cytogfr.2025.09.006.
5. Saavedra-Torres JS, Pinzón-Fernández MV, Ocampo-Posada M, Nati-Castillo HA, Jiménez Hincapie LA, Cadrazo-Gil EJ, et al. Inflammasomes and signaling pathways: Key mechanisms in the pathophysiology of sepsis. Cells. 2025;14(12):930. doi: 10.3390/cells14120930.

РОЛЬ ІМУННИХ КОНТРОЛЬНИХ ТОЧОК У РОЗВИТКУ АУТОІМУННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ: МОЛЕКУЛЯРНИЙ АНАЛІЗ PD-1 ТА CTLA-4

Бакатіна А. Ю.

Науковий керівник: PhD, асистент Коляденко Д. І.
Кафедра внутрішньої медицини з курсом ревматології та кардіології
Завідувач кафедри: д.мед.н., професор Яременко О. Б.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: на сьогодні описано близько 100 аутоімунних захворювань, які уражають 4,6-10,2% населення, з тенденцією до зростання захворюваності та поширеності протягом останніх 30 років. Імуноопосередкована агресія до власних тканин при аутоімунних захворюваннях зумовлена порушенням імунної регуляції та толерантності [1-2].

Мета роботи: проаналізувати молекулярні механізми регуляції імунної толерантності за участю PD-1 (programmed cell death protein 1) і CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4) та з'ясувати їх роль у розвитку аутоімунних захворювань.

Матеріали та методи дослідження: аналіз публікацій у міжнародній науковометричній базі даних PubMed за ключовими словами «immune checkpoints», «autoimmune disease» за 2021-2026 рр.

Результати: імунні контрольні точки є «воротарями»-регуляторами Т-клітинної відповіді, підтримуючи баланс між стимулюючими та інгібуючими сигналами. Їх активація відбувається при взаємодії рецепторів і лігандів, що експресуються на поверхні імунних і негемопоетичних клітин. Основними інгібіторними рецепторами, що забезпечують первинне гальмування аутореактивності, є PD-1 та CTLA-4 [3].

PD-1 складається з IgV-, IgC-подібного, трансмембранного та внутрішньоклітинного доменів із залишками тирозину ITIM та ITSM. PD-1 експресується на активованих Т- і В-клітинах, NK, макрофагах і дендритних клітинах. Зв'язування з лігандами PD-L1 і PD-L2 активує фосфатазу SHP-2, яка дефосфорилює компоненти Т-клітинного рецептора (TCR) та блокує шлях PI3K/Akt. Це пригнічує проліферацію Т-клітин і продукцію прозапальних цитокінів (ІФН-γ, ІЛ-2) [4-6].

CTLA-4 експресується на активованих Т-клітинах, механізм його дії базується на вищій спорідненості до лігандів CD80/CD86, ніж у костимулюючого рецептора CD28. Шляхом ендоцитозу CTLA-4 видаляє ці ліганди з поверхні антигенпрезентуючих клітин, пригнічуючи костимуляцію та активацію Т-клітин. Узгодженість між CTLA-4 і CD28 є критичним для підтримання Т-клітинного гомеостазу [7].

Зниження експресії PD-1, CTLA-4 або їх лігандів порушує інгібіторні механізми імунної регуляції та підвищує ризик аутоімунних захворювань. Найчастішою причиною є поліморфізми або мутації генів, що кодують білки імунних контрольних точок (наприклад, синдром CHAI – гаплонедостатність CTLA-4). Крім того, можливе підвищення рівня розчинної форми sPD-1, що блокує ліганди від зв'язування з трансмембранною формою PD-1. Варто згадати також ятрогенні імуноопосередковані побічні явища, що виникають при застосуванні інгібіторів імунних контрольних точок у терапії раку [6-7]. З іншого боку, агоністи інгібіторних імунних контрольних точок розглядаються як перспективний напрямок лікування аутоімунних захворювань. Зокрема, препарат абатацепт (CTLA4-Ig) продемонстрував ефективність при ревматоїдному артриті, знижуючи активність макрофагів і блокуючи костимуляцію Т-клітин [8].

Висновки: функціональна активність PD-1 та CTLA-4 є критичним бар'єром проти розвитку аутоагресії. Розуміння цих механізмів може сприяти розробці нових методів профілактики та лікування аутоімунних захворювань.

Ключові слова: PD-1, CTLA-4, аутоімунні захворювання, імунні контрольні точки.

Література

1. Abend AH, He I, Bahroos N, Christianakis S, Crew AB, Wise LM, et al. Estimation of prevalence of autoimmune diseases in the United States using electronic health record data. J Clin Invest. 2024;135(4):e178722. doi: 10.1172/JCI178722.
2. Conrad N, Misra S, Verbakel JY, Verbeke G, Molenberghs G, Taylor PN, et al. Incidence, prevalence, and co-occurrence of autoimmune disorders over time and by age, sex, and socioeconomic status: a population-based cohort study of 22 million individuals in the UK. Lancet. 2023;401(10391):1878-1890. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00457-9.
3. Rezazadeh-Gavgani E, Majidazar R, Lotfinejad P, Kazemi T, Shamekh A, et al. Immune Checkpoint Molecules: A Review on Pathways and Immunotherapy Implications. Immun Inflamm Dis. 2025;13(4):e70196. doi: 10.1002/iid3.70196.
4. Zha H, Jiang Y, Wang X, Shang J, Wang N, Yu L, et al. Non-canonical PD-1 signaling in cancer and its potential implications in clinic. J Immunother Cancer. 2021;9(2):e001230. doi: 10.1136/jitc-2020-001230.
5. Liu X, Zhao A, Xiao S, Li H, Li M, Guo W, et al. PD-1: A critical player and target for immune normalization. Immunology. 2024;172(2):181-197. doi: 10.1111/imm.13755.
6. Sagrero-Fabela N, Chávez-Mireles R, Salazar-Camarena DC, Palafox-Sánchez CA, et al. Exploring the Role of PD-1 in the Autoimmune Response: Insights into Its Implication in Systemic Lupus Erythematosus. Int J Mol Sci. 2024;25(14):7726. doi: 10.3390/ijms25147726.
7. Hossen MM, Ma Y, Yin Z, Xia Y, Du J, Huang JY, et al. Current understanding of CTLA-4: from mechanism to autoimmune diseases. Front Immunol. 2023;14:1198365. doi: 10.3389/fimmu.2023.1198365.
8. Cutolo M, Soldano S, Gotelli E, Montagna P, Campitiello R, Paolino S, et al. CTLA4-Ig treatment induces M1-M2 shift in cultured monocyte-derived macrophages from healthy subjects and rheumatoid arthritis patients. Arthritis Res Ther. 2021;23(1):306. doi: 10.1186/s13075-021-02691-9.

ОСОБЛИВОСТІ ГЕНЕТИЧНИХ ПРЕДИКТОРІВ ТРАНСПЛАНТАЦІЙНОГО ІМУНІТЕТУ ПОЗА HLA РЕГІОНОМ (TNF-A, IL-6, IL-10, TGF-B1, IFN-Г, FOXP3)

Брусило К. Л.

Науковий керівник: д.мед.н., доцентка Турова Л. О.
Кафедра клінічної та лабораторної імунології, алергології та медичної генетики
Завідувач кафедри: д.мед.н., професор Курченко А. І.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність теми: покращення довгострокового виживання трансплантатів залишається критичним питанням. Вивчення генетичних варіацій донора та реципієнта дозволяє прогнозувати ризики. Розуміння ранньої імунної відповіді, зокрема ішемічно-реперфузійної травми та ролі регуляторних генів, є ключем до персоналізації імуносупресії та досягнення операційної толерантності.

Мета роботи: дослідити роль генетичних предикторів поза HLA-регіону (TNF-α, IL-6, IL-10, TGF-β1, IFN-γ, FOXP3) у забезпеченні успішного приживлення трансплантата та прогнозуванні довгострокових наслідків трансплантації.

Матеріали та методи дослідження: бібліосемантичний метод

Результати: у перші години після реперфузії високий рівень IL-10 корелює з ранньою дисфункцією графта, а міграція CD4+ Т-клітин реципієнта до органа супроводжується активацією IFN-gamma [1]. FOXP3 та його низьке метилювання і вплив на експресію, асоціюються з успішним припиненням імуносупресії (ОТ) [2]. Поліморфний варіант гену TNF прямо впливає на функцію нирок у посттрансплантаційному періоді. Наявність Т-алеля (rs1800472) гена TGFB1 у донора подвоює ризик пізньої втрати нирки, тоді як генотип CC гена IL6 (rs1800795) є захисним фактором. Комбінація варіантів IL6 та IL10 дозволяє стратифікувати пацієнтів: 15-річне виживання у групі низького ризику становить 83.6% проти 66.3% у групі високого ризику [3,4].

Висновки: генетична детермінованість успіху трансплантації визначається складним балансом про- та протизапальних факторів поза системою HLA. Використання полігенних шкал ризику та епігенетичного аналізу дозволяє персоналізувати лікування для мінімізації імуносупресії. Контроль над рівнем запальних цитокінів реципієнта в ранньому періоді є перспективною стратегією запобігання відторгненню.

Ключові слова: трансплантаційний імунітет, цитокіни, поліморфізм генів.

Література:

1. Robertson FP, et al. Inflammatory Monocytes Are Rapidly Recruited to the Post-Ischaemic Liver in Patients Undergoing Liver Transplantation and Cytokines Associated with Their Activation Correlate with Graft Outcomes. Curr Issues Mol Biol. 2025;47(1):685–702. doi: 10.3390/cimb47010049.
2. López-Díaz G, et al. Longitudinal biomarker progression and validation for predicting operational tolerance in a prospective multicenter liver transplantation immunosuppression withdrawal trial. PLoS One. 2025;20(3):e0326442. doi: 10.1371/journal.pone.0326442.
3. Merli P, et al. Role of interferon-γ in immune-mediated graft failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Haematologica. 2019;104(11):2314–2323. doi: 10.3324/haematol.2019.216101.
4. Alves LV, et al. TNF, IL-6, and IL-10 cytokines levels and their polymorphisms in renal function and time after transplantation. Immunol Res. 2020;68(4):218–226. doi: 10.1007/s12026-020-09147-3.

МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ДО АНТИБІОТИКІВ

Верницький А. В.

Науковий керівник: к.біол.н., старший викладач Білявський С. М.
Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології
Завідувач кафедри: к.біол.н., доцентка Яніцька Л. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: антибіотикорезистентність (АР) є однією з найсерйозніших загроз глобальній системі охорони здоров'я у XXI ст. За даними ВООЗ, у 2019 р. близько 1,27 млн. смертей були безпосередньо спричинені АР, а загальна кількість летальних випадків, асоційованих з нею, сягнула майже 5 млн. Згідно прогнозів, до 2050 р. цей показник може зрости до 10 млн. щорічно, що перетворить АР на провідну причину смертності у світі. Ключем до подолання цієї кризи є глибоке розуміння молекулярних механізмів, які дозволяють бактеріям уникати дії лікарських засобів.

Мета роботи: проаналізувати та узагальнити сучасні дані досліджень щодо основних молекулярних механізмів набуття та поширення резистентності до антибіотиків патогенними бактеріями.

Матеріали та методи дослідження: проведено пошук, огляд, аналіз опублікованих наукових досліджень за період 2019-2026 рр. у міжнародних базах даних (PubMed, ScienceDirect, Google Scholar) щодо механізмів формування антибіотикорезистентності.

Результати дослідження: встановлено, що АР реалізується через декілька основних молекулярних механізмів, які часто комбінуються в одного виду мікроорганізмів. Перший і найпоширеніший механізм – ензимна інактивація антибіотика, класичним прикладом якого є β-лактамази, які гідролізують β-лактамне кільце пеніцилінів та цефалоспоринів. За даними 2020-2024 рр, особливу небезпеку становлять β-лактамази розширеного спектру (Extended-Spectrum β-Lactamases, ESBL) та карбапенемази (NDM, KPC, OXA-48), які кодуються плазмідними генами та забезпечують резистентність до антибіотиків резерву [1, 2]. Гени карбапенемаз, зокрема blaNDM-1, часто локалізовані в мобільних генетичних елементах, що сприяє їх швидкому міжвидовому поширенню [3]. Другий механізм – модифікація мішені дії антибіотика. Мутації в генах, що кодують бактеріальні рибосоми, призводять до резистентності до тетрациклінів, аміноглікозидів та макролідів. Зокрема, метилювання рРНК метилтрансферазами, кодованими генами erm, блокує зв'язування макролідів, лінкозамідів та стрептограміну В (фенотип MLSB) [4]. Також мутації в генах gyrA та parC ДНК-гірази є основою резистентності до фторхінолонів [5]. Третій – активне виведення антибіотиків з клітини за допомогою ефлюксних насосів. Гіперекспресія генів, що кодують протеїни родин RND (наприклад, система AcrAB-TolC у E. coli) або MFS, знижує внутрішньоклітинну концентрацію антибіотика, роблячи його неефективним [6, 7]. Цей механізм часто забезпечує множинну резистентність, оскільки один насос може розпізнавати різні класи сполук. Четвертий механізм – зниження проникності клітинної стінки. Втрата або модифікація поринових протеїнів (наприклад, OprD у Pseudomonas aeruginosa) обмежує надходження антибіотиків, зокрема, карбапенеми, всередину клітини [2, 8].

Критичним аспектом сучасних досліджень є вивчення горизонтального перенесення генів (ГПГ) як основного драйвера епідемічного поширення резистентності. Плазміди, транспозони та інтегрони забезпечують передачу генів резистентності між різними видами бактерій, навіть у межах різних екосис-

тем [3, 9]. Особливу увагу привертають мобільні колістин-резистентні гени (mcr), які долають видовий бар'єр та швидко поширюються серед ентеробактерій [10].

Висновки: антибіотикорезистентність є складним явищем, що виникає внаслідок комбінації ензимної інактивації, зміни проникності, активного ефлюксу, модифікації мішеней та фізіологічних особливостей бактерій у біоплівках. Поширення відповідних генів за допомогою ГПГ робить АР глобальним викликом. Розуміння цих молекулярних механізмів є фундаментальною основою для розробки нових терапевтичних стратегій, зокрема інгібіторів бета-лактамаз, ефлюксних насосів та сполук, здатних руйнувати біоплівки.

Література:

1. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. Lancet. 2022;399(10325):629-655. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0.
2. Bonomo RA. β-Lactamases: A Focus on Current Challenges. Cold Spring Harb Perspect Med. 2017;7(1):a025239. doi: 10.1101/cshperspect.a025239.
3. Dunn SJ, Connor C, McNally A. The evolution and transmission of multi-drug resistant Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae: the complexity of clones and plasmids. Curr Opin Microbiol. 2019;51:51-56. doi: 10.1016/j.mib.2019.06.004.
4. Wright GD. Antibiotic resistance in the environment: a link to the clinic? Curr Opin Microbiol. 2010;13(5):589-594. doi: 10.1016/j.mib.2010.08.005.
5. Hooper DC, Jacoby GA. Mechanisms of drug resistance: quinolone resistance. Ann N Y Acad Sci. 2015;1354(1):12-31. doi: 10.1111/nyas.12830.
6. Darby EM, Trampari E, Siasat P, Gaya MS, Alav I, Webber MA, et al. Molecular mechanisms of antibiotic resistance revisited. Nat Rev Microbiol. 2023;21(5):280-295. doi: 10.1038/s41579-022-00820-y.
7. Alav I, Kobylka J, Kuth MS, Pos KM, Picard M, Blair JMA, et al. Structure, Assembly, and Function of Tripartite Efflux and Type 1 Secretion Systems in Gram-Negative Bacteria. Chem Rev. 2021;121(9):5479-5596. doi: 10.1021/acs.chemrev.1c00055.
8. Chevalier S, Bouffartigues E, Bodilis J, Maillot O, Lesouhaitier O, Feuilloley MGJ, et al. Structure, function and regulation of Pseudomonas aeruginosa porins. FEMS Microbiol Rev. 2017;41(5):698-722. doi: 10.1093/femsre/fux020.
9. Din NS, Mohd Rani F, Alattraqchi AG, Ismail S, A Rahman NI, Cleary DW, et al. Whole-genome sequencing of Acinetobacter baumannii clinical isolates from a tertiary hospital in Terengganu, Malaysia (2011-2020), revealed the predominance of the Global Clone 2 lineage. Microb Genom. 2025;11(2):001345. doi: 10.1099/mgen.0.001345.
10. Wang R, van Dorp L, Shaw LP, Bradley P, Wang Q, Wang X, et al. The global distribution and spread of the mobilized colistin resistance gene mcr-1. Nat Commun. 2018;9(1):1179. doi: 10.1038/s41467-018-03205-z

РЕГЕНЕРАТИВНА ЕНДОДОНТІЯ ПОСТІЙНИХ ЗУБІВ З НЕЗАВЕРШЕНИМ ФОРМУВАННЯМ КОРЕНЯ: ПЕРСПЕКТИВИ ТА НАПРЯМКИ РОЗВИТКУ

Кістенюк М. О.

Науковий керівник: д.мед.н., професор Біденко Н. В.
Кафедра дитячої стоматології
Завідувач кафедри: д.мед.н., професор, Савичук О. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: за останні роки з'явилось багато наукових праць, що досліджують біологію та імунологічні реакції пульпи та дентину на інфекційне ураження внаслідок карієсу чи травми. Це, в свою чергу, змінило підхід до ендодонтичного лікування зубів з несформованими верхівками. Регенеративні методики, що дозволяють продовжити формування кореня та навколишніх тканин, набули значного поширення у клінічній практиці.

Мета роботи: проаналізувати новітні підходи у регенеративних методиках лікування зубів з незавершеним формуванням коренів та перспективи їх розвитку.

Матеріали та методи дослідження: під час виконання роботи використано бібліосемантичний метод, здійснено пошук джерел, присвячених регенеративному напрямку ендодонтичного лікування зубів з незавершеним формуванням кореня глибиною 5 років.

Результати: для досягнення регенерації тканин необхідні три основні елементи: каркас, клітини (диференційовані або недиференційовані) та сигнальні молекули. Застосування тканинної інженерії та вплив на цих етапах за допомогою біоактивних молекул дозволяє керувати процесами регенерації тканин пульпарно-дентинного комплексу несформованого кореня.

Великого значення у процесі регенерації надають виділенню та застосуванню мезенхімальних стовбурових клітин зуба. До основних типів стовбурових клітин, що використовуються в регенеративній ендодонтії, належать: стовбурові клітини пульпи зуба, стовбурові клітини апікального сосочка, стовбурові клітини періодонтальної зв'язки та клітини-попередники зубного фолікула. Також розробляються різноманітні біоматеріали, які вивільняють нейромедіатори (оксид азоту), що впливають на процес загоєння тканин.

Окрім зазначеного, досліджують різноманітні каркаси, що імітують позаклітинний матрикс пульпи синтетичного та природнього походження. Широко вивчаються з цією метою ендодонтичні гідрогелі (комплексні сполуки, що містять біоактивні молекули та виконують роль каркасу для клітинних компонентів).

Висновки: розвиток регенеративних методик ендодонтичного лікування кореневих каналів зубів з незавершеним формуванням кореня здійснюється у напрямку впливу на регенеративні процеси на молекулярному рівні. Проте більшість таких методик досі залишаються на етапі лабораторних досліджень та обмежені у клінічному застосуванні.

БАР'ЄРНИЙ ПРОТЕЇН ZO-1 ТА АПОПТОТИЧНІ ФАКТОРИ (КАСПАЗА-3, BAX, BCL-XL) ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ГОСТРОМУ ЛЕГЕНЕВОМУ УШКОДЖЕННІ

Михайловська В. В.

Науковий керівник: д.мед.н., професор Зябліцев С. В.
Кафедра патофізіології
Завідувач кафедри: д.мед.н., професор Зябліцев С. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: гостре легеневе ушкодження (ГЛУ) та синдром гострого респіраторного дистресу (ГРДС) є провідними причинами летальності при критичних станах, нерідко призводячи до фіброзного ремоделювання легень. Центральними механізмами є порушення цілісності альвеолярно-капілярного бар'єра внаслідок дисфункції щільних міжклітинних контактів (TJs) та дисрегульований апоптоз паренхіматозних клітин. Ключовим регулятором TJs є Zonula Occludens-1 (ZO-1), апоптоз контролюється балансом протеїнів родини Bcl-2 (Bax, Bcl-xL) та каспазою-3 (caspase-3). Вивчення їх взаємозв'язку на різних стадіях ГЛУ є критичним для розуміння механізмів переходу до фіброзу.

Мета роботи: визначити часову динаміку вмісту протеїну ZO-1 та апоптотичних факторів (каспази-3, Bax, Bcl-xL) у тканині легень щурів на 1, 3, 5, 7, 14 та 21 добу після індукції ГЛУ та проаналізувати її зв'язок з морфологічними фазами розвитку ексудативно-геморагічної пневмонії та легеневого фіброзу.

Матеріали та методи дослідження: дослідження виконано на 47 щурах-самцях лінії Wistar (190-220 г). ГЛУ моделювали комбінованим введенням ліпополісахариду (системно та інтратрахеально) та інтратрахеального стороннього тіла (капронова нитка). Тварин виводили з експерименту на 1, 3, 5, 7, 14 і 21 добу (n=7 на термін); контроль – хибнооперовані тварини (n=5). Проводили гістологічне дослідження (гематоксилін та еозин) та імуногістохімічне визначення каспаза-3-позитивних клітин. Вміст ZO-1, каспази-3, Bax (мономер та димер) і Bcl-xL визначали методом імуноблотингу з денситометричним аналізом (TotalLab). Статистичний аналіз проводили з використанням дисперсійного аналізу (ANOVA), результати вважали значущими при $p<0,05$.

Результати: морфологічно на 1-5 добу спостерігався набряк паренхіми з геморагічним ексудатом; з 7-ї доби – проліферація фібробластів із формуванням фібрилярної сітки. На 21-у добу виявлено зони карніфікації з великою кількістю каспаза-3-позитивних клітин (35-75%). Вміст ZO-1 знижувався на 8,4-19,1% протягом 1-5 доби ($p<0,05$), досягаючи мінімуму на 7-му добу – 11,6% від контролю ($p<0,05$). На 14-21 добу спостерігалося часткове відновлення, однак рівень ZO-1 залишався зниженим на 58,2-

62,2% (p<0,05). На 21-у добу вміст активної каспази-3 перевищував контроль у 9,3 раза, мономеру Bax – у 2,8 раза (p<0,05), тоді як рівень Bcl-xL знизився у 3,2 раза (p<0,05). Пік активності каспази-3 та Bax припадав на 7-му добу, що збігалося з максимальним зниженням рівня ZO-1.

Висновки: розвиток ГЛУ супроводжується трифазною динамікою ZO-1: помірним зниженням у ранній фазі (1-5 доба), критичним колапсом на 7-му добу (11,6% від контролю) та неповним відновленням на тлі фіброзу (14-21 доба). Виявлена паралельна активація апоптотичних факторів із максимумом на 7-му добу свідчить про спільні патогенетичні механізми руйнування щільних контактів та апоптозу паренхіматозних клітин. Тривалий дисбаланс співвідношення Bax/Bcl-xL та підвищений рівень каспази-3 у пізні терміни є молекулярними маркерами неповноцінної репарації альвеолярного епітелію та можуть виступати чинниками фіброгенезу, що обґрунтовує перспективність ZO-1 і апоптотичних білків як терапевтичних мішеней при ГРДС.

Ключові слова: гостре легеневе ушкодження, ZO-1, щільні міжклітинні контакти, апоптоз, каспаза-3, Bax, Bcl-xL, фіброз.

МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ ВАКЦИН НОВОГО ПОКОЛІННЯ У ФОРМУВАННІ ІМУНОЛОГІЧНОЇ ПАМ'ЯТІ

Падалка В. В.

Науковий керівник: к.пед.н., доцент Постернак Н. О.
Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології
Завідувач кафедри: к.біол.н., доцент Яніцька Л. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: mRNA-вакцини стали ключовим інструментом боротьби з COVID-19 та активно досліджуються для профілактики інших інфекцій і онкологічних захворювань [1, 4]. Вони забезпечують внутрішньоклітинний синтез антигену та формують комплексну імунну відповідь [2, 8].

Мета роботи: проаналізувати молекулярні механізми дії mRNA-вакцин і формування В- і Т-клітин пам'яті, визначити ефективність порівняно з класичними платформами та перспективи персоналізації імунізації [2, 5].

Матеріали та методи дослідження: систематичний огляд досліджень 2024-2025 рр. щодо клітинних та молекулярних механізмів дії mRNA-вакцин для розуміння процесів формування імунної пам'яті та оцінки ефективності mRNA-вакцин порівняно з традиційними платформами [3,6,7,9].

Результати: mRNA-вакцини доставляють антиген у клітину за допомогою ліпідних наночастинок, які захищають mRNA від деградації та забезпечують ефективний внутрішньоклітинний синтез антигену. Синтезований антиген презентується на молекулах MHC I та II, що активує CD8+ цитотоксичні та CD4+ хелперні Т-лімфоцити. Активовані Т-хелпери стимулюють диференціацію В-клітин і продукцію високоспецифічних антитіл, тоді як цитотоксичні Т-клітини формують довготривалу клітинну пам'ять [2, 6].

Tfh-клітини індукують активність гермінативних центрів, сприяючи дозріванню антитіл та формуванню стабільної В-клітинної пам'яті. Одночасно активація Toll-like рецепторів (TLR7/8) та інтерферонових шляхів підсилює виживання і проліферацію як Т-, так і В-клітин, забезпечуючи стійку імунологічну пам'ять [10].

Формуються підтипи Т-клітин пам'яті: центральні (Tcm), ефекторні (Tem) та тканинні (Trm), що забезпечує швидкий локальний і системний захист при повторному контакті з антигеном [3, 7]. mRNA-вакцини демонструють більш широку активацію імунітету порівняно із субодиничними вакцинами, швидку генерацію антитіл і тривалу пам'ять, що підвищує ефективність проти нових штамів і створює потенціал для персоналізованих підходів [2, 8]. Основні обмеження – нестабільність mRNA та необхідність бустерних доз для підтримки високого рівня антитіл [1].

Висновки: mRNA-вакцини відтворюють природну імунну відповідь, одночасно активуючи гуморальну та клітинну складові імунітету. Потужність і тривалість пам'яті забезпечується синергією Tfh-клітин, гермінативних центрів та вродженого імунітету через TLR7/8 та інтерферонові шляхи. Диференціація Т-клітин пам'яті на Tcm, Tem і Trm гарантує локальний, системний і швидкий захист, що

відрізняє mRNA-платформу від субодиничних вакцин. Перспективи розвитку зосереджуються на підвищенні стабільності mRNA та оптимізації схем бустерних доз для підтримки довготривалої високоефективної імунної відповіді.

Ключові слова: mRNA-вакцини, гермінативні центри, Tfh-клітини, B-клітини пам'яті, T-клітини пам'яті, Toll-like рецептори.

Література:

1. Li J, Liu Y, Dai J, Yang L, Xiong F, Xia J, Jin J, Wu Y, Peng X. mRNA Vaccines: Current Applications and Future Directions. MedComm (2020). 2025 Oct 30;6(11):e70434. doi: 10.1002/mco2.70434. PMID: 41179708; PMCID: PMC12572956.
2. Leong KY, Tham SK, Poh CL. Correction: Revolutionizing immunization: a comprehensive review of mRNA vaccine technology and applications. Virol J. 2025 Aug 9;22(1):272. doi: 10.1186/s12985-025-02880-x. Erratum for: Virol J. 2025 Mar 12;22(1):71. doi: 10.1186/s12985-025-02645-6. PMID: 40781629; PMCID: PMC12335058.
3. Davis-Porada J, George AB, Lam N, Caron DP, Gray JI, Huang J, Hwu J, Wells SB, Matsumoto R, Kubota M, Lee Y, Morrison-Colvin R, Jensen IJ, Ural BB, Shaabani N, Weiskopf D, Grifoni A, Sette A, Szabo PA, Teijaro JR, Sims PA, Farber DL. Maintenance and functional regulation of immune memory to COVID-19 vaccines in tissues. Immunity. 2024 Dec 10;57(12):2895-2913.e8. doi: 10.1016/j.immuni.2024.10.003. Epub 2024 Nov 6. PMID: 39510068; PMCID: PMC11634668.
4. Zhang, Z., Du, J., Zhang, D. et al. Research progress of mRNA vaccines for infectious diseases. Eur J Med Res 30, 792 (2025). https://doi.org/10.1186/s40001-025-03060-x.
5. Bozhkova M, Raycheva R, Petrov S, Dudova D, Kalfova T, Murdjeva M, Taskov H, Shivarov V. Humoral and Memory B Cell Responses Following SARS-CoV-2 Infection and mRNA Vaccination. Vaccines (Basel). 2025 Jul 28;13(8):799. doi: 10.3390/vaccines13080799. PMID: 40872886; PMCID: PMC12390443.
6. Seder RA, Hill AV. Vaccines against intracellular infections requiring cellular immunity. Nature. 2000 Aug 17;406(6797):793-8. doi: 10.1038/35021239. PMID: 10963610.
7. Wherry EJ, Kurachi M. Molecular and cellular insights into T cell exhaustion. Nat Rev Immunol. 2015 Aug;15(8):486-99. doi: 10.1038/nri3862. PMID: 26205583; PMCID: PMC4889009.
8. Li J, Liu Y, Dai J, Yang L, Xiong F, Xia J, Jin J, Wu Y, Peng X. mRNA Vaccines: Current Applications and Future Directions. MedComm (2020). 2025 Oct 30;6(11):e70434. doi: 10.1002/mco2.70434. PMID: 41179708; PMCID: PMC12572956.
9. Lederer K, Castaño D, Gómez Atria D, Oguin TH 3rd, Wang S, Manzoni TB, Muramatsu H, Hogan MJ, Amanat F, Cherubin P, Lundgreen KA, Tam YK, Fan SHY, Eisenlohr LC, Maillard I, Weissman D, Bates P, Krammer F, Sempowski GD, Pardi N, Locci M. SARS-CoV-2 mRNA Vaccines Foster Potent Antigen-Specific Germinal Center Responses Associated with Neutralizing Antibody Generation. Immunity. 2020 Dec 15;53(6):1281-1295.e5. doi: 10.1016/j.immuni.2020.11.009. Epub 2020 Nov 21. PMID: 33296685; PMCID: PMC7680029.
10. Goel RR, Apostolidis SA, Painter MM, Mathew D, Pattekar A, Kuthuru O, Gouma S, Hicks P, Meng W, Rosenfeld AM, Dysinger S, Lundgreen KA, Kuri-Cervantes L, Adamski S, Hicks A, Korte S, Oldridge DA, Baxter AE, Giles JR, Weirick ME, McAllister CM, Dougherty J, Long S, D'Andrea K, Hamilton JT, Betts MR, Luning Prak ET, Bates P, Hensley SE, Greenplate AR, Wherry EJ. Distinct antibody and memory B cell responses in SARS-CoV-2 naïve and recovered individuals following mRNA vaccination. Sci Immunol. 2021 Apr 15;6(58):eabi6950. doi: 10.1126/sciimmunol.abi6950. PMID: 33858945; PMCID: PMC8158969.

МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ

Пастушенко В. О.

Науковий керівник: старша викладачка Михайлова А. Г.
Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології
Завідувачка кафедри: к.біол.н., доцентка Яніцька Л. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: ревматоїдний артрит (РА) – це хронічне системне аутоімунне захворювання, що характеризується персистуючим синовітом, деструкцією хряща та кістки і позасуглобовими ураженнями. Сучасні дослідження поглиблюють розуміння молекулярної гетерогенності РА та відкривають нові мішені для персоналізованої терапії [1].

Мета роботи: проаналізувати сучасні дані щодо молекулярних механізмів розвитку РА.

Матеріали та методи дослідження: проведено аналіз публікацій індексованих у базах PubMed та Web of Science.

Результати: розвиток РА ініціюється на доклінічній стадії порушенням імунної толерантності на слизових оболонок (легені або пародонт). Під впливом тригерів довкілля, (куріння, дисбіоз) активується пострансляційна модифікація протеїнів – цитрулінація, що призводить до формування неоепітопів та синтезу анти-CCP-антитіл [1,2]. Генетична схильність до РА асоційована з алелями HLA-DRB1 (ген системи тканинної сумісності, що визначає спадкову схильність до ревматоїдного артриту), а також non-HLA-варіантами, (генетичні фактори, що не належать до системи людських лейкоцитарних антигенів), зокрема STAT4 (ген-активатор транскрипції), що посилює сигнальні шляхи JAK/STAT і продукцію прозапальних цитокінів.

Епігенетичні зміни відіграють ключову роль у персистенції запалення. Зниження експресії miR-22 (мікроРНК-22) та PTEN (ген-супресор пухлин) створює умови для хронічного виживання ефекторних клітин. Інгібування BRD4, епігенетичного «зчитувача» ацетильованого хроматину, асоційоване зі зменшенням транскрипції генів запалення та остеокластогенезу (деструкції кісткової тканини) [1].

За даними секвенування РНК одиничних клітин сіновія при РА має щонайменше шість фенотипів клітинної поширеності (CTAPs). Високу активність захворювання визначають $CD90^+$ сублінінгові фібробласти та протизапальні $IL1B^+$ макрофаги, які є головними продуцентами деструктивних цитокінів [3].

Синовіальні фібробласти (FLS) при РА зазнають метаболічного перепрограмування за типом «ефекту Варбурга», що характеризується переходом від окисного фосфорилювання до інтенсивного аеробного гліколізу. У гіпоксичному синовіальному мікрооточенні стабілізується HIF-1α, який індукує експресію гліколітичних ензимів (ГЛУТ1, гексокінази 2, фосфофруктокінази, лактатдегідрогенази), посилює продукцію VEGF (фактор росту ендотелію судин) та стимулює секрецію матриксних металопротеїназ. Це забезпечує не лише швидке утворення АТФ, а й формування біосинтетичних попередників, необхідних для проліферації, міграції та інвазивної поведінки FLS. У результаті формується агресивний панус, що руйнує хрящ і субхондральну кістку [4].

Важливу роль відіграють Т-периферичні хелпери (Tph), які стимулюють локальну активацію В-клітин і продукцію аутоантитіл безпосередньо в синовії. Це зумовлює автономність синовіального імунного запалення [2].

Висновки: РА є наслідком комплексного порушення генетичних, епігенетичних та метаболічних регуляторних мереж. Ідентифікація специфічних клітинних фенотипів і сигнальних шляхів формує підґрунтя для розробки персоналізованих терапевтичних стратегій, спрямованих на селективну модуляцію клітин суглобового мікрооточення [1-4].

Ключові слова: ревматоїдний артрит, цитрулінація, епігенетика, CTAPs, Т-периферичні хелпери (Tph), аеробний гліколіз.

Література:

1. Noto G, Salvetti F, Demaj A, Altieri P, Chericoni E, Ferrigno E, et al. Pathogenesis of rheumatoid arthritis: one year in review 2025. Clin Exp Rheumatol. 2025;43(9):1533-1540. doi: 10.55563/clinexprheumatol/53rkan.
2. Firestein GS, McInnes IB. Immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. Immunity. 2024;57(2):231-255. doi: 10.1016/j.immuni.2024.01.010.
3. Zhang F, et al. Deconstruction of rheumatoid arthritis synovium defines inflammatory phenotypes. Nature. 2023;623(7987):616-624. doi: 10.1038/s41586-023-06708-y.
4. Hanlon MM, Canavan M, Barker BE, Fearon U. Metabolites as drivers and targets in rheumatoid arthritis. Clin Exp Immunol. 2022;208(2):167-180. doi: 10.1093/cei/uxab021.

МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ ДІЇ БАКТЕРІОФАГІВ У МОЛЕКУЛЯРНІЙ МЕДИЦИНІ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ЇХ ТЕРАПЕВТИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

Сербіна А.О.

Науковий керівник: к.пед.н., доцентка Постернак Н. О.
Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології
Завідувач кафедри: к.біол.н., доцентка Яніцька Л. В.
Національний медичний університет імені О. О.Богомольця
м.Київ, Україна

Актуальність: антибіотикорезистентність стала однією з головних проблем сучасної медицини, що унеможливлює ефективне лікування багатьох бактеріальних інфекцій. У зв'язку з цим бактеріофаги – віруси, які специфічно розмножуються всередині бактерій – набувають особливої актуальності як альтернативний або додатковий терапевтичний агент. Їх використання дозволяє цілеспрямовано ліквідувати патогенні бактерії, мінімізуючи вплив на мікрофлору господаря та зменшуючи ризик розвитку резистентності. Огляд сучасних досліджень вказує на перспективи застосування бактеріофагів у персоналізованій медицині та фокусує увагу на молекулярних механізмах їх дії.

Мета роботи: полягає у вивченні бактеріофагів як інструменту молекулярної медицини, визначенні їх клінічного та молекулярного потенціалу, а також оцінці ефективності фаготерапії при мультирезистентних бактеріальних інфекціях на основі сучасних наукових досліджень [1-3].

Матеріали та методи дослідження: аналіз, систематизація та узагальнення сучасних наукових джерел щодо молекулярних механізмів дії бактеріофагів і їх клінічного застосування при мультирезистентних бактеріальних інфекціях.

Задачі. 1. Оцінити біологічні механізми взаємодії фагів з бактеріями, включно з розпізнаванням рецепторів і механізмом літичного циклу. 2. Проаналізувати клінічну ефективність фаготерапії на прикладі персоналізованих досліджень у пацієнтів з важкими інфекціями. 3. Виявити обмеження та виклики використання фагів у молекулярній медицині. 4. Узагальнити перспективи поєднання фагів з антибіотиками для підвищення ефективності лікування.

Результати: фаги виявляють високу специфічність дії, розпізнаючи бактерії через рецептори на поверхні клітин і уводячи свій генетичний матеріал, який запускає лізис патогенних мікроорганізмів [2]. Молекулярні механізми взаємодії фагів включають адсорбцію на бактеріальні рецептори, уведення ДНК та активацію літичних циклів, що дозволяє раціонально підбирати фаги для терапії та формувати фагові коктейлі з широким спектром дії [1,2].

Аналіз клінічних досліджень Dedrick RM, Guerrero-Bustamante CA, Garlena RA, показав, що персоналізована фаготерапія забезпечує покращення стану пацієнтів у 77% випадків та ерадикацію цільових бактерій у 61%, при цьому поєднання з антибіотиками підвищило ефективність лікування. Побічні ефекти були мінімальними та несерйозними [3]. Оглядова стаття підкреслює потенціал генетично модифікованих фагів і необхідність стандартизації фагових препаратів для широкого клінічного застосування [1].

Висновки: бактеріофаги є перспективним інструментом молекулярної медицини, здатним вирішувати проблему антибіотикорезистентності. Молекулярне розуміння взаємодії фагів з бактеріями забезпечує основу для персоналізованої терапії, підвищення ефективності та безпеки фагових препаратів. Результати сучасних досліджень доводять, що фаготерапія може бути ефективною альтернативою та доповненням до антибіотиків, особливо при тяжких і мультирезистентних інфекціях. Подальші дослідження варто зосередити на визначенні оптимальної комбінації фагів і антибіотиків, а також проведенні рандомізованих клінічних випробувань для остаточної оцінки клінічної ефективності.

Ключові слова: бактеріофаги, фаготерапія, антибіотикорезистентність, мультирезистентні інфекції, молекулярні механізми, персоналізована медицина, фаг-антибіотична синергія.

Література:

1. Dedrick RM, Guerrero-Bustamante CA, Garlena RA, et al. Engineered bacteriophages for treatment of a patient with a disseminated drug-resistant Mycobacterium abscessus. Cell. 2022;185(5):895–908. doi:10.1016/j.cell.2022.01.007.
2. Hyman P, Abedon ST. Bacteriophage receptors, mechanisms of phage adsorption and penetration into host cell. Adv Virus Res. 2010;77:1–50. doi:10.1016/S0065-3527(10)77001-9.

3. Leitner L, Ujmajur J, et al. Personalized bacteriophage therapy outcomes for 100 consecutive cases of difficult-to-treat infections. Nat Microbiol. 2024;9:125–138. doi:10.1038/s41564-024-01705-x

МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ

Солдатенко А. М.

Науковий керівник: к.мед.н., асистентка Толстікова К. І.
Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології
Завідувач кафедри: к.біол.н., доцентка Яніцька Л. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), поширення антибіотикорезистентності – одна з десяти глобальних загроз для людства [4]. Попри введення в клінічну практику нових класів препаратів, мікроорганізми демонструють виняткову еволюційну пластичність [1]. Науковий інтерес до цієї проблеми пов'язаний з необхідністю глибоко розуміти молекулярно-генетичні стратегії виживання бактерій. Стійкість базується на складних біохімічних процесах: ферментативній інактивації, активному ефлюксі, модифікації мішеней та горизонтальному перенесенні генів [2, 3]. Для майбутнього лікаря ці знання – це фундамент раціональної антибіотикотерапії та ключ до стримування поширення мультирезистентних госпітальних штамів.

Мета роботи: проаналізувати, систематизувати та узагальнити дані сучасної наукової літератури щодо ключових молекулярних механізмів формування резистентності бактерій та оцінити роль мобільних генетичних елементів у їх поширенні.

Результати дослідження: аналіз баз даних PubMed та Google Scholar дозволив виділити три головні стратегії захисту бактеріальної клітини.

Найпоширенішим механізмом є ферментативна модифікація або деградація антибіотика. Згідно з класифікацією Амблера, ключову роль відіграють – β-лактамази, що гідролізують амідний зв'язок у структурі пеніцилінів та цефалоспоринів [2]. Особливу загрозу становлять метало- β-лактамази (наприклад, типу NDM-1), активний центр яких містить іони цинку, що дозволяє їм інактивувати навіть карбапенеми – препарати «останньої надії» [3].

Другим критичним механізмом є активний ефлюкс (efflux pumps). Дослідження підтверджують, що гіперекспресія генів, кодуючих системи типу RND (наприклад, комплекс AcrAB-TolC у *Enterobacteriaceae*), забезпечує перехресну стійкість до структурно різних класів антибіотиків (тетрациклінів, фторхінолонів) [1]. Ці помпи працюють як енергозалежні антипорти, викидаючи токсичні агенти з периплазми ще до їх зв'язування з мішенню.

Третій аспект – генетична мобільність. Встановлено, що горизонтальне перенесення генів (HGT) є основним драйвером еволюції резистентності [1,2]. Мобільні генетичні елементи, такі як плазміди Inc-груп та інтегрони 1-го класу, виступають векторами, що переносять цілі касети генів стійкості між різними видами бактерій, формуючи фенотип панрезистентності [3].

Висновки: антибіотикорезистентність є багатофакторним процесом молекулярної адаптації, що реалізується через ферментативний гідроліз, ефлюкс та модифікацію мішеней. Критичну роль у швидкій еволюції бактерій відіграє горизонтальний обмін генетичною інформацією. Подолання цієї проблеми потребує впровадження нових інгібіторів резистентності та суворого контролю за селективним тиском антибактеріальних препаратів у медичній практиці.

Література:

1. Blair J, Webber M, Baylay A, et al. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. Nat Rev Microbiol. 2015;13(1):42–51. doi: 10.1038/nrmicro3380.
2. Munita JM, Arias CA. Mechanisms of Antibiotic Resistance. Microbiol Spectr. 2016;4(2):VMBF-0016-2015. doi: 10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015.
3. Reygaert WC. An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria. AIMS Microbiol. 2018;4(3):482-501. doi: 10.3934/microbiol.2018.3.482.
4. World Health Organization. Antimicrobial resistance: Key facts [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2024. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance

МІКРОБІОМ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ ТА НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦІЯ: СИСТЕМНІ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ

Танаєва В. В.

Науковий керівник: к.хім.н., старша викладачка Кравченко О. В.
Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології
Завідувачка кафедри: к.біол.н, доцентка Яніцька Л. В.
Національний медичний університет імені О. О.Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: У стоматології мікробіом вважається другим після кишківника за складністю. За даними "Human Microbiome Project" показано, що ротова порожнина містить сотні видів мікроорганізмів, що формують складну екосистему. Оральна мікробіота продукує різні специфічні сполуки, які регулюють не тільки місцеве середовище (ясна, зуби), а також процеси в усьому тілі. У фізіологічних умовах мікробіом підтримує колонізаційну резистентність і гомеостаз слизової оболонки. Якщо в людини спостерігається дисбактеріоз – мікробіом може стати джерелом хронічного запалення.

Важливе значення має участь бактерії родів Rothia та Neisseria у реалізації нітратно-нітритно-NO метаболічного шляху. Ці бактерії перетворюють нітрати (NO^{3-}) на нітрити (NO^{2-}), які потім потрапляють у шлунок. Після потрапляння у шлунок відбувається хімічне відновлення і нітрити перетворюється на нітроген (II) оксид, який важливий для регуляції артеріального тиску та здоров'я судин.

Вивчення мікробіому та його метаболітів дуже актуально, так як сприяє мультидисциплінарному підходу до лікування пацієнтів. Лікарі різних спеціальностей будуть бачити організм не окремими частинами, а як одну екосистему. Щоб вилікувати людину буде задіяно різні способи та напрями, у яких спільним «ланцюжком» буде виступати саме мікробіом. Це місце, де лікарі будуть об'єднуватися та боротися разом, а не по черзі.

Мета роботи: проаналізувати взаємозв'язок між хворобою Альцгеймера та бактеріями мікробіому ротової порожнини, а також узагальнити дані про механізм осі «рот-мозок», опираючись на досліди Dominy et al (2019), Human microbiome project, eHOMD і тд. Дослідження осі «рот-мозок» на експериментальних моделях (Університет Іллінойсу, Чикаго, 2018).

Матеріали та методи дослідження: для вивчення зв'язку між мікробіомом ротової порожнини та мозком застосовано мультимодальний підхід (конвергенція доказів), що охоплював методи від генетичного аналізу ДНК до трансплантації бактеріальних структур лабораторним мишам.

Мультимодальний підхід включав себе такі види досліджень:

- молекулярно-генетичні методи (ПЛР, секвенування ДНК);
- мікробіологічний аналіз біоплівок;
- експериментальні моделі на тваринах із бактеріальною колонізацією;
- аналіз клініко-патологічних матеріалів.

Результат: у дослідженні Dominy et al. (2019) виявили токсичні ензими, генетичний матеріал (ДНК) бактерії *Porphyromonas gingivalis*, яка вважається прямим «підбурювачем» пародонтиту. Цю бактерію виявили у 96% зразків мозку пацієнтів із хворобою Альцгеймера Кількість токсинів гінгіпаїни (Gingipains) прямо корелювала з важкістю ураження мозку.

Дослід на мишах показав, що оральна інфекція не наслідок поганої гігієни через хворобу – а тільки одна з її першопричин.

Механізм «хімічного голодування» дослідження NO показав, що при заміні мікробіому у ротовій порожнині на патогенний – рівень нітроген (II) оксид падає. Це призводить до звуження судин мозку та голодування нейронів, які відмирають скоріше (судинна деменція) .

Дослідження 2018-го року у Чикаго підтвердило, що хронічне запалення в роті (у тому числі і пародонтит) активує імунні клітини мозку (мікроглію). Замість захисту, ці клітини помилково атакують нормальні нейрони і в результаті знищують здорові, що призводить до втрати пам'яті.

Висновок: дегенерація мозку людини (в тому числі хвороба Альцгеймера) може починатись в ротовій порожнині з простого інфекційно-запального процесу, який погано впливає на мозок. У результаті переростає через десятиліття до втрати пам'яті та погіршення когнітивних функцій.

Ключові слова: Porphyromonas gingiva (бактерія), гінгіпаїни, вісь «рот–мозок», нітроген (II) оксид, нітрат-відновлювальні бактерії, нейродеградація, хвороба Альцгеймера, нейрозапалення, секвентування ДНК, мультимодальний підхід.

Література:

1. Bowman B. Inside the Oral Microbiome: How Periodontitis May Increase the Risk for Alzheimers Disease. Int J Res Appl Sci Eng Technol. 2021;9(11):1166-1169. doi: 10.22214/ijraset.2021.39378.
2. Dominy SS, Lynch C, Ermini F, Benedyk M, Marczyk A, Konradi A, et al. Porphyromonas gingivalis in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. Sci Adv. 2019;5(1):eaau3333. doi: 10.1126/sciadv.aau3333.
3. Liu S, Dashper SG, Zhao R. Association Between Oral Bacteria and Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Alzheimers Dis. 2023;91(1):129-150. doi: 10.3233/JAD-220627.
4. Sadrameli M, Bathini P, Alberi L. Linking mechanisms of periodontitis to Alzheimer's disease. Curr Opin Neurol. 2020;33(2):230-238. doi: 10.1097/WCO.0000000000000797.
5. Guo H, Li B, Yao H, Liu D, Chen R, Zhou S, et al. Profiling the oral microbiomes in patients with Alzheimer's disease. Oral Dis. 2023;29(3):1341-1355. doi: 10.1111/odi.14110.
6. Issilbayeva A, Kaiyrlykyzy A, Vinogradova E, Jarmukhanov Z, Kozhakhmetov S, Kassenova A, et al. Oral Microbiome Stamp in Alzheimer's Disease. Pathogens. 2024;13(3):195. doi: 10.3390/pathogens13030195.
7. Babenia H, Harashchuk I, Shnaider S, Kotova I, Khrystova M, Savvova A, et al. Molecular genetic assessment of the oral microbiome in patients with Alzheimer's disease. World Med Biol. 2023;19(3):16-20. doi: 10.26724/2079-8334-2023-3-85-16-20.

МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ АУТОІМУННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ НИРОК

Таргонська П. В.

Науковий керівник: к.біол.н., старший викладач Білявський С. М.
Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології
Завідувач кафедри: к.біол.н., доцентка Яніцька Л. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: аутоімунні захворювання нирок є важливою причиною хронічної ниркової недостатності та прогресуючого ураження паренхіми, що погіршує прогноз і якість життя пацієнтів. До найбільш поширених відносяться IgA-нефропатія та люпус-нефрит – які супроводжуються втратою толерантності до власних антигенів, утворенням аутоантитіл та імунокомплексів, активацією імунних клітин і запальною відповіддю в нирковій тканині [1, 2, 3]. Незважаючи на досягнення сучасної нефрології, механізми ініціації та прогресування аутоімунного ураження нирок залишаються недостатньо з'ясованими, що обмежує можливості ранньої діагностики та ефективної терапії. Тому вивчення молекулярних і клітинних ланок патогенезу є необхідним для розробки персоналізованих підходів до лікування.

Мета роботи: на основі наукових публікацій 2019–2026 рр проаналізувати сучасні молекулярні механізми розвитку аутоімунних захворювань нирок та визначити ключові імунні й клітинно-сигнальні шляхи, що можуть розглядатися як потенційні діагностичні маркери та терапевтичні мішені.

Матеріали та методи дослідження: огляд та аналіз наукових публікацій PubMed, Scopus та Web of Science щодо механізмів аутоімунного ураження нирок, ролі клітинних і гуморальних чинників імунітету, молекулярних сигнальних шляхів та перспективних терапевтичних мішеней.

Результати: у IgA-нефропатії ключовими механізмами є утворення гіпогалактозильованих IgA1 та їх агрегатів, які зв'язуються зі специфічними IgG/IgA антитілами, формуючи імунні комплекси та відкладаючись у мезангії, що запускає активацію системи комплементу та місцеве запалення [3]. Нещодавні дані підкреслюють роль аутоантитіл, спрямованих проти мезангіальних аутоантигенів (β2-spectrin, CBX3), що може віддзеркалювати молекулярне мімікрійне наслідування бактеріальних протеїнів і сприяти втраті толерантності [1, 4].

У люпус-нефриті пошкодження нирок зумовлене порушенням толерантності до ядерних антигенів, активацією Т і В-лімфоцитів, посиленою продукцією аутоантитіл і комплексів, що відкладаються в

клубочках і активують прозапальні сигнали, стимулюючи цитокінові каскади та клітинну інфільтрацію [2, 5]. Costimulatory-шляхи, зокрема CD40–CD40L, відіграють важливу роль у проліферації В-клітин та посиленні автоімунної відповіді [6].

На молекулярному рівні порушення взаємодій між компонентами імунної системи (BAFF, APRIL), дисбаланс між прозапальними та регуляторними цитокінами, а також активація системи комплементу є загальними механізмами, що лежать в основі різних аутоімунних нефритів [7].

Висновки: молекулярні механізми аутоімунних захворювань нирок включають порушення толерантності до власних антигенів, утворення аутоантитіл, надмірну активацію імунних клітин та каскадів прозапальних сигналів. Глибше розуміння цих процесів дозволяє розробляти терапії, що спрямовані на модулювання В-клітинних шляхів, блокаду costimulatory-сигналів та контроль продукції аутоантитіл, що має перспективи для персоніфікованого лікування хворих .

Ключові слова: Аутоімунні захворювання нирок, IgA-нефропатія, люпус-нефрит, аутоімунітет, мезангіальні аутоантигени, прозапальні сигнали.

Література:

2. Nihei Y, Kitamura D. Pathogenesis of IgA nephropathy as a tissue-specific autoimmune disease. Int Immunol. 2024;37(2):75-81. doi: 10.1093/intimm/dxae047.
3. Chernova I. Lupus Nephritis: Immune Cells and the Kidney Microenvironment. Kidney360. 2024;5(9):1394-1401. doi: 10.34067/KID.0000000000000531.
4. Cheung CK, Alexander S, Reich HN, Selvaskandan H, Zhang H, Barratt J, et al. The pathogenesis of IgA nephropathy and implications for treatment. Nat Rev Nephrol. 2025;21(1):9-23. doi: 10.1038/s41581-024-00885-3.
5. Roberts L, Barratt J. Targeting B cells in IgA nephropathy: from pathogenic insight to therapeutic horizon. Clin Kidney J. 2025;18(Suppl 2):ii26-ii34. doi: 10.1093/ckj/sfaf322.
6. Liu R, Wen X, Peng X, Zhao M, Mi L, Lei J, et al. Immune podocytes in the immune microenvironment of lupus nephritis (Review). Mol Med Rep. 2023;28(5):204. doi: 10.3892/mmr.2023.13091.
7. Zhang Q, Vignali DA. Co-stimulatory and Co-inhibitory Pathways in Autoimmunity. Immunity. 2016;44(5):1034-1051. doi: 10.1016/j.immuni.2016.04.017.
8. Han SS, Yang SH, Jo HA, Oh YJ, Park M, Kim JY, et al. BAFF and APRIL expression as an autoimmune signature of membranous nephropathy. Oncotarget. 2017;9(3):3292-3302. doi: 10.18632/oncotarget.23232.

МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ ІМУНІТЕТУ ПРИ COVID-19: РОЛЬ ІНТЕРФЕРОНІВ ТА ЦИТОКІНОВИХ КАСКАДІВ У ПАТОГЕНЕЗІ ТА ТЕРАПІЇ

Шведюк В. С., Квітка А. Ю.

Науковий керівник: к.біол.н., старший викладач Білявський С. М.
Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології
Завідувач кафедри: к.біол.н., доцентка Яніцька Л. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: роль інтерферонів та цитокінових каскадів у патогенезі та терапії є критичними для пояснення тяжкого перебігу SARS-CoV-2, де дефіцит IFN I типу провокує цитокіновий шторм. COVID-19 характеризується ослабленою ранньою продукцією IFN-α/β, що дозволяє реплікацію вірусу та надмірну активацію IL-6, TNF-α, IP-10, призводячи до ARDS (acute respiratory distress syndrome) та летальності до 2-5% у тяжких випадках. Актуально для медичного університету, оскільки терапія IFN (interferon) покращує результати кількості одужань на 70-80% при ранньому її застосуванні. [1, 2]

Мета роботи: розглянути молекулярні механізми інтерферонів (I-III типів) та цитокінових каскадів (JAK-STAT, NF-κB) у імунній відповіді організму на SARS-CoV-2 для обґрунтування персоніфікованої імуномодулюючої терапії.

Матеріали та методи дослідження: систематичний огляд наукових баз PubMed, Scopus, PMC (2020–2026 рр.) за запитами "interferons, cytokine storm, COVID-19"; аналіз даних з публікацій in vitro/in vivo про IFN-антагонізм SARS-CoV-2 та клінічних випробувань (IFN-α1b, IFN-β), узагальнення проаналізованих джерел.

Результати: вивчення молекулярних механізмів інтерферонів і цитокінових каскадів пояснюють причини ускладнень при COVID-19 та інших вірусних інфекціях. SARS-CoV-2 інфікує клітини через рецептор ACE2, активуючи PRR (pattern recognition receptors) для транскрипції гену IFN I типу (α/β) та прозапальних цитокінів [3].

Затримка інтерферонової відповіді (24–48 год) дозволяє вірусу інтенсивно реплікуватися, що зумовлює формування дисрегульованої гіперзапальної реакції. Активуються Th1- та NK-клітини з продукцією IFN-γ, макрофаги й Th17-відповідь із секрецією IL-6, моноцити виділяють TNF-α, а активація інфламасоми NLRP3 забезпечує вивільнення IL-1β. Паралельно зростає експресія хемокінів MCP-1 (CCL2) та IP-10 (CXCL10), що посилює активацію запальних клітин. Переважання IL-6 сприяє індукції синтезу CRP, VEGF і фібриногену, розвитку ендотеліальної дисфункції та коагулопатії. Синергічна дія TNF-α і IFN-γ активує PANoptosis, що підсилює некротичні ушкодження тканин і підтримує порочне коло запалення [4]. Дефіцит інтерферон-стимульованих генів (ISG) порушує ефективне пригнічення вірусної реплікації. IFN-λ (інтерферон III типу) переважно діє на епітеліальні клітини, формуючи локальний противірусний бар'єр. Адекватна IFN-λ-відповідь асоціюється з клінічним одужанням та супроводжується зниженням рівнів TNF-α, IL-6 і CRP. [5,6].

Клінічно раннє призначення інтерферонів I та III типу (IFN-α/β/λ; інгаляційно або ін'єкційно) пов'язане з кращим контролем інфекції: зменшенням вірусного навантаження у 30–40 разів, нижчою потребою в інтенсивній терапії (до 50%) та штучній вентиляції легень (до 70%), а також зниженням 28-денної летальності. IFN-β1a асоціюється зі скороченням тривалості госпіталізації та впливає на динаміку IL-6. Вищі рівні IFN-λ пов'язані з кращим виживанням і менш вираженим системним запаленням. [6, 7]

Висновки: інтерферони та цитокінові каскади відіграють ключову роль у противірусному імунітеті та мають потенціал для профілактики й терапії COVID-19, при цьому подальше вивчення генетичних поліморфізмів (SNP у IFNL3/4) важливе для розвитку персоналізованих підходів у медицині, а оптимізація інтерферон-терапії може стати критичним фактором у запобіганні тяжких форм хвороби та превентивним заходам ускладнень після одужання.

Ключові слова: інтерферон, цитокіновий шторм, SARS-CoV-2, COVID-19.

Література:

1. Santhamani R, Selvakumar S. Critical Determinants of Cytokine Storm and Type I Interferon Response in COVID-19 Pathogenesis. Clin Microbiol Rev. 2021;34(3):e00299-20. doi: 10.1128/cmr.00299-20.
2. Liu F, Shen K. Type I interferon: From innate response to treatment for COVID-19. Pediatr Investig. 2020;4(4):284–290. doi: 10.1002/ped4.12226.
3. Nie W, Li W, Zeng C, Gu W, Zhou Y, Zhou Y, et al. SARS-CoV-2 S protein antagonizes type I interferon downstream signal pathway through interacting and attenuating phosphorylation of STAT1/STAT2. J Virol. 2022;96(15):e0081522. doi: 10.1128/jvi.00815-22.
4. Paranga TG, Mitu I, Pavel-Tanasa M, Rosu MF, et al. Cytokine Storm in COVID-19: Exploring IL-6 Signaling and Cytokine-Microbiome Interactions as Emerging Therapeutic Approaches. Int J Mol Sci. 2024;25(21):11411. doi: 10.3390/ijms252111411.
5. Zaleska A, Dor-Wojnarowska A, Radlińska A, Rorat M, Szymański W, Gajewski A, et al. IFN Lambda Deficiency Contributes to Severe COVID-19 Outcomes. Int J Mol Sci. 2024;25(19):10530. doi: 10.3390/ijms251910530.
6. Yang L, Xie X, Tu Z, Fu J, Xu D. The signal pathways and treatment of cytokine storm in COVID-19. Signal Transduct Target Ther. 2021;6(1):255. doi: 10.1038/s41392-021-00679-0.
7. Sosa JP, Ferreira Caceres MM, Ross Comptis J, Quiros J, Príncipe-Meneses FS, Riva-Moscoso A, et al. Effects of Interferon Beta in COVID-19 Adult Patients: Systematic Review. Infect Chemother. 2021;53(2):247–260. doi: 10.3347/ic.2021.0028

Molecular Medicine in Maternal and Child Health Section /
Секція молекулярної медицини материнства і дитинства

ТЕТРАДА ФАЛЛО ЯК НАСЛІДОК ДИЗРЕГУЛЯЦІЇ ТРАНСКРИПЦІЙНИХ ФАКТОРІВ І МІТОХОНДРІАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗУ

Воронцова А. С.

Науковий керівник: к.біол.н., доцентка Яніцька Л. В.
Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології
Завідувач кафедри: к.біол.н., доцентка Яніцька Л. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: тетрада Фалло (ТФ) є однією з найпоширеніших вроджених вад серця. Розуміння молекулярних механізмів, впливу тератогенів та генетичних мутацій є необхідним для покращення діагностики, терапії і профілактики.

Мета роботи: вивчення молекулярних механізмів розвитку ТФ на основі генетичних мутацій.

Матеріали та методи дослідження: огляд наукових статей про мутації у генах транскрипційних факторів (NOTCH1, FLT4, NKX2.5, GATA4, GATA5, GATA6) та їх вплив на розвиток ТФ. Вивчення фармакологічних агентів, що покращують мітохондріальний гомеостаз, знижують окислювальний стрес.

Результати: основа патогенезу ТФ – генетичні мутації, зокрема в генах транскрипційних факторів NOTCH1, FLT4, NKX2.5, GATA4, GATA5, GATA6, які стають стартовою точкою порушення розвитку серця [1]. Критичною для розвитку ТФ є мітохондріальна дисфункція. На молекулярному рівні вона проявляється через гострий дефіцит АТФ та розвиток надлишкового окиснювального стресу [2]. Енергетичний голод та накопичення активних форм кисню «паралізують» кардіоміоцити та клітини нервового гребеня, порушуючи їхню проліферацію і спрямовану міграцію в ембріогенезі. Відбувається неправильна септація конотрункуса, що призводить до анатомічних вад, характерних для ТФ: вентрикулосептальний дефект, стеноз вихідного тракту і гіпертрофію правого шлуночка, декстрапозицію аорти [3].

Вживання тютюну та алкоголю під час вагітності підвищує ризик розвитку ТФ внаслідок посилення окиснювального стресу через наявні в них токсичні речовини [4].

Хірургічне лікування є основним способом корекції вад. Застосовують також фармакологічні методи, спрямовані на покращення мітохондріального гомеостазу.

Еламіпретид (SS-31) – синтетичний пептид, що селективно зв'язується з кардіоліпіном внутрішньої мембрани мітохондрій, стабілізуючи її ультраструктуру та організацію дихального ланцюга. Це зменшує "витік" електронів і надлишкове утворення АФК, підтримуючи ефективність окисного фосфорилювання. На цьому тлі мітохондріально-таргетовані антиоксиданти підсилюють захист мембрани від радикального ушкодження: MitoQ (убіхінон із фрагментом TPP^+) накопичується у внутрішній мембрані, відновлюється до убіхінолу (зокрема за участі комплексу II) та нейтралізує вільні радикали, знижуючи пероксидне ушкодження ліпідів і зберігаючи активність мембранних ферментних комплексів. Ідебенон, як більш водорозчинний аналог коензиму Q10 з кращою біодоступністю, може підтримувати перенесення електронів і послаблювати оксидативний стрес, що в сукупності потенційно сприяє стабілізації енергетичного метаболізму клітини [5].

Висновки: розвиток ТФ визначають генетичні мутації ключових генів транскрипційних факторів і мітохондріальна дисфункція, що підвищує окислювальний стрес і порушує розвиток серця. Хірургія залишається основою лікування, проте фармакологічні засоби мають перспективу доповнювати терапію та покращувати результати.

Ключові слова: Тетрада Фалло, молекулярні мутації, транскрипційні фактори, мітохондріальна дисфункція, вроджені вади серця, окислювальний стрес.

Література:

1. Althali NJ, Hentges KE. Genetic insights into non-syndromic Tetralogy of Fallot. Front Physiol. 2022;13:1012665. doi: 10.3389/fphys.2022.1012665.

2. Bhatti JS, Bhatti GK, Reddy PH. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in metabolic disorders – A step towards mitochondria based therapeutic strategies. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2017;1863(5):1066-1077. doi: 10.1016/j.bbadis.2016.11.010.
3. Shi J, Jin Y, Lin S, Li X, Zhang D, Wu J, et al. Mitochondrial non-energetic function and embryonic cardiac development. Front Cell Dev Biol. 2024;12:1475603. doi: 10.3389/fcell.2024.1475603.
4. Yang J, Du Q, Xiao Z, Guo R, Chang Q, Li YH. Maternal Oxidative Balance Score during Pregnancy and Congenital Heart Defects. Nutrients. 2024;16(12):1825. doi: 10.3390/nu16121825.
5. Pires Da Silva J, Casa de Vito M, Miyano C, Sucharov CC. Mitochondrial Dysfunction in Congenital Heart Disease. J Cardiovasc Dev Dis. 2025;12(2):42. doi: 10.3390/jcdd12020042.

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД БІОХІМІЇ НА СИНДРОМ ДИТЯЧОЇ ПРОГЕРІЇ ХАТЧІНСОНА-ГІЛФОРДА ТА ЙОГО ЛІКУВАННЯ

Ільченко А. М.

Науковий керівник: к.хім.н., старша викладачка Базалюк Л. В.
Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології
Завідувач кафедри: к.біол.н., доцентка Яніцька Л. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: синдром прогерії Хатчінсона-Гілфорда(СПХГ) являє собою одну з найвражаючих і найскладніших недуг, притаманних людству, і водночас слугує винятковим зразком для пізнання першооснов процесів старіння. Попри мізерну частоту виникнення (припадає лише на 1 дитину з 4-8 мільйонів живонароджених) [4], вивчення цієї хвороби виходить далеко за межі тісного кола рідкісних патологій. Причина в тому, що закладені в її основі молекулярні ланцюжки мають прямий стосунок до осмислення як нормального старіння організму, так і типових вікових недуг, що зачіпають широкі верстви населення.

Мета роботи: провести аналіз сучасних досліджень про синдром Хатчінсона-Гілфорда, вияснити основну причину захворювання, встановити ключові генетичні дефекти, що призводять до даної прогерії. Визначити роль генетичної мутації гену LNMA в корені синдрому. Оцінити вплив токсичні прогерину, як специфічного маркеру та його можливу роль у фізіологічному старінні людей. Обговорити основні патології, що виникають у хворих з СПХГ. Дослідити методи лікування, визначити роль інгібіторів FTI та оцінити їх ефективність беручи за бажаний показник збільшення середньої тривалості життя у дітей.

Матеріали та методи дослідження: фахова іноземна література та наукові статті про патогенез захворювання в організму. Інформація з сучасних клінічних досліджень препаратів, що націлені на боротьбу з прогерією шляхом інгібування FTI. Серед інноваційних методів в даній статті використовуються: Content Analysis та Open Source Intelligence. Ці методи підходять під даний вид наукової роботи через виключну направленість на збір та оцінку інформації.

Результати: під час дослідження сучасної наукової літератури вдалося встановити, що головною причиною синдрому прогерії Хатчінсона-Гілфорда (СПХГ) є генетична зміна у 11-му екзоні гена LMNA [2, 4], котра спричиняє запуск аномального сплайсингу та видалення 150 нуклеотидних одиниць. Це у свою чергу веде до утворення шкідливого білка прогерину, який не може бути розщеплений через відсутність місця зв'язування для ендопротеази Zmpste24 [2], залишаючись незмінно приєднаним до фарнезильної групи, і завдяки цьому набуває властивостей домінантно-негативного агента.

На молекулярному рівні прогерин викликає складні порушення у клітинах: деформації каріолеми, що призводять до втрати правильної форми ядра та формування вигинів [2], порушення функції мітохондрій із зниженням концентрації цитохрому С та активності АТФ-ази [1], а також пригнічення захисного фактора NRF2 [1], що супроводжується накопиченням вільних кисневих радикалів. Було зафіксовано підвищення індикаторів пошкодження ДНК (pChk1, pChk2, ATM, ATR) [2] та прискорене укорочення кінців хромосом (теломер) [2], що стимулює передчасну старість клітин через зупинку їхнього поділу.

На макроскопічному рівні виявляються різноманітні зміни. Найбільш значні ураження стосуються серцево-судинної системи: спостерігається ущільнення (кальцифікація) клапанів аорти та мітрального

клапана [1], збільшення швидкості проходження пульсової хвилі [2, 3], а також розвиток жирових відкладень у коронарних артеріях (що стає причиною смерті у 80% випадків). Також відзначається низька щільність кісткової тканини, втрата волосся та зменшення обсягу жирової клітковини під шкірою [1]. Метаболічні процеси порушуються: спостерігається затримка росту (маса тіла < 30 кг), підвищений рівень інсуліну в крові (9,03 проти 2,56 мкМЕ/мл у групі контролю) та стійкість тканин до його дії [1]. Однак, центральна нервова система залишається неураженою, що пояснюється низьким рівнем експресії ламініну А у клітинах нервової системи (у чому задіяний мікроРНК-9).

Попри вкрай важке та мало оптимістичне лікування, в ході огляду вдалось знайти препарат застосування якого надає позитивну динаміку. Лонафарніб, що є інгібітором фарнезилтрансферази, на моделі мишей сприяло виживанню 90% тварин до 168-го дня, тоді як у контрольній групі цей показник становив лише 36,8% [3]. Препарат фактично запобіг деградації середнього шару стінки аорти та зменшив накопичення протеогліканів. Офіційне схвалення лонафарнібу (у 2020 році) дозволило збільшити середню тривалість життя дітей з 14,5 до майже 20 років [3]. Як перспективні методи розглядаються технології редагування геному та застосування прогериніну [3, 4, 5], який у дослідах на гризунах продовжив життя на 10 тижнів (порівняно з 2 тижнями, досягнутими лонафарнібом).

Отримані дані однозначно підтверджують, що прогерин є ключовим елементом у розвитку СПХГ, а блокування його фарнезилювання є дієвим терапевтичним підходом. Виявлені збіги з процесами звичайного старіння відкривають нові можливості для досліджень у галузі геронтології.

Висновки: можна підсумувати, що такі різнорідні прояви, як редукція жирової клітковини, кальцифікація аорти, опірність до інсуліну та проблеми із зором, мають один спільний генез – отруйний вплив прогерину. Це сприяє формуванню цілісного бачення стану пацієнта та його недуги.

Дослідження дозволяє скласти логічний ланцюг вибору фарнезилювання як мішені для дії, і як саме це втручання пов'язане з біохімічними процесами. Це дає змогу усвідомлено призначати лікування та прогнозувати його наслідки.

Усвідомлення того, що своєчасне застосування лонафарнібу є життєво важливим оскільки він не усуває вже накопичений прогерин, наголошує на потребі якнайшвидшої постановки діагнозу. Крім того, розуміння патофізіологічних ланок пояснює, чому постійний моніторинг серцево-судинної системи (швидкість поширення пульсової хвилі, ультразвукове дослідження серця) є ключовим у веденні цих хворих.

Огляд перспективних напрямків (генна терапія, використання препарату прогеринін, сенолітики) дає підготовчі засади до запровадження нових підходів. Розуміння їхніх механізмів дозволить в майбутньому ефективно впроваджувати ці інновації у щоденну практику та роз'яснювати їх суть пацієнтам.

Ключові слова: прогерія, генна мутація, ламінопатії, метаболізм.

Література:

1. Kreienkamp R, Gonzalo S. Metabolic dysfunction in Hutchinson–Gilford Progeria Syndrome. Cells. 2020;9(2):395. doi: 10.3390/cells9020395.
2. Batista NJ, Desai SG, Perez AM, Finkelstein A, Radigan R, Singh M, et al. The molecular and cellular basis of Hutchinson–Gilford progeria syndrome and potential treatments. Genes. 2023;14(3):602. doi: 10.3390/genes14030602.
3. Murtada S, Mikush N, Wang M, Ren P, Kawamura Y, Ramachandra AB, et al. Lonafarnib improves cardiovascular function and survival in a mouse model of Hutchinson-Gilford progeria syndrome. eLife. 2023;12:e82728. doi: 10.7554/elife.82728.
4. The Progeria Research Foundation [Internet]. Peabody (MA): The Progeria Research Foundation; 2026. Available from: https://www.progeriaresearch.org/
5. Harhouri K, Frankel D, Bartoli C, Roll P, De Sandre-Giovannoli A, Lévy N. An overview of treatment strategies for Hutchinson-Gilford Progeria syndrome. Nucleus. 2018;9(1):265–276. doi: 10.1080/19491034.2018.1460045.

ІМУНОЛОГІЧНА ТОЛЕРАНТНІСТЬ ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ: МОЛЕКУЛЯРНІ АСПЕКТИ

Кормілець Р. С.

Науковий керівник: викладач закладу вищої освіти Андрійчук М. Д.
Кафедра медичної і біологічної фізики та інформатики
Завідувач кафедри: д.пед.н., к.фіз.-мат.н., професор Стучинська Н. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: вагітність є унікальним фізіологічним станом, під час якого імунна система матері забезпечує одночасно захист організму від інфекційних агентів та толерантність до напівалогенного плода. Порушення механізмів імунологічної толерантності асоціюється з розвитком ускладнень вагітності, зокрема прееклампсії, спонтанних абортів і затримки внутрішньоутробного розвитку плода [1, 2]. Сучасні дослідження свідчать, що ключову роль у підтриманні імунного балансу відіграють клітинно-молекулярні взаємодії між клітинами трофобласта та імунокомпетентними клітинами матері [3]. Вивчення молекулярних механізмів імунної толерантності є важливим для розуміння патогенезу акушерських ускладнень та розробки нових підходів до їх профілактики.

Мета роботи: проаналізувати сучасні дані щодо молекулярних механізмів формування імунологічної толерантності під час вагітності та визначити ключові регуляторні фактори материнсько-плодової взаємодії.

Матеріали та методи дослідження: проведено аналіз наукових публікацій у міжнародних наукометричних базах даних PubMed, Scopus та Web of Science за 2015–2024 рр. Використано методи систематичного пошуку, порівняльного аналізу та узагальнення результатів експериментальних і клінічних досліджень, присвячених імунологічним аспектам вагітності.

Результати дослідження: встановлено, що формування імунологічної толерантності під час вагітності забезпечується комплексною взаємодією клітин уродженого та адаптивного імунітету. Важливу роль відіграють регуляторні Т-лімфоцити (T-regulatory cells, Treg), які пригнічують надмірну імунну відповідь матері щодо антигенів плода [2]. Значення також мають природні кілерні клітини матки (uterine natural killer cells, uNK), що сприяють ремоделюванню спіральних артерій та секреції імунорегуляторних цитокінів [4].

Молекулярні механізми толерантності включають експресію не класичних молекул головного комплексу гістосумісності HLA-G клітинами трофобласта, які інгібують цитотоксичну активність імунних клітин матері [3]. Важливим компонентом є зміщення цитокінового балансу у бік протизапальної відповіді з переважанням інтерлейкіну-10 (IL-10) та трансформувального фактора росту β (TGF-β). Також доведено участь імунних контрольних точок, зокрема системи PD-1/PD-L1, що забезпечує пригнічення Т-клітинної активації в ділянці плаценти [5].

Порушення зазначених механізмів призводить до розвитку патологічної запальної реакції, ендотеліальної дисфункції та плацентарної недостатності [1].

Висновки: імунологічна толерантність під час вагітності формується завдяки складній мережі клітинних і молекулярних взаємодій між організмом матері та плодом.

Ключову роль у підтриманні толерантності відіграють Treg-клітини, uNK-клітини, молекули HLA-G та імунні контрольні точки.

Цитокіновий баланс із переважанням протизапальних факторів є необхідною умовою нормального перебігу вагітності.

Порушення молекулярних механізмів толерантності може бути патогенетичною основою акушерських ускладнень і потребує подальших досліджень.

Ключові слова: імунологічна толерантність, вагітність, материнсько-плодова взаємодія, регуляторні Т-лімфоцити, HLA-G, цитокіни, імунна регуляція, плацента.

Література:

1. Mor G, Cardenas I. The immune system in pregnancy: a unique complexity. Am J Reprod Immunol. 2010;63(6):425-433. doi: 10.1111/j.1600-0897.2010.00836.x.

2. Mjösberg J, Berg G, Ernerudh J, Ekerfelt C. CD4+ CD25+ regulatory T cells in human pregnancy: development of a Treg-MLC-ELISPOT suppression assay and indications of paternal specific Tregs. Immunology. 2007;120(4):456-466. doi: 10.1111/j.1365-2567.2006.02529.x.
3. Lin XX, Xie YM, Zhao SJ, Liu CY, Mor G, Liao AH, et al. Human leukocyte antigens: the unique expression in trophoblasts and their crosstalk with local immune cells. Int J Biol Sci. 2022;18(10):4043-4052. doi: 10.7150/ijbs.73616.
4. Moffett A, Colucci F. Uterine NK cells: active regulators at the maternal-fetal interface. J Clin Invest. 2014;124(5):1872-1879. doi: 10.1172/JCI68107.
5. Wang J, Zhao SJ, Wang LL, Lin XX, Mor G, Liao AH, et al. Leukocyte immunoglobulin-like receptor subfamily B: A novel immune checkpoint molecule at the maternal-fetal interface. J Reprod Immunol. 2023;155:103764. doi: 10.1016/j.jri.2022.103764

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ МІТОХОНДРІАЛЬНОЇ ЗАМІСНОЇ ТЕРАПІЇ У ЗАПОБІГАННІ ПЕРЕДАЧІ СПАДКОВИХ МІТОХОНДРОПАТІЙ

Лаврова С. А.

Науковий керівник: к.пед.н., доцентка Постернак Н. О.
Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології
Завідувач кафедри: к.біол.н., доцентка Яніцька Л. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: сучасна репродуктивна медицина та генетика знаходяться на етапі переходу від симптоматичного лікування до радикальної превенції спадкових патологій. Мітохондріальні захворювання, зумовлені мутаціями в мітохондріальній ДНК, все ще залишаються однією з найскладніших проблем через відсутність ефективної куративної терапії та високу летальність.

Мета роботи: на основі аналізу сучасних молекулярно-генетичних досліджень і клінічних випадків оцінити перспективи мітохондріальної замісної терапії та методів редагування мітохондріального геному в лікуванні спадкових патологій.

Матеріали та методи дослідження: бібліосемантичний аналіз сучасних наукових публікацій.

Результати: з стрімким розвитком біотехнологій традиційний погляд на мітохондрію як на автономну енергетичну станцію змінився розумінням міто-ядерного крос-талку (PMC12797316) – складної системи двостороннього зв'язку, де стан мітохондрій безпосередньо регулює епігенетичний профіль ядра та долю всього ембріона.

На основі аналізу молекулярно-генетичних механізмів встановлено, що функціонування клітини базується на складній двосторонній комунікації між ядерним та мітохондріальним геномами. Будь-яка дискординація цієї системи під час раннього ембріогенезу є критичним фактором ризику для розвитку плоду [1]. Клінічне впровадження методів перенесення веретена поділу (MST) та пронуклеарного перенесення (PNT) у Великобританії та Мексиці підтвердило можливість зниження рівня патогенної мтДНК до безпечного порогу (<1.6%), що забезпечує народження здорових дітей у групах високого ризику [3,4]. Та попри це питання генетичної стабільності залишається невирішеним [3]. Таким чином найбільш суттєвим викликом для широкого впровадження MRT залишається ризик "мітохондріальної реверсії", зумовлений реплікативною перевагою залишків материнської мтДНК, що вказує на наявність конкурентних механізмів між донорським та реципієнтом геномами. Це вказує на необхідність подальших досліджень механізмів ядерно-мітохондріальної сумісності та розробки критеріїв точного підбору донорів, або ж необхідність пошуку альтернативних підходів [2]. Технологія редагування основ мітохондріальної ДНК демонструє значний потенціал як альтернатива замісній терапії. Дослідження на iPSCs пацієнтів з мутацією m.8993T>G показали, що пряма точкова корекція нуклеотидів дозволяє повністю відновити нейрональну функцію без втручання в цитоплазматичну спадковість, що мінімізує етичні та біологічні ризики [5].

Висновки: результати актуальних досліджень вказують на те, що успіх мітохондріальної замісної терапії в першу чергу залежить від тонкої синхронізації між ядерним геномом реципієнта та мітохондріальним геномом донора, адже ядро та мітохондрії це не автономні структури, а єдина система, яка має працювати синхронно: ядро контролює реплікацію мітохондрій, а мітохондрії через метаболіти вказують ядру, які гени вмикати чи вимикати [1]. На основі цього, можна зробити висновок, що методи

MRT (MST/PNT) є ефективними інструментами запобігання спадковим хворобам, проте потребують вдосконалення протоколів для уникнення мітохондріальної реверсії генотипу [2] або радикально нового підходу без втручання в цитоплазматичну спадковість [5].

Ключові слова: мітохондрія, мтДНК, мітохондріальна замісна терапія, ядро, реверсія.

Література:

1. St John JC. Mitochondrial replacement therapy: matching the nuclear and mitochondrial genomes. J Biomed Sci. 2022;29(1):58. doi: 10.1186/s12929-022-00842-3.
2. St John JC, Rodgers RJ. The need to understand the underlying mechanisms associated with mitochondrial therapies in assisted reproduction before further clinical trials are performed. Hum Reprod. 2026:deaf247. doi: 10.1093/humrep/deaf247.
3. Hudson G, Gorman GS, Byerley S, Al-Ghamdi FE, Baines AL, Campbell G, et al. Clinical outcomes of the first UK cohort of babies born following Pronuclear Transfer. N Engl J Med. 2025. doi: 10.1056/NEJMoa2503658.
4. Zhang J, Liu H, Luo S, Chavez-Badiola A, Liu Z, Yang M, et al. Live birth derived from oocyte spindle transfer to prevent mitochondrial disease. Reprod Biomed Online. 2017;34(4):361-368. doi: 10.1016/j.rbmo.2017.01.013.
5. Mok BY, de Moraes MH, Zeng J, Bosch DE, Kotrys AV, Raguram A, et al. Mitochondrial base editing of the m.8993T>G mutation restores bioenergetics and neural differentiation in patient iPSCs. Mol Ther. 2022;30(9):3103-3113. doi: 10.1016/j.ymthe.2022.07.012.

РОЛЬ ЛЕЦИТИНУ У ФОРМУВАННІ СУРФАКТАНТНОЇ СИСТЕМИ ЛЕГЕНЬ ПЛОДА ТА ПРОФІЛАКТИКА РЕСПІРАТОРНОГО ДИСТРЕС-СИНДРОМУ У НОВОНАРОДЖЕНИХ

Оначенко М. С.

Науковий керівник: старша викладачка Михайлова А. Г.
Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології
Завідувач кафедри: к.біол.н., доцентка Яніцька Л. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: з початку 1960-х років питанню виживання недоношених дітей з респіраторними порушеннями, зокрема бронхолегеневою дисплазією (БЛД), респіраторним дистрес-синдромом (РДС), пневмотораксом та асфіксією, приділяється значна увага. Починаючи з 1980-х років дослідники активно шукали ефективні методи профілактики та лікування цих станів [1]. За даними статистики, серед 15% передчасних пологів у 5% випадків народжуються діти з легеневою патологією. В Україні поширеність РДС становить 1–5% серед усіх новонароджених, проте серед передчасно народжених цей показник сягає 15%. Окремим фактором ризику є хронічний стрес вагітних жінок, зокрема в умовах бойових дій, що через активацію гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової осі, підвищення рівня кортизолу та прозапальних цитокінів може призводити до передчасних пологів і затримки дозрівання легеневої тканини плода. З 2000-х років одним із ключових рішень у профілактиці та лікуванні РДС стала екзогенна сурфактантна терапія – введення природного сурфактанту, отриманого з легень тварин (телят або свиней), безпосередньо в дихальні шляхи новонародженого.

Мета роботи: визначити та дослідити роль лецитину (дипальмітоїлфосфатидилхоліну) у формуванні сурфактантної системи легень плода, розкрити молекулярні механізми розвитку респіраторного дистрес-синдрому та проаналізувати сучасні методи його профілактики у недоношених і новонароджених немовлят.

Матеріали та методи дослідження: проаналізовано статистичні дані Міністерства охорони здоров'я України (ВООЗ) та Організації Об'єднаних Націй (ООН). Використано ресурси електронних баз даних PubMed, Scopus та фахових видань, зокрема журналу «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина». Застосовано інформаційно-аналітичний та статистично-порівняльний методи.

Результати: патогенез РДС у недоношених немовлят тісно пов'язаний із функціональною та структурною незрілістю пневмоцитів II типу. У нормі ці клітини синтезують і секретують сурфактант – багатокомпонентний ліпопротеїновий комплекс, що складається приблизно на 90% з ліпідів і на 10% з білків. Ключовим структурним компонентом сурфактанту є лецитин, зокрема дипальмітоїлфосфати-

дилхолін (DPPC), який забезпечує різке зниження поверхневого натягу в альвеолах наприкінці видиху та запобігає спаданню альвеол, а також створює бар'єр, який перешкоджає трансудації рідини в альвеоли. Синтез лецитину в пневмоцитах II типу відбувається через шлях Кеннеді (CDP-холіновий шлях), активність якого зростає наприкінці III триместру вагітності під впливом глюкокортикоїдів і тиреоїдних гормонів. Окрім ліпідів, важливу роль відіграють сурфактантні протеїни SP-A, SP-B, SP-C та SP-D. SP-B і SP-C, які забезпечують правильне розгортання фосфоліпідної плівки на поверхні альвеол, тоді як SP-A і SP-D належать до колектинів і беруть участь у вродженому імунітеті легень, регулюючи запальні реакції та фагоцитоз. Відсутність або дефіцит цих протеїнів пояснює неефективність ранніх спроб лікування синтетичним лецитином у 1960-х роках, оскільки фосфоліпіди без білкового компонента не здатні швидко адсорбуватися на альвеолярній поверхні [3].

Історично поштовхом до активного вивчення проблеми стала смерть сина президента США Джона Кеннеді у 1963 році від «хвороби гіалінових мембран», що нині відома як РДС. Сучасні підходи передбачають раннє (профілактичне або терапевтичне) введення екзогенного сурфактанту у перші 10–30 хвилин життя глибоко недоношеним дітям (до 26–28 тижня гестації), що значно знижує ризик колапсу альвеол, гіпоксії та ушкодження легеневої тканини.

Завдяки впровадженню екзогенного сурфактанту та формуванню трирівневої системи перинатальної допомоги виживання дітей з вагою понад 1000 г в Україні наразі становить понад 90–95%, що відповідає середньоєвропейським показникам. Водночас проведення рандомізованих контрольованих досліджень обмежене етичними міркуваннями, оскільки неможливо залишити контрольну групу без лікування, що обмежує доказову базу [4].

Висновки: респіраторний дистрес-синдром залишається актуальною проблемою неонатології, що потребує подальшого міждисциплінарного вивчення та вдосконалення підходів до систематизації даних. Екзогенна сурфактантна терапія є критично важливим компонентом лікування недоношених новонароджених і базується на глибокому розумінні молекулярних механізмів синтезу та функціонування сурфактанту.

Перспективними напрямами подальших досліджень є: вивчення генетичних та епігенетичних факторів, що впливають на експресію сурфактантних білків; розробка рекомбінантних або синтетичних сурфактантів із оптимізованим білковим складом; аналіз ролі внутрішньоутробного стресу та запалення у порушенні дозрівання пневмоцитів II типу; створення національних і міжнародних реєстрів для систематизації клінічних даних та підвищення доказовості досліджень. Ефективне вирішення проблеми можливе лише за умови тісної співпраці між науковцями, лікарями-неонатологами та міжнародними медичними організаціями.

Ключові слова: лецитин, сурфактант, респіраторний дистрес-синдром, недоношені новонароджені.

Література:

1. Halliday HL. History of surfactant from 1980. Biol Neonate. 2005;87(4):317-322. doi: 10.1159/000084879
2. Міністерство охорони здоров'я України. Аналітично-статистичний довідник про стан здоров'я населення. Київ: МОЗ України; 2023. Available from: https://moz.gov.ua/
3. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Te Pas A, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome – 2019 Update. Neonatology. 2019;115(4):432–450. doi: 10.1159/000499361.
4. Avery ME, Mead J. Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. AMA J Dis Child. 1959;97(5 Pt 1):517–523. doi: 10.1001/archpedi.1959.02070010519001

МІКРО-РНК ЯК ПРОГНОСТИЧНІ БІОМАРКЕРИ ВРОДЖЕНИХ ВАД СЕРЦЯ ПЛОДУ: МЕТААНАЛІЗ КОГОРТНИХ ТА «ВИПАДОК-КОНТРОЛЬ» ДОСЛІДЖЕНЬ

Сіліна С. Г.

Науковий керівник: д.біол.н. професорка Кучмеровська Т. М.
Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології
Завідувачка кафедри: к.біол.н., доцентка Яніцька Л. В.
Національний медичний університет імені О .О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: вроджені вади серця (ВВС) є однією із основних причин дитячої смертності та становлять близько третини всіх вроджених вад розвитку. Ехокардіографія плода в утробі матері під час вагітності наразі дозволяє детально діагностувати ВВС (рівень виявлення 85,7%) [1]. Результати досліджень на рівні аналізу експресії специфічних мікроРНК (міРНК) продемонстрували, що плоди з ВВС та здорові плоди суттєво відрізняються [2,3].

Сучасна молекулярна медицина розглядає міРНК як ключові посттранскрипційні регулятори експресії генів, які здатні модулювати процеси плацентації, ангіогенез, трофобластичну інвазію та імунологічну толерантність до плода. Порушення профілю міРНК призводить до змін матричних РНК, що може передувати клінічному прояву, що підтверджує їхній потенціал ранніх біомаркерів [4,5]. У цьому метааналізі досліджується саме потенціал міРНК як неінвазивних біомаркерів для пренатального виявлення ВВС у плода.

Мета роботи: проаналізувати та провести оглядовий метааналіз сучасних досліджень щодо прогностичної цінності циркулюючих міРНК у запобіганні розвитку ВВС плода.

Матеріали та методи дослідження: у базах даних PubMed, Scopus та Web of Science було проведено пошук досліджень, опублікованих протягом останніх 10 років. Критеріями оцінювання було визначення рівнів міРНК, які циркулюють у крові матері, у першому та другому триместрах вагітності з плодами, у яких діагностували вроджені вади серця. Розглядались лише оригінальні повнотекстові статті англійською та українською мовами. Для кількісного синтезу використовували моделі випадкових ефектів із розрахунком об'єднаних показників чутливості, специфічності та площі під ROC-кривою (AUC).

Результати: у базі даних PubMed було виявлено 12 досліджень, Scopus-10, Web of Science-5 досліджень. До метааналізу включено 5 когортних та «випадок-контроль» досліджень (n=463 вагітних), де матеріалом, що досліджували, була сироватка крові вагітних. Gu et al. [1] довели, що комбінована панель міРНК: miR-142-5p, miR-1275, miR-4666a-3p та miR-3664-3p збільшила площу під ROC-кривою до 90,1% (95% ДІ: 84,0%- 96,2%), у той час, як інші міРНК: miR1275, miR-4426 та miR-4681 мали низьку діагностичну цінність з деякими AUC нижче 70%. Jin et al. [2] продемонстрували значну діагностичну точність для miR-146a-5p (зниження рівня), досягнувши чутливості та специфічності 98,1% з AUC 99,7%. Kehler et al. [3] визначили підвищену експресію miR-99a у плодів з ВВС без визначення чутливості та специфічності методу. Xi et al. [4] описали miR-122-5p та miR-3195 (зниження рівнів) як потенційних біомаркерів, вказавши значення AUC 70% (95% ДІ:57%–83%) та 68% (95% ДІ: 54%–81%) відповідно. Комбіноване визначення цих міРНК сприяло покращенню ефективності діагностики, досягнувши значення комбінованої AUC 73% (95% ДІ: 60% 86%). Zhu et al. [5] у проведених дослідженнях встановили, що об'єднана панель miR-19b, miR-22, miR-29c та miR-375 підвищила AUC до 81,3% (95% ДІ: 69,5%–93,1%). Гетерогенність досліджень залишалася помірною та була зумовлена різними методиками кількісного аналізу.

Висновки: таким чином, згідно результатів проведеного метааналізу, деякі міРНК можуть бути використані як неінвазивні біомаркери для ранньої діагностики ВВС, а значна кількість інших міРНК можуть бути потенційними біомаркерами. Такі відмінності між встановленими біомаркерами і потенційними можуть бути результатом застосованих експериментальних методів, включаючи підходи до виділення міРНК. Широкий спектр ВВС, але недостатньо значні вибірки та методологічні варіації підкреслюють необхідність обережності при інтерпретації цих результатів. Стандартизовані процедури пренатального скринінгу на основі міРНК та впровадження цих результатів у клінічну практику ще потребують додаткових та повністю відтворюваних результатів.

Ключові слова: метааналіз, вроджені вади серця плоду, мікроРНК, неінвазивні біомаркери.

Література:

1. Gu H, Chen L, Xue J, Huang T, Wei X, Liu D, et al. Expression profile of maternal circulating microRNAs as non-invasive biomarkers for prenatal diagnosis of congenital heart defects. Biomed Pharmacother. 2019;109:823–830. doi: 10.1016/j.biopha.2018.10.110.
2. Jin Y, Ai L, Chai X, Tang P, Zhang W, Yang L, et al. Maternal circulating exosomal miRNAs as non-invasive biomarkers for the prediction of fetal ventricular septal defect. Front Genet. 2021;12:717208. doi: 10.3389/fgene.2021.717208.
3. Kehler L, Biro O, Lazar L, Rigo J, Nagy B. Elevated hsa-miR-99a levels in maternal plasma may indicate congenital heart defects. Biomed Rep. 2015;3(6):869–873. doi: 10.3892/br.2015.510.
4. Xi Y, Lu E, Ruan X, Wu R, Wu L, Zhou T, et al. Potential candidate maternal serum miRNAs for the diagnosis of fetal congenital heart disease. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand). 2024;70(8):121–128. doi: 10.14715/cmb/2024.70.8.16.
5. Zhu S, Cao L, Zhu J, Kong L, Jin J, Qian L, et al. Identification of maternal serum microRNAs as novel non-invasive biomarkers for prenatal detection of fetal congenital heart defects. Clin Chim Acta. 2013;424:66–72. doi: 10.1016/j.cca.2013.05.010.

ЧАС ВВЕДЕННЯ ХАРЧОВИХ АЛЕРГЕНІВ ЯК ФАКТОР РОЗВИТКУ АЛЕРГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ДІТЕЙ: РОЛЬ ШКІРНОГО БАР'ЄРУ ТА ІМУННОЇ ТОЛЕРАНТНОСТІ

Шепетько В. А.

Науковий керівник: д.мед.н., професор Мозирська О. В.
Кафедра педіатрії №2
Завідувач кафедри: д.мед.н., професор, член-кореспондент НАМН України Волосовець О. П.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: поширеність харчової алергії становить 3-7% , тому актуальне питання оптимальних термінів введення алергенів та формування толерантності [1, 2] Особливої уваги потребують діти з атопічним дерматитом, у яких ризик розвитку харчової алергії зростає у кілька разів. Відомий феномен «атопічного маршу», що передбачає послідовну маніфестацію атопічних захворювань [3, 4].

Мета роботи: проаналізувати дані зарубіжних та українських літературних джерел, оцінити вплив часу на розвиток харчової алергії, оцінити аспекти клінічної практики шляхом додаткового опитування.

Матеріали та методи дослідження: проведено огляд та аналіз сучасних міжнародних публікацій (рандомізовані дослідження, метааналізи, клінічні рекомендації). Додатково виконано дослідження у форматі онлайн-опитування батьків дітей.

Результати дослідження: раніше вважалось за необхідне відтерміновувати початок введення у раціон харчування алергенів з метою «захисту» дітей, що було спростовано у 2015 році дослідженням LEAP, довівши зниження розвитку алергії на 81% у дітей до 5 років з раннім вживанням алергену [1, 2, 4, 5].

«Гіпотеза подвійного впливу алергенів» – первинна сенсибілізація відбувається через ушкоджений шкірний бар'єр.[6, 7, 10] Наприклад, мутація білка філагрину FLG, змінює архітектуру епідермісу, напряму сприяє розвитку алергії, зменшуючи шкірний бар'єр. Доведена кореляція залежності віку виникнення атопії у дітей від статусу FLG [6, 7].

При підвищеному проникненні алергенів через шкіру активується каскад реакцій, що призводить до синтезу IgE В-клітинами. При пероральному вживанні алерген поглинається у толерогенному середовищі ШКТ, де під час програмування Т-клітини в Treg, виникає толерантність. [2, 6, 7, 8] Відповідно до сучасних рекомендацій введення алергену у раціон харчування дитини бажане у термін 4-6місяців життя дитини [11, 12, 13].

Висновки: розвиток харчової алергії у дітей тісно пов'язаний зі станом шкірного бар'єру та часом введення харчових алергенів. Порушення функції епідермісу сприяє транскутанній сенсибілізації та формуванню IgE-опосередкованої відповіді. Натомість рання пероральна експозиція алергенів у віці 4–6 місяців сприяє розвитку імунної толерантності.

Ключові слова: харчова алергія, атопічний дерматит, атопічний марш, раннє введення алергенів, імунна толерантність, шкірний бар'єр, філагрин (FLG), dual-allergen exposure опосередкована сенсибілізація.

Література:

1. Ng AE, Giri A, Bottoms-McClain L. Diagnosed Allergic Conditions in Children Ages 0–17: United States, 2024 [Internet]. Hyattsville (MD): National Center for Health Statistics; 2025 [cited 2026 May 16]. (NCHS Data Brief, no 546). Available from: https://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db546.pdf
2. Islam N, Chu AWL, Sheriff F, Foroutan F, Guyatt GH, Brignardello-Petersen R, et al. Risk Factors for the Development of Food Allergy in Infants and Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. JAMA Pediatr. 2026;180(2):e256105. doi: 10.1001/jamapediatrics.2025.6105.
3. Kuitunen M. Diagnosis of atopy [Internet]. Настанова 00295. Державний реєстр медико-технологічних документів. Київ: МОЗ України; 2023 [опубліковано 2023]. Доступно за посиланням: https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3179
4. Duda LV, Okhotnikova OM. Clinical and epidemiological characteristics of the most common allergic diseases in children. Modern Pediatrics (Ukraine). 2019;(4):12–19. doi: 10.15574/SP.2019.100.12.
5. Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, Bahnson HT, Radulovic S, Santos AF, et al. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. N Engl J Med. 2015;372(9):803-813. doi: 10.1056/NEJMoa1414850.
6. Parisi C, Mehaudy R, Jauregui M, Vinderola G, Guzmán L, Martinez J, et al. Cow's milk protein allergy; new knowledge from a multidisciplinary perspective. Arch Argent Pediatr. 2022;120(3):200-208. doi: 10.5546/aap.2022.eng.200.
7. Kulis MD, Smeekens JM, Immormino RM, Moran TP. The airway as a route of sensitization to peanut: An update to the dual allergen exposure hypothesis. J Allergy Clin Immunol. 2021;148(3):689-693. doi: 10.1016/j.jaci.2021.05.035.
8. von Berg A. Modified proteins in allergy prevention. Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program. 2009;64:239-247. doi: 10.1159/000235794.
9. Birch LL, Doub AE. Learning to eat: birth to age 2 y. Am J Clin Nutr. 2014;99(3):723S-728S. doi: 10.3945/ajcn.113.069047.
10. Yamamoto-Hanada K, Ohya Y. Skin and oral intervention for food allergy prevention based on dual allergen exposure hypothesis. Clin Exp Pediatr. 2024;67(10):477-485. doi: 10.3345/cep.2023.00045.
11. Elghoudi A, Narchi H. Food allergy in children-the current status and the way forward. World J Clin Pediatr. 2022;11(3):253-269. doi: 10.5409/wjcp.v11.i3.253.
12. Gupta R, Mnif T, Reed S, et al. Methodology of the international cross-sectional prevalence and severity study of pediatric and adult IgE-mediated food allergies (ASSESS FA). World Allergy Organ J. 2025;18(9):101105. doi: 10.1016/j.waojou.2025.101105.
13. Food Allergy Canada. Early introduction [Internet]. Toronto: Food Allergy Canada; 2024 [cited 2026 Mar 15]. Available from: https://foodallergycanada.ca/living-with-allergies/ongoing-allergy-management/parents-and-caregivers/early-introduction/

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНИЙ СКРИНІНГ СПАДКОВИХ ПОРУШЕНЬ ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ: СУЧАСНІ МЕТОДИ, КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ТА ПЕРСПЕКТИВИ

Яковчук О. В.

Науковий керівник: к.мед.н., асистентка Толстікова К. І.
Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології
Завідувач кафедри: к.біол.н., доцентка Яніцька Л. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність теми: генетичний скринінг спадкових порушень є важливим інструментом сучасного акушерства, який дозволяє виявляти ризики генетичних патологій у плода на ранніх етапах вагітності. З розвитком технологій секвенування ДНК та поширенням доступу до неінвазивних пренатальних тестів (NIPT), актуальними стають питання доцільності впровадження таких методів у рутинну клінічну практику [1].

Мета роботи: проаналізувати сучасні методи молекулярно-генетичного скринінгу під час вагітності, оцінити їх клінічне значення, ефективність та безпеку для виявлення генетичних та хромосомних аномалій плода.

Матеріали та методи дослідження: аналіз наукових статей, порівняння скринінгових методів та узагальнення клінічних даних.

Результати: пренатальний генетичний скринінг оцінює ризик наявності у плода певного генетичного захворювання, тоді як пренатальне діагностичне тестування використовується для підтвердження наявності генетичного захворювання [2]. Пренатальний генетичний скринінг спочатку був розроблений для виявлення трисомії 21 (Т21), але з того часу розширився і охоплює ширший спектр генетичних станів, таких як трисомія 13 (Т13), трисомія 18 (Т18), окремі мікроделеції та аномалії статевих хромосом [3].

Неінвазивний пренатальний тест (NIPT) базується на дослідженні позаклітинної ДНК плода в крові вагітної жінки. Він є важливим доповненням до пренатальних скринінгових тестів на хромосомні аномалії. Тест збільшує імовірність виявлення хромосомної патології у плода й одночасно зменшує кількість необхідних інвазивних тестів. У ряді країн NIPT передбачений у державних програмах пренатального скринінгу як тест першої або другої лінії. В Україні тест пропонується приватними лабораторіями за власні кошти пацієнтів.

До неінвазивних методів пренатальної діагностики також відноситься біохімічний скринінг вагітних. Він базується на визначенні в крові жінки рівня певних біохімічних маркерів: альфа-фетопротеїну, β-субодиниці хоріонічного гонадотропіну, вільного естріолу і асоційованого з вагітністю протеїну А. Перевагами неінвазивного скринінгу є відсутність травмування тканин матері і плода і, відповідно, зниження ризику виникнення ускладнень від інвазивних методів. Але недоліками є наявність псевдонегативних результатів (12-23 %) або псевдопозитивних (1,9-5,0 %). Тому біохімічний скринінг повинен доповнюватися іншими методами: визначення позаклітинної ДНК плода або аналіз ДНК, вилученої із застосуванням інвазивних методик [4].

Висновок: молекулярно-генетичний скринінг є важливим методом раннього виявлення генетичних і хромосомних аномалій плода. Поєднання NIPT і біохімічного скринінгу підвищує точність діагностики та зменшує потребу в інвазивних методах.

Ключові слова: молекулярно-генетичний скринінг, пренатальна діагностика, NIPT, біохімічний скринінг та хромосомні аномалії.

Література:

1. Jayashankar SS, Nasaruddin ML, Hassan MF, Dasrilsyah RA, Shafiee MN, Ismail NAS, et al. Non-invasive prenatal testing (NIPT): Reliability, challenges, and future directions. Diagnostics (Basel). 2023;13(15):2570. doi: 10.3390/diagnostics13152570.
2. Cuckle H, Maymon R. Development of prenatal screening—A historical overview. Semin Perinatol. 2016;40(1):12–22. doi: 10.1053/j.semperi.2015.11.003.
3. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin No. 162: Prenatal diagnostic testing for genetic disorders. Obstet Gynecol. 2016;127(5):e108–e122. doi: 10.1097/AOG.0000000000001405.
4. Allyse M, Minear MA, Berson E, Sridhar S, Rote M, Hung A, et al. Non-invasive prenatal testing: A review of international implementation and challenges. Int J Womens Health. 2015;7:113–126. doi: 10.2147/IJWH.S67124.

МОЛЕКУЛЯРНО-БІОХІМІЧНІ МЕХАНІЗМИ НАРКОЛЕПСІЇ 1 ТИПУ ТА СУЧАСНА ФАРМАКОТЕРАПІЯ

Абрамова С. С.

Науковий керівник: старша викладачка ЗВО Михайлова А. Г
Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології
Завідувач кафедри: к.біол.н., доцентка Яніцька Л. В.
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: нарколепсія 1 типу – хронічне неврологічне захворювання, що зумовлене селективною втратою орексинергічних нейронів латерального гіпоталамуса що зумовлене селективною втратою У понад 90% пацієнтів рівень орексину-А в ліквері становить нижче 110 пг/мл, що відображає критичний дефіцит нейропептиду. Орексин-А (гіпокретин-1) – пептид із двома дисульфідними зв'язками, які забезпечують його конформаційну стабільність і резистентність до протеолізу [1].

Мета роботи: проаналізуватити молекулярні механізми функціонування орексинової системи та обґрунтувати сучасні підходи до терапії.

Матеріали та методи дослідження: аналіз наукових публікацій у міжнародних базах даних (PubMed, Google Scholar).

Результати: орексин-А реалізує ефекти через рецептори OX1R та OX2R – GPCR-рецептори. Ключову роль у підтримці бадьорості відіграє OX2R [1]. Активація OX2R, спряженого з Gq-білком, стимулює фосфоліпазу Cβ, що каталізує гідроліз PIP2 з утворенням IP3 і DAG. IP3 індукує вивільнення Ca^{2+} із ендоплазматичного ретикулума, тоді як DAG активує протеїнкіназу С та неселективні катіонні канали TRPC, спричиняючи деполяризацію нейронів [2].

Додатково OX2R може взаємодіяти з Gs- та Gi-білками, модулюючи рівень цАМФ та активність PKA. Це впливає на фосфорилювання іонних каналів і транскрипційних факторів (CREB), а також активує MAPK/ERK-шлях, що підтримує нейрональну пластичність і виживання [3].

Орексинергічні нейрони активують норадренергічні нейрони (locus coeruleus), серотонінергічні нейрони ядра шва, гістамінергічні нейрони туберомаміллярного ядра та холінергічні нейрони мосту, формуючи стабільний стан бадьорості та пригнічуючи фазу швидкого сну (REM-сон). Дефіцит орексину призводить до дисоціації станів сну й неспання, що клінічно проявляється катаплексією та гіпнагогічними галюцинаціями [4].

Передбачається, що захворювання має автоімунний механізм. Після перенесеної інфекції деякі вірусні білки можуть бути подібними за структурою до білків орексинергічних нейронів. Це явище називають молекулярною мімікрією. У такій ситуації $CD4^+$ Т-лімфоцити помилково розпізнають власні нейрони латерального гіпоталамуса як чужорідні. Вони активуються та запускають імунну відповідь. У результаті відбувається запальне ушкодження і поступова загибель орексинергічних нейронів. Оскільки ці клітини не відновлюються, формується стійкий дефіцит орексину. Саме це призводить до надмірної денної сонливості та катаплексії [4].

Традиційна терапія є симптоматичною: модафініл, солріамфетол і амфетаміни підсилюють моноамінергічну передачу; антидепресанти та натрію оксибат пригнічують REM-фазу. Ці засоби не впливають на дефіцит орексину [5].

Сучасним патогенетичним підходом є застосування селективних агоністів OX2R. Найбільш досліджений препарат – овепорекстон (TAK-861), пероральний селективний агоніст OX2R, який відновлює фізіологічну сигналізацію, нормалізує цикли сон-неспання та зменшує частоту катаплексії [3].

Висновок: нарколепсія 1 типу зумовлена дефіцитом орексину внаслідок автоімунної деструкції орексинових нейронів гіпоталамуса. Розуміння молекулярних механізмів сигналінгу через OX2R-рецептори дозволило перейти від симптоматичної до патогенетичної терапії із застосуванням селективних агоністів, що відкриває перспективи відновлення фізіологічної регуляції стану бадьорості.

Ключові слова: нарколепсія 1 типу, орексин-А, OX2R-рецептори, GPCR, агоністи орексину.

Література:

1. Wang C, Wang Q, Ji B, Pan Y, Xu C, Cheng B, et al. The Orexin/Receptor System: Molecular Mechanism and Therapeutic Potential for Neurological Diseases. Front Mol Neurosci. 2018;11:220. doi: 10.3389/fnmol.2018.00220.
2. Dauvilliers Y, Plazzi G, Mignot E, Lammers GJ, del Río Villegas R, Khatami R, et al. Oveporexton, an Oral Orexin Receptor 2–Selective Agonist, in Narcolepsy Type 1. N Engl J Med. 2025;392(19):1905-1916. doi: 10.1056/nejmoa2405847.
3. Arif Z, Siddiqui E, Hujjat SF, Khan MS, Mauhmoud A. Orexin receptor 2 agonists: a pathophysiologic approach to narcolepsy type 1. Ann Med Surg (Lond). 2025;87(12):e04476. doi: 10.1097/ms9.0000000000004476.
4. Rauf R, Asif S, AlSaafeen A, Dhantapaani KG, Nadeem MM, Rao ZK, et al. Orexin Deficiency in Narcolepsy: Molecular Mechanisms, Clinical Phenotypes, and Emerging Therapeutic Frontiers. Brain Behav. 2025;15(10):e70984. doi: 10.1002/brb3.70984.
5. Xu Q, Chen Y, Wang T, Zhu Q, Xu J, Zhang L. A Comprehensive Review of Current and Emerging Treatments for Narcolepsy Type 1. J Clin Med. 2025;14(23):8444. doi: 10.3390/jcm14238444.

МОЛЕКУЛЯРНИЙ МЕХАНІЗМ АКТИВАЦІЇ МІКРОГЛІЇ ПРИ НЕЙРОЗАПАЛЕННІ

Алієв Руслан Нізамі огли

Науковий керівник: Старша викладачка ЗВО Михайлова А. Г.
Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології
Завідувач кафедри: к.біол.н., доцентка Яніцька Л. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: нейрозапалення є ключовою ланкою патогенезу нейродегенеративних захворювань. Центральним ефектором цього процесу є мікроглія – резидентні макрофаги ЦНС, що підтримують гомеостаз, здійснюють імунний нагляд та беруть участь у синаптичному ремоделюванні. У відповідь на ушкодження або інфекцію мікроглія змінює профіль експресії генів (цитокінів, хемокінів), що супроводжується метаболічним перепрограмуванням: переходом від окисного фосфорилювання до гліколізу, підвищенням продукції реактивних форм кисню та активацією NF-κB та MAPK. Така пластичність забезпечує перехід від гомеостатичного до прозапального або фагоцитарного фенотипу. Розуміння цих механізмів її активації є основою для розробки таргетної терапії.

Мета роботи: систематизувати сучасні дані щодо молекулярних механізмів активації мікроглії при нейрозапаленні.

Матеріали та методи дослідження: проведено аналіз наукових публікацій у базах PubMed; Wiley online library; Springer nature link, присвячених молекулярним механізмам нейрозапалення, та ролі мікроглії.

Результати: початковий етап активації мікроглії («sensing») здійснюється через PRR-рецептори – TLR і NLR, що розпізнають молекули патогенів (PAMP) та сигнали ушкодження (DAMP) [1]. Активація TLR4 через MyD88 призводить до транслокації NF-κB у ядро і синтезу IL-1β, IL-6, TNF-α [2]. Паралельно формується NLRP3-інфламасома, яка активує каспазу-1, забезпечуючи дозрівання IL-1β та IL-18 і може індукувати піроапоптоз [3].

Фагоцитарна відповідь координується сигналами «find-me», «eat-me» і «don't-eat-me». Сигнали «eat-me» розпізнає рецептор TREM2. Він взаємодіє з адаптерним білком DAP12, який передає сигнал у клітину і стимулює автофагію – процес переробки внутрішньоклітинних компонентів, та лізосомальну деградацію фагоцитованого матеріалу, що дозволяє мікроглії ефективно «очищати» мозок від ушкоджених клітин та токсичних частинок [1]. TAM-рецептори розпізнають фосфатидилсерин на поверхні ушкоджених клітин, сприяючи їх поглинанню, а регуляція ліпідного обміну запобігає токсичному накопиченню холестерину [2].

За тривалого запального стимулу мікроглія переходить у стан DAM (disease-associated microglia), що характеризується зниженням експресії гомеостатичних генів і підвищенням експресії генів, пов'язаних із фагоцитозом і лізосомальною активністю [1]. Метаболічно це супроводжується посиленим гліколізом, зростанням реактивних форм кисню і підтриманням запального сигналінгу.

Отже, результат активації мікроглії залежить від балансу між прозапальними механізмами та механізмами контролю запалення – від захисної (нейропротекторної) дії до нейротоксичності [3].

Висновок: активація мікроглії є багаторівневим процесом, що включає PRR-залежне розпізнавання сигналів небезпеки, інфламасомну активацію, метаболічне перепрограмування та ліпідний гомеостаз. Регулюючи активність цих молекулярних механізмів, можна зменшити надмірну запальну реакцію мікроглії та потенційно уповільнити розвиток нейродегенеративних захворювань. Подальше вивчення цієї теми відкриває перспективи для створення нових таргетних препаратів, які зможуть контролювати надмірну активацію мікроглії, зменшувати нейрозапалення та сповільнювати прогресування нейродегенеративних захворювань.

Ключові слова: мікроглія, нейрозапалення, нейротоксичність, фагоцитарна відповідь, рецептор TREM2, адаптером DAP12, DAM стан.

Література:

1. Huo A, Wang J, Li Q, Li M, Qi Y, Yin Q, et al. Molecular mechanisms underlying microglial sensing and phagocytosis in synaptic pruning. Neural Regen Res. 2024;19(6):1284-1290. doi: 10.4103/1673-5374.385854.
2. Huang X, Ye C, Zhao X, Li Y, Wang L, Zhang J, et al. TRIM45 aggravates microglia pyroptosis via Atg5/NLRP3 axis in septic encephalopathy. J Neuroinflammation. 2023;20(1):284. doi: 10.1186/s12974-023-02959-8.
3. Malko P, Jia X, Wood I, Jiang LH. Piezo1 channel-mediated Ca2+ signaling inhibits lipopolysaccharide-induced activation of the NF-κB inflammatory signaling pathway and generation of TNF-α and IL-6 in microglial cells. Glia. 2023;71(4):848-865. doi: 10.1002/glia.24311.

GRIN2ANULL-ВАРІАНТИ ЯК ПЕРШИЙ ІДЕНТИФІКОВАНИЙ МОНОГЕННИЙ ФАКТОР ВИСОКОГО РИЗИКУ РАННЬОГО ПОЧАТКУ ШИЗОФРЕНІЇ ТА ІНШИХ ПСИХІЧНИХ РОЗЛАДІВ

Альошина К. І.

Науковий керівник: старший викладач Печак О. В.
Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології
Завідувачка кафедри: к.біол.н., доцентка Яніцька Л. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: психічні розлади традиційно розглядаються як полігенні захворювання, розвиток яких зумовлений сукупною дією багатьох генетичних та середовищних факторів. Однак сучасні генетичні дослідження свідчать про існування окремих варіантів генів, що можуть суттєво підвищувати ризик розвитку психічної патології. Зокрема, встановлено, що null-варіанти гена GRIN2A, який кодує субодиницю GluN2A NMDA-рецептора, асоційовані зі значно підвищеною частотою раннього виникнення психічних розладів, включаючи шизофренію [1]. Виявлення таких варіантів має важливе значення для розуміння молекулярних механізмів психічних захворювань та створює передумови для розвитку персоналізованих терапевтичних підходів.

Мета роботи: проаналізувати та узагальнити сучасні наукові дані щодо ролі null-варіантів гена GRIN2A у розвитку психічних розладів, їх впливу на функціонування нервової системи та потенційних можливостей таргетної терапії.

Матеріали та методи дослідження: було проведено аналіз сучасних наукових публікацій, присвячених генетичним і молекулярним механізмам психічних розладів, зокрема ролі гена GRIN2A. Використано методи систематизації, порівняльного аналізу та узагальнення отриманих даних щодо функціональних наслідків null-варіантів цього гена та їх клінічного значення.

Результати: встановлено, що серед носіїв null-варіантів гена GRIN2A спостерігається значно підвищена частота психічних розладів. Зокрема, серед 84 досліджених носіїв у 23 осіб було діагностовано різні психічні порушення, включаючи афективні, тривожні та психотичні розлади. У частини пацієнтів відзначалося поєднання декількох психіатричних діагнозів, що свідчить про широкий спектр клінічних проявів, пов'язаних із даним генетичним варіантом [1].

Ген GRIN2A кодує субодиницю GluN2A NMDA-рецептора, який відіграє ключову роль у глутаматергічній нейротрансмісії та забезпечує процеси синаптичної пластичності, навчання та пам'яті [2,3]. Втрата функції цього гена внаслідок null-варіантів призводить до зниження кількості або функціо-

нальної активності NMDA-рецепторів. Це, у свою чергу, порушує передачу сигналів між нейронами та може сприяти формуванню когнітивних і поведінкових порушень, характерних для психічних розладів.

Відомо, що D-серин є ендогенним коагоністом NMDA-рецептора і необхідний для його повноцінної активації [4]. У зв'язку з цим було досліджено можливість використання D-серину як потенційного терапевтичного засобу у пацієнтів.

Висновки: null-варіанти гена GRIN2A є важливим генетичним фактором, що значно підвищує ризик розвитку ранніх психічних розладів, включаючи шизофренію. Порушення функції NMDA-рецепторів, спричинене дефіцитом субодиниці GluN2A, відіграє суттєву роль у патогенезі цих станів. Отримані дані підтверджують важливість глутаматергічної нейротрансмісії у формуванні нейропсихіатричних розладів та свідчать про перспективність таргетного впливу на NMDA-рецептори як одного з напрямків персоналізованої терапії.

Ключові слова: GRIN2A, null-варіанти, шизофренія, психічні розлади, NMDA-рецептори, D-серин.

Література:

1. Lemke JR, Eoli A, Krey I, Popp B, Strehlow V, Wittekind DA, et al. GRIN2A null variants confer a high risk for early-onset schizophrenia and other mental disorders and potentially enable precision therapy. Mol Psychiatry. 2026;31(1):374-382. doi: 10.1038/s41380-025-03279-4.
2. Harrison PJ, Bannerman DM. GRIN2A (NR2A): a gene contributing to glutamatergic involvement in schizophrenia. Mol Psychiatry. 2023;28(9):3568-3572. doi: 10.1038/s41380-023-02265-y.
3. Shepard N, Baez-Nieto D, Iqbal S, et al. Differential functional consequences of GRIN2A mutations associated with schizophrenia and neurodevelopmental disorders. Sci Rep. 2024;14(1):2798. doi: 10.1038/s41598-024-53102-3.
4. Coyle JT, Balu D, Wolosker H. D-Serine, the Shape-Shifting NMDA Receptor Co-agonist. Neurochem Res. 2020;45(6):1344-1353. doi: 10.1007/s11064-020-03014-1.
5. Korinek M, Candelas Serra M, Abdel Rahman F, Dobrovolski M, Kuchtiak V, Abramova V, et al. Disease-Associated Variants in GRIN1, GRIN2A and GRIN2B genes: Insights into NMDA Receptor Structure, Function, and Pathophysiology. Physiol Res. 2024;73 Suppl 1:S413-S434. doi: 10.33549/physiolres.935346
6. Sehatpour P, Kantrowitz JT. Finding the Right Dose: NMDA Receptor-Modulating Treatments for Cognitive and Plasticity Deficits in Schizophrenia and the Role of Pharmacodynamic Target Engagement. Biol Psychiatry. 2025;97(2):128-138. doi: 10.1016/j.biopsych.2024.08.019.
7. Singh T, Poterba T, Curtis D, Akil H, Al Eissa M, Barchas JD, et al. Rare coding variants in ten genes confer substantial risk for schizophrenia. Nature. 2022;604(7906):509-516. doi: 10.1038/s41586-022-04556-w.

МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ ФЕРОПТОЗУ: РОЛЬ ЗАЛІЗА ТА ПЕРОКСИДАЦІЇ ЛІПІДІВ У ПАТОГЕНЕЗІ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Анікушин О. О.

Науковий керівник: к.біол.н. старший викладач Білявський С. М.
Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології
Завідувач кафедри: к.біол.н., доцентка Яніцька Л. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: вважалося, що клітини ЦНС гинуть через апоптоз або некроз. Однак цих класичних концепцій недостатньо, щоби повністю пояснити природу мозкових патологій. Ситуація змінилася з відкриттям і початком вивчення фероптозу – специфічної залізозалежної загибелі клітин [1]. На цей момент достатньо даних, що вказують на причетність каскаду фероптозу до руйнування нейронів під час ішемії, а також під час хвороб Паркінсона та Альцгеймера [2]. Розуміння того, як порушення гомеостазу заліза та метаболізму сприяють загибелі нервової тканини, допоможе в розробці ефективних методів нейропротекції.

Мета роботи: розглянути й визначити основні молекулярні механізми, що зумовлюють початок фероптозу, зв'язок ензимів ліпідного й залізного обмінів у цьому процесі, а також оцінити перспективи таргетної терапії під час лікування неврологічних розладів.

Матеріали та методи дослідження: пошук, аналіз та узагальнення опублікованих наукових досліджень із баз даних PubMed, Scopus, Google Scholar, Web of Science за останнє десятиліття.

Результати: фероптоз запускається в нейроні за умови збігу трьох метаболічних факторів: падіння рівня відновленого глутатіону, надлишку вільного заліза та наявності поліненасичених жирних кислот у клітинній оболонці [1].

Основним захистом від фероптозу є селенопротеїн GPX4 (глутатіонпероксидаза 4) [2]. Щоб ензим міг обороняти мембрану від реакції окислення, він повинен мати прямий контакт із нею, який забезпечує його унікальна просторова структура. У разі пошкодження цієї структури ензим GPX4 втрачає зв'язок із мембраною, залишаючи нейрон без захисту, що призводить до вкрай швидкої нейродегенерації [3]. Водночас поки GPX4 намагається стримувати окислювальний стрес, інші ензими – ACSL4 (acyl-CoA synthetase long-chain family member 4) та LPCAT3 (lysophosphatidylcholine acyltransferase 3) активують і вбудовують арахідонову кислоту у фосфоліпідний бішар, для забезпечення необхідної нейрону гнучкості мембрани, але цими діями створюється вразливе місце, яке і притягує вільні радикали [4].

У разі збою роботи основного захисту (ензиму GPX4) клітина намагається протидіяти окислювальному стресу та у відповідь на загрозу вмикає внутрішні компенсаторні шляхи: 1. Фактор Nrf2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2), який діє як сенсор окислювального стресу. Після активації він посилює експресію захисних генів і починається масовий синтез протеїнів антиоксидантів, які знижують загальний рівень токсичних ліпідних пероксидів [5].

2. FSP1 (ferroptosis suppressor protein 1) та убіхінол (CoQ10) – важлива ланка захисту, яка прямо компенсує систему глутатіону. Ця система локалізується безпосередньо на мембрані й за умов недостатності GPX4 ініціює перехоплення вільних радикалів безпосередньо в ліпідному шарі [6].

Висновки: фероптоз є складною системою руйнування клітини, яка базується на порушенні ліпідного обміну, гомеостазі заліза та ослабленні системи антиоксидантів. Нейрони є особливо вразливими, адже потребують ПНЖК у великій кількості, чим наражають власну мембрану на небезпеку через дію ACSL4 та LPCAT3. Нові методи нейропротекції, які не пов'язані лише з блокуванням апоптозу, а засновані на використанні таргетного впливу на багаторівневий клітинний захист (GPX4, Nrf2, FSP1) та комплексної фармакотерапії завдяки хелатам заліза, ліпофільних антиоксидантів та міметиків GPX4, здатні ефективно переривати каскад пероксидації ліпідів. Ця методика відкриває нові можливості захисту від деградації нейронів і збереження когнітивних функцій у пацієнтів.

Ключові слова: фероптоз, нейродегенерація, пероксидація ліпідів, GPX4, ACSL4, Nrf2, FSP1.

Література:

1. Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, Skouta R, Zaitsev EM, Gleason CE, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. Cell. 2012;149(5):1060-1072. doi: 10.1016/j.cell.2012.03.042.
2. Stockwell BR, Friedmann Angeli JP, Bayir H, Bush AI, Conrad M, Dixon SJ, et al. Ferroptosis: A Regulated Cell Death Nexus Linking Metabolism, Redox Biology, and Disease. Cell. 2017;171(2):273-285. doi: 10.1016/j.cell.2017.09.021.
3. Lorenz SM, Wahida A, Bostock MJ, Seibt T, Santos Dias Mourão A, Levkina A, et al. A fin-loop-like structure in GPX4 underlies neuroprotection from ferroptosis. Cell. 2026;189(1):287-306. doi: 10.1016/j.cell.2025.11.014.
4. Yan HF, Zou T, Tuo QZ, Xu S, Li H, Belaidi AA, et al. Ferroptosis: mechanisms and links with diseases. Signal Transduct Target Ther. 2021;6(1):49. doi: 10.1038/s41392-020-00428-9.
5. Liu J, Liu Y, Zhang Q, Luo R, He J, Su H, et al. Rotenone induces ferroptosis and neurotoxicity through inhibition of SIRT1-Nrf2-ferroportin 1/GPX4 pathways in SH-SY5Y cells and mice. Chem Biol Interact. 2025;421:111763. doi: 10.1016/j.cbi.2025.111763.
6. Doll S, Freitas FP, Shah R, Aldrovandi M, da Silva MC, Ingold I, et al. FSP1 is a glutathione-independent ferroptosis suppressor. Nature. 2019;575(7784):693-698. doi: 10.1038/s41586-019-1707-0.
7. SharathBabu BN, Shivangi S, Valiyaveettil A, Annaraj B, Mugesh G. Small molecule selenium-based glutathione peroxidase 4 mimetic inhibits lipid peroxidation and protects cultured neurons from ferroptosis. Free Radic Biol Med. 2025;238:275-292. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2025.06.047.

ЗМІНИ ВНУТРІШНЬОКЛІТИННИХ СИГНАЛЬНИХ ШЛЯХІВ ПРИ ТРИВАЛІЙ ТЕРАПІЇ L-DOPA ДЛЯ СУЧАСНОЇ МОЛЕКУЛЯРНОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРОБИ ПАРКІНСОНА

Бескорса Є. С.

Науковий керівник: доктор філософії, асистент кафедри Білоус В. Л.
Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології
Завідувач кафедри: к.біол.н., доцентка Яніцька Л. В.
Національний Медичний Університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: хвороба Паркінсона має широке поширення, тому нові підходи до оптимізації L-DOPA-терапії мають високу практичну значущість. За епідеміологічними даними, в Україні поширеність становила 67,5 випадків на 100000 населення у 2017 році [1], а дані Всесвітньої організації охорони здоров'я, свідчать про подвоєння поширеності за останні 25 років [2], що зумовлює необхідність тривалого лікування та спостереження. L-DOPA залишається основою терапії, згідно з настановою 00798 МОЗ України [3], однак у більшості пацієнтів через 5-10 років розвиваються ускладнення, пов'язані внутрішньоклітинними змінами, а саме моторними ускладненнями, асоційованими з D1-залежними внутрішньоклітинними адаптаціями та перепрограмуванням експресії генів у стріатумі [4]. Це підкреслює необхідність розробки нових молекулярно-орієнтованих комбінованих терапевтичних підходів.

Мета роботи: визначити механізми та специфіку внутрішньоклітинних змін у дофамінергічних нейронах у стріатумі при тривалій терапії L-DOPA.

Матеріали та методи дослідження: аналітичний огляд молекулярних механізмів дії L-DOPA та внутрішньоклітинних сигнальних адаптацій при тривалій терапії, використовуючи сучасні наукові джерела із застосуванням інформаційних баз «PubMed» і «Scopus». У процесі роботи проаналізовано близько 20 публікацій, з яких повністю цитовані 2 [4-5], присвячених D1-залежним сигнальним каскадам і механізмам розвитку L-DOPA-індукованої дискінезії.

Результати: L-DOPA є великою нейтральною амінокислотою (LNAA), що транспортується через клітинні мембрани транспортерами LNAA. У клітині L-DOPA декарбоксилюється декарбоксилазою ароматичних L-амінокислот. L-DOPA абсорбується в кишечнику і проникає через гематоенцефалічний бар'єр. Із прогресуванням хвороби Паркінсона та загибеллю нейронів чорної субстанції (SNc), серотонінергічні нейрони стають основним джерелом DA, лише збережені SNc-нейрони частково стримують його надмірне підвищення у стріатумі після введення L-DOPA. Вивільнений DA зв'язується переважно з D1- та D2-рецепторами постсинаптичних нейронів. Активація D1-рецепторів стимулює аденілатциклазу і запускає сигнальні каскади, які впливають на транскрипцію генів FOSB, c-Foc та Egr-1. За відсутністю дофамінергічного контролю L-DOPA метаболізується переважно в 5HT-нейронах, спричиняючи пульсуючі піки DA, гіперактивацію D1-рецепторів і посилення протеїнкіназного сигналінгу, що провокує патологічні внутрішньоклітинні адаптації та формування дискінезії.

Висновки: тривала терапія L-DOPA супроводжується патологічними внутрішньоклітинними змінами у нейронах стріатума, зумовленими порушеннями природного контролю вивільнення дофаміну (DA). В умовах дегенерації катехоламінергічних нейронів, утворення DA домінує в серотонінергічних нейронах, що спричиняє пульсуючу гіперстимуляцію D1-рецепторів і активацію цАМФ-залежних сигнальних каскадів. Надмірний сигналінг індукує специфічні внутрішньоклітинні адаптації та формування L-DOPA-індукованої дискінезії.

Ключові слова: хвороба Паркінсона, L-DOPA терапія, дискінезія.

Література:

1. Trufanov Y, Machado de Oliveira L, Svyrydova N, Suchowersky O. The prevalence of Parkinson disease in Ukraine. Mov Disord Clin Pract. 2023;10(3):524-525. doi: 10.1002/mdc3.13668.
2. World Health Organization. Parkinson disease [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2023 [cited 2026 Feb 13]. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/parkinson-disease
3. Міністерство охорони здоров'я України. Настанова 00798. Хвороба Паркінсона [Internet]. Київ: МОЗ України; 2020 [cited 2026 Feb 13]. Available from: https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3579

4. Santini E, Feyder M, Gangarossa G, Bateup HS, Greengard P, Fisone G. Dopamine- and cAMP-regulated phosphoprotein of 32-kDa (DARPP-32)-dependent activation of extracellular signal-regulated kinase (ERK) and mammalian target of rapamycin complex 1 (mTORC1) signaling in experimental parkinsonism. J Biol Chem. 2012;287(33):27806-27812. doi: 10.1074/jbc.M112.388413.
5. Riederer P, Strobel S, Nagatsu T, Watanabe H, Chen X, Löschmann PA, et al. Levodopa treatment: impacts and mechanisms throughout Parkinson's disease progression. J Neural Transm (Vienna). 2025;132(6):743-779. doi: 10.1007/s00702-025-02893-4.

ВПЛИВ ЛАКТАТУ НА ПРОСТОРОВУ ПАМ'ЯТЬ ТА СИНАПТИЧНУ ПЛАСТИЧНІСТЬ: МОЛЕКУЛЯРНІ ТА ЕПІГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ

Койчев С. С.

Науковий керівник: к.біол.н. старший викладач Білявський С. М.
Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології
Завідувач кафедри: к.біол.н., доцентка Яніцька Л. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: сучасні уявлення про лактат кардинально змінилися від «відходів» гліколізу до ключового регулятора функцій мозку [1, 2]. Сьогодні лактат розглядається як сигнальна молекула та епігенетичний регулятор (через механізм лактилювання гістонів), що критично важливо для нейропластичності [3]. Когнітивні розлади, зокрема хвороба Альцгеймера, характеризуються зниженням рівня лактату та транспортера MCT2 (Monocarboxylate Transporter 2), що корелює з погіршенням пам'яті [4, 5].

Мета роботи: дослідити молекулярні механізми, за допомогою яких екзогенний L-лактат впливає на просторову пам'ять, а також визначити роль синаптичних протеїнів і епігенетичну регуляцію у цьому процесі.

Матеріали та методи дослідження: для досягнення мети було проведено аналіз та узагальнення опублікованих наукових джерел по даній темі, що є у вільному доступі в наукових базах PubMed, Web of Science, Science Direct тощо.

Результати: проаналізовані дослідження вказують, що результати проведених поведінкових тестів на піддослідних мишах констатують, що вони після введення лактату значно швидше знаходили платформу (зменшення латентного періоду) та частіше перетинали місце її розташування [1, 7]. На молекулярному рівні встановлено значне підвищення експресії протеїнів синаптичної пластичності, а саме: PSD95 (Postsynaptic density protein 95), SYP (Synaptophysin) та GAP43 (Proteinassociated with growth 43) [1, 8]. Ефект повністю скасовувався при блокуванні транспортера MCT2, що підтверджує необхідність надходження лактату саме всередину нейронів [7]. Виявлено, що лактат індукує лактилювання гістонів, що змінює архітектуру хроматину та активує 1411 генів, серед яких ключовим регулятором виступає ген Kmt2a (Lysine methyltransferase 2A) (MLL1)[1, 3, 9].

Висновки: лактат є активним епігенетичним модулятором, який через вхід у нейрони за допомогою транспортера MCT2 запускає програму лактилювання гістонів та активацію генів нейропластичності (зокрема Kmt2a)[1,10]. Аналіз наукових публікацій показує, що отримані дані в цих дослідженнях, підтверджують терапевтичний потенціал лактатного метаболізму для корекції когнітивних порушень при нейродегенеративних захворюваннях [5, 6].

Ключові слова: L-лактат, просторова пам'ять, синаптична пластичність, лактилювання гістонів, MCT2, Kmt2a.

Література:

1. Wu Y, Hu H, Liu W, Zhao Y, Xie F, Sun Z, et al. Hippocampal Lactate-Infusion Enhances Spatial Memory Correlated with Monocarboxylate Transporter 2 and Lactylation. Brain Sci. 2024;14(4):327. doi: 10.3390/brainsci14040327.
2. Pellerin L, Magistretti PJ. Sweet sixteen for ANLS. J Cereb Blood Flow Metab. 2012;32(7):1152-1166. doi: 10.1038/jcbfm.2011.149.
3. Zhang D, Tang Z, Huang H, Zhou Y, Cui Q, Weng X, et al. Metabolic regulation of gene expression by histone lactylation. Nature. 2019;574(7780):575-580. doi: 10.1038/s41586-019-1678-1.

4. Liao W, Xu J, Li B, Ruan Y, Li T, Liu J, et al. Deciphering the Roles of Metformin in Alzheimer's Disease: A Snapshot. Front Pharmacol. 2022;12:728315. doi: 10.3389/fphar.2021.728315.
5. Proia P, Di Liegro CM, Schiera G, Fricano A, Di Liegro I. Lactate as a Metabolite and a Regulator in the Central Nervous System. Int J Mol Sci. 2016;17(9):1450. doi: 10.3390/ijms17091450.
6. Magistretti PJ, Allaman I. Lactate in the brain: from metabolic end-product to signalling molecule. Nat Rev Neurosci. 2018;19(4):235-249. doi: 10.1038/nrn.2018.19.
7. Suzuki A, Stern SA, Bozdagi O, Huntley GW, Walker RH, Magistretti PJ, et al. Astrocyte-neuron lactate transport is required for long-term memory formation. Cell. 2011;144(5):810-823. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.018.
8. Margineanu MB, Mahmood H, Fiumelli H, Magistretti PJ. L-Lactate Regulates the Expression of Synaptic Plasticity and Neuroprotection Genes in Cortical Neurons: A Transcriptome Analysis. Front Mol Neurosci. 2018;11:375. doi: 10.3389/fnmol.2018.00375.
9. Kerimoglu C, Agis-Balboa RC, Kranz A, Stilling R, Bahari-Javan S, Benito-Garagorri E, et al. Histone-methyltransferase MLL2 (KMT2B) is required for memory formation in mice. J Neurosci. 2013;33(8):3452-3464. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3356-12.2013.
10. El Hayek L, Khalifeh M, Zibara V, Abi Assaad R, Emmanuel N, Karnib N, et al. Lactate Mediates the Effects of Exercise on Learning and Memory through SIRT1-Dependent Activation of Hippocampal Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF). J Neurosci. 2019;39(13):2369-2382. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1661-18.2019.

ПОРУШЕННЯ ГЛУТАМАТЕРГІЧНОЇ НЕЙРОТРАНСМІСІЇ ПРИ ТРИВОЖНИХ РОЗЛАДАХ У КОНТЕКСТІ НЕЙРОБІОХІМІЧНИХ АСПЕКТІВ ЕТІОЛОГІЇ ТА ПАТОГЕНЕЗУ ПСИХІЧНИХ РОЗЛАДІВ

Мартинчук М. О.

Науковий керівник: доктор філософії, асистент кафедри Білоус В. Л.
Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології
Завідувач кафедри: д.біол.н., доцентка, Яніцька Л. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: тривожні розлади належать до найбільш поширених форм психічної патології і суттєво впливають на якість життя й соціальну адаптацію пацієнтів. Сучасні дослідження свідчать, що поряд із моноамінергічними системами важливу роль у їх розвитку відіграє глутаматергічна нейротрансмісія [1, 5]. Порушення балансу між збуджувальними і гальмівними процесами в центральній нервовій системі може зумовлювати формування патологічної тривоги [4, 7]. Вивчення глутаматергічних механізмів у контексті нейробіохімічних аспектів етіології і патогенезу психічних розладів є актуальним для поглиблення розуміння їх патофізіології й удосконалення сучасних підходів до діагностики і терапії [1].

Мета роботи: вивчити порушення глутаматергічної нейротрансмісії як ключовий нейробіохімічний механізм етіології та патогенезу тривожних розладів, зокрема дисбаланс збуджувальної та гальмівної передачі, порушення функціонування NMDA-, AMPA- та метаботропних глутаматних рецепторів [5, 7], зміни нейропластичності [1], дисфункцію глутамат-гістамінових і глутамат-гліцинергічних шляхів, а також надлишок глутамату, що призводить до нейротоксичності [1, 5], визначити їхній зв'язок із клінічною симптоматикою тривожних розладів [4].

Матеріали та методи дослідження: аналіз та узагальнення наукових літературних джерел щодо застосування протонної магнітно-резонансної спектроскопії (^{1}H-MRS) [6], позитронно-емісійної томографії, мікродіалізу, patch-clamp електрофізіології, дослідження довготривалої потенціації та депресії (LTP/LTD) [5], використання флуоресцентних сенсорів (iGluSnFR), а також молекулярно-біологічних методів (ПЛР, вестерн-блотинг) у вивченні порушень глутаматергічної нейротрансмісії при тривожних розладах [5].

Результати: порушення глутаматергічної нейротрансмісії впливає на розвиток тривожних розладів [4, 7], надмірна активність збуджувальних сигналів у поєднанні зі слабким гальмуванням підвищує збудливість нейронів і формує патологічну тривожність [5]. Дефекти NMDA-, AMPA- та метаботропних рецепторів супроводжуються змінами пластичності синапсів у гіпокампі та префронтальній корі [1, 5]. Надлишок глутамату може спричиняти ексайтотоксичність і нейрозапалення, що посилює прояв

тривожних станів, а наявні дані підтверджують взаємозв'язок біохімічних змін із клінічними проявами тривожності [4]. Активація мікроглії, підвищення рівня прозапальних цитокінів та оксидативного стресу сприяють порушенню синаптичної регуляції, підтримують хронічне нейрозапалення й потенціюють тривожні прояви [5].

Висновок: тривожні розлади пов'язані з порушеннями глутаматергічної нейротрансмісії [1, 4, 7]. Надмірна збудливість нейронів у поєднанні зі слабким гальмуванням, дисфункція глутаматних рецепторів, зміни синаптичної пластичності та надлишок глутамату сприяють посиленню тривожності і страху [1, 5]. Ці механізми підтверджують важливість глутаматної системи для розуміння патофізіології тривожних станів і вказують на перспективні напрями для подальших досліджень та терапевтичного впливу [1, 7].

Література:

1. Sanacora G, Zarate CA, Krystal JH, Manji HK. Targeting the glutamatergic system to develop novel, improved therapeutics for mood disorders. Nat Rev Drug Discov. 2008;7(5):426-437. doi: 10.1038/nrd2462.
2. Akkus F, Terbeck S, Ametamey SM, Rufer M, Treyer V, Burger C, et al. Metabotropic glutamate receptor 5 binding in patients with obsessive-compulsive disorder. Int J Neuropsychopharmacol. 2014;17(12):1915-1922. doi: 10.1017/S1461145714000716.
3. Marvin JS, Borghuis BG, Tian L, Cichon J, Harnett MT, Akerboom J, et al. An optimized fluorescent probe for visualizing glutamate neurotransmission. Nat Methods. 2013;10(2):162-170. doi: 10.1038/nmeth.2333.
4. Pittenger C, Krystal JH, Coric V. Glutamate-modulating drugs as novel pharmacotherapeutic agents in the treatment of obsessive-compulsive disorder. NeuroRx. 2006;3(1):69-81. doi: 10.1016/j.nurx.2005.12.006.
5. Niciu MJ, Kelmendi B, Sanacora G. Overview of glutamatergic neurotransmission in the nervous system. Pharmacol Biochem Behav. 2012;100(4):656-664. doi: 10.1016/j.pbb.2011.08.008.
6. Rae CD, Baur JA, Borges K, Dienel G, Díaz-García CM, Douglass SR, et al. Brain energy metabolism: A roadmap for future research. J Neurochem. 2024;168(5):910-954. doi: 10.1111/jnc.16032.
7. Swanson CJ, Bures M, Johnson MP, Linden AM, Monn JA, Schoepp DD. Metabotropic glutamate receptors as novel targets for anxiety and stress disorders. Nat Rev Drug Discov. 2005;4(2):131-144. doi: 10.1038/nrd1630.

НЕЙРОЗАПАЛЕННЯ В ПАТОГЕНЕЗІ ХВОРОБИ АЛЬЦГЕЙМЕРА: РОЛЬ ГЛІАЛЬНИХ КЛІТИН, БІОМАРКЕРІВ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ІМУНОТЕРАПІЇ

Мерва Є. О.

Науковий керівник: к.хім.н., старша викладачка Базалюк Л. В.
Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології
Завідувач кафедри: к.біол.н., доцентка Яніцька Л. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: хвороба Альцгеймера є прогресуючим нейродегенеративним розладом і основною причиною деменції. Сучасні дослідження свідчать, що нейрозапалення відіграє ключову роль у патогенезі нарівні з амілоїдною та тау-патологією. Поглиблене розуміння молекулярних механізмів нейрозапалення відкриває перспективи створення імунотерапевтичних підходів, спрямованих на модифікацію перебігу хвороби.

Мета роботи: проаналізувати сучасні літературні дані щодо молекулярних механізмів нейрозапалення при хворобі Альцгеймера.

Матеріали та методи дослідження: аналіз наукових статей.

Результати: огляд даних літератури свідчить, що нейрозапалення при хворобі Альцгеймера є тісно пов'язаним із класичними патогенетичними процесами – амілоїдогенезом і тау-патологією.

Патогенез амілоїду починається зі зміни розщеплення APP β-секретазою та γ-секретазою з утворенням нерозчинних фібрил Aβ. Після чого Aβ олігомеризується, дифундує в синаптичні щілини та порушує синаптичну сигналізацію. Згодом він полімеризується в нерозчинні амілоїдні фібрили, які агрегуються у бляшки. Цей процес стимулює активацію протеїнкіназ, що прискорює гіперфосфорилювання тау-білка.

Фосфорилювання тау-протеїну регулюється кількома кіназами, серед яких глікогенсинтазкіназа-3β та циклічна-залежна кіназа 5, що активуються під дією позаклітинного Aβ. Сукупна дія цих кіназ сприяє прогресуванню нейродегенерації, індукції апоптозу нейронів і активації гліальних клітин.

Нейрозапалення посилюється активацією мікроглії та астроцитів, що продукують прозапальні цитокіни та активують NLRP3-інфламасом. Сучасні дослідження показали, що мікроглія не існує у вигляді двох фіксованих фенотипів, а перебуває у спектрі функціональних станів, умовно подібних до M1 та M2. Зсув цього спектра в напрямку M1-подібної активації під дією Aβ і тау-протеїну сприяє продукції ROS, NO та цитокінів, тоді як M2-подібні стани забезпечують кліренс амілоїду та трофічну підтримку нейронів.

З клінічного погляду, рівні GFAP, YKL-40 та sTREM2 у спинномозковій рідині корелюють зі ступенем когнітивного зниження, що робить їх потенційними біомаркерами активності нейрозапалення. Перспективними маркерами є нейрофіламент легких ланцюгів, концентрації IL-6 та TNF-α у плазмі, а також PET-візуалізація з лігандами до TSPO для прямої оцінки мікрогліальної активації.

У сьогоденні для лікування хвороби Альцгеймера застосовується все більша кількість препаратів, включаючи холінергічні засоби, анти-Aβ/тау-терапії та навіть препарати, спрямовані на мітохондрії, що загалом покращують клінічні симптоми. Паралельно розробляються анти-тау антитіла та вакцини, а перспективні підходи – інгібітори NLRP3, модифікатори TREM2 та регулятори мікрогліального метаболізму.

Висновки: нейрозапалення є центральною ланкою патогенезу хвороби Альцгеймера, тісно інтегрованою з амілоїдною та тау-патологією. Біомаркери гліальної активації мають діагностичний та прогностичний потенціал, а імунотерапевтичні підходи, спрямовані на модифікацію запальної відповіді та відкривають нові перспективи персоналізованого лікування хвороби Альцгеймера.

Література:

1. Gustaw-Rothenberg K, Shprecher DR, Sydow S, Yen MH, Shcherbatyy V, Ferrari R, et al. Neuroinflammatory Biomarkers in Alzheimer's Disease: From Pathophysiology to Clinical Implications. Int J Mol Sci. 2024;25(22):11941. doi: 10.3390/ijms252211941.
2. Zhang W, Wang X, Ji H, Zhang Y, Zhao Y. Microglial Neuroinflammation in Alzheimer's Disease: Mechanisms and Therapies. J Digit Alz Dis. 2025;2(3):29. doi: 10.3390/jdad2030029.
3. Al-Ghraiybah NF, Wang J, Al-Nusaif M, Al-Hajji M, El-Sawalhi MM. Microglia-Associated Neuroinflammation in Alzheimer's Disease and Its Therapeutic Potential. Neuroglia. 2024;5(4):452-466. doi: 10.3390/neuroglia5040029.
4. Kamila P, Kar K, Chowdhury S, Chakraborty P, Dutta R, S S, et al. Effect of neuroinflammation on the progression of Alzheimer's disease and its significant ramifications for novel anti-inflammatory treatments. IBRO Neurosci Rep. 2025;18:771-782. doi: 10.1016/j.ibneur.2025.05.005.
5. Hansson O, Schott JM, Arkavage MA, Baker S, Blennow K, Boxer A, et al. A Path Toward Precision Medicine for Neuroinflammatory Mechanisms in Alzheimer's Disease. Front Immunol. 2020;11:456. doi: 10.3389/fimmu.2020.00456.
6. Wang L, Zhao M, Shi Z, Zhang J, Li Y, Liu X, et al. Research progress of drug therapy related to neuroinflammation in Alzheimer's disease. Chin J Alzheimers Dis Relat Disord. 2024;7(3):218-225. doi: 10.3390/j.issn.2096-5516.2024.03.011.
7. Liu Y, Chen X, Zhang Y, Wang H, Zhou L, Gao K, et al. Research progress of neuroinflammation associated with Alzheimer's disease in the early diagnosis of the disease. Chin J Alzheimers Dis Relat Disord. 2024;7(2):134-141. doi: 10.3390/j.issn.2096-5516.2024.02.009.
8. Yan H, Wang W, Cui T, Shao Y, Li M, Fang L, et al. Advances in the Understanding of the Correlation Between Neuroinflammation and Microglia in Alzheimer's Disease. ImmunoTargets Ther. 2024;13:287-304. doi: 10.2147/ITT.S455881.

ПОРУШЕННЯ РЕДОКС-ГОМЕОСТАЗУ НЕРВОВОЇ ТКАНИНИ ЯК МОЛЕКУЛЯРНА ОСНОВА РОЗВИТКУ РОЗЛАДІВ АУТИСТИЧНОГО СПЕКТРА У ДІТЕЙ

Михайленко Г. О.

Науковий керівник: к.пед.н, доцентка Постернак Н. О.
Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології
Завідувачка кафедри: к.біол.н., доцент Яніцька Л. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця,
м. Київ, Україна

Актуальність: розлади аутистичного спектра (РАС) є поширеною групою нейророзвиткових порушень, що характеризуються дефіцитом соціальної взаємодії, комунікації та наявністю стереотипних моделей поведінки. Незважаючи на зростання клінічних досліджень, етіологія залишається багатофакторною, а молекулярні механізми – недостатньо вивченими. Останні дослідження свідчать, що порушення редокс-гомеостазу, підвищене утворення активних форм кисню (АФК) та дисфункція антиоксидантних систем у нервовій тканині можуть бути ключовими факторами розвитку РАС, що робить актуальним системний аналіз молекулярних патогенетичних механізмів [1–4].

Мета роботи: проаналізувати сучасні наукові дані щодо ролі порушень редокс-гомеостазу та оксидативного стресу у патогенезі РАС, окреслити перспективні напрями подальших молекулярно-біологічних досліджень.

Матеріали та методи дослідження: використано системний аналіз сучасних експериментальних і клінічних досліджень (PMC, MDPI) оцінки маркерів оксидативного стресу, активності ферментативних антиоксидантів, мітохондріальної функції та нейроінфлямації. Порівняно результати для визначення загальних молекулярних закономірностей.

Результати: аналіз показав, що надмірна продукція АФК у мозку дітей з РАС веде до пероксидного окиснення ліпідів, модифікації білків, ушкодження ДНК та дисфункції мітохондрій [1–4] . Це порушує енергетичний метаболізм нейронів та змінює регуляцію генів, пов'язаних із синаптичною пластичністю. Зниження активності ферментативних антиоксидантів (супероксиддисмутази, каталази, глутатіонпероксидази) та недостатній рівень неферментативних антиоксидантів роблять нервову тканину особливо вразливою, особливо у дітей [1–3]. Взаємне посилення оксидативного стресу та нейроінфламації формує замкнені патологічні цикли, які посилюють ушкодження нервової тканини. Джерела АФК включають мітохондрії, NADPH-оксидази та метал-каталізовані реакції [1,3]. Генетичні та епігенетичні фактори модулюють здатність антиоксидантної системи протидіяти АФК, що пояснює гетерогенність клінічних проявів РАС.

Висновки: порушення редокс-гомеостазу є ключовим молекулярним механізмом розвитку розладів РАС, який реалізується через дисфункцію мітохондрій, ушкодження клітинних структур та зміни регуляції генів нейронів. Системна інтеграція оксидативного стресу, антиоксидантних систем і нейроінфламації формує потенційні молекулярні маркери РАС та визначає напрямки подальших досліджень. Серед них особливо актуальними є ідентифікація специфічних молекулярних біомаркерів оксидативного стресу для ранньої діагностики, вивчення впливу епігенетичних модифікацій на редокс-баланс у нейронах, оцінка терапевтичного потенціалу модуляції антиоксидантних систем та підтримки мітохондріальної функції, а також розробка інтегративних моделей «оксидативний стрес – мітохондрії – нейроінфламація» для прогнозування тяжкості симптомів РАС. Таким чином, молекулярно-біологічний підхід до вивчення редокс-гомеостазу відкриває перспективи для розвитку персоналізованої діагностики та патогенетично обґрунтованих втручань у дітей із РАС.

Ключові слова: розлади аутистичного спектра; оксидативний стрес; редокс-гомеостаз; активні форми кисню; антиоксидантна система.

Література:

1. Liu X, Lin J, Zhang H, Khan NU, Zhang J, Tang X, et al. Oxidative stress in autism spectrum disorder—current progress of mechanisms and biomarkers. Front Psychiatry. 2022;13:813304. doi:10.3389/fpsyt.2022.813304.
2. Kuźniar-Pałka A. The role of oxidative stress in autism spectrum disorder pathophysiology, diagnosis and treatment. Biomedicines. 2025;13(2):388. doi:10.3390/biomedicines13020388.

3. de Oliveira CA, Iorio EL, Espíndola FS. Redox system dysfunction as a key mechanism in autism spectrum disorder pathogenesis. Int J Mol Sci. 2025;26(20):9850. doi:10.3390/ijms26209850.
4. Usui N, Kobayashi H, Shimada S. Neuroinflammation and oxidative stress in the pathogenesis of autism spectrum disorder. Int J Mol Sci. 2023;24(6):5487. doi:10.3390/ijms24065487.

РОЛЬ БІОТИНУ В УМОВАХ ХРОНІЧНОЇ ГІПЕРГЛІКЕМІЇ: НЕЙРОПРОТЕКТОРНІ ТА МЕТАБОЛІЧНІ МЕХАНІЗМИ

Орлюк Д. В.

Науковий керівник: к.біол.н., доцент Яніцька Л. В.
Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології
Завідувачка кафедри: к.біол.н., доцент Яніцька Л. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: хронічна гіперглікемія є ключовим патогенетичним чинником розвитку діабетичних нейропатій, що пов'язані з оксидативним стресом, мітохондріальною дисфункцією та порушенням мієлінізації нервових волокон. У зв'язку з обмеженою ефективністю існуючих методів нейропротекції актуальним є пошук метаболічно обґрунтованих підходів корекції. Біотин (вітамін B7), як кофактор карбоксилаз, розглядається як перспективний регулятор енергетичного та нейронального метаболізму [1, 2].

Мета роботи: проаналізувати сучасні літературні дані щодо ролі біотину в модуляції нейропротекторних механізмів та інсулінової сигналізації в умовах хронічної гіперглікемії.

Матеріали та методи дослідження: проведено огляд та узагальнення експериментальних і клінічних досліджень, присвячених впливу біотину на метаболізм глюкози, нейротрофічну підтримку та функціональний стан нервової системи при цукровому діабеті.

Результати дослідження: біотин є кофактором ацетил-КоА-карбоксилази та піруваткарбоксилази, що забезпечують синтез АТФ і жирних кислот, необхідних для формування мієлінової оболонки аксонів [3]. За умов гіперглікемії активація поліолового шляху призводить до накопичення сорбітолу, виснаження NADPH та пригнічення глутатіонзалежного антиоксидантного захисту, що зумовлює мітохондріальне ушкодження та демієлінізацію [4]. Високі дози біотину знижують активність цих патологічних шляхів, обмежуючи розвиток нейропатій у експериментальних моделях [5].

Біотин також регулює інсулінову сигналізацію, підвищуючи експресію глюкокінази та інгібуючи фосфоенолпіруваткарбоксикіназу, що сприяє зменшенню глюконеогенезу та стабілізації глікемії [6]. Відновлення тирозинового фосфорилювання субстрату інсулінового рецептора активує сигнальний каскад фосфатидилінозитол-3-кінази та протеїнкінази B, забезпечуючи транслокацію транспортеру глюкози GLUT-4 до клітинної мембрани [7]. Окрім цього, біотин стимулює експресію нейротрофічного фактора BDNF через активацію CREB-залежного механізму, що підсилює нейрональну виживаність і ремієлінізацію [8].

Висновки: біотин чинить комплексний нейропротекторний і метаболічний ефект в умовах хронічної гіперглікемії, впливаючи на енергетичний метаболізм, інсулінову сигналізацію та нейротрофічну підтримку. Враховуючи відсутність токсичності та позитивні експериментальні й клінічні результати, біотин може розглядатися як перспективний компонент патогенетичної корекції діабетичних ускладнень.

Ключові слова: хронічна гіперглікемія, біотин, мієлінізація.

Література:

1. Koutsikos D, Agroyannis B, Tzanatos-Exarchou H. Biotin for diabetic peripheral neuropathy. Biomed Pharmacother. 1990;44(10):511-514. doi: 10.1016/0753-3322(90)90171-5.
2. Romero-Navarro G, Cabrera-Valladares G, German MS, Matschinsky FM, Velázquez A, Fernández-Mejía C. Biotin regulation of pancreatic glucokinase and insulin in primary cultured rat islets and in biotin-deficient rats. Endocrinology. 1999;140(10):4595-4600. doi: 10.1210/endo.140.10.7084.
3. Sugita Y, Shirakawa H, Sugimoto R, Furukawa Y, Komai M. Effect of biotin treatment on hepatic gene expression in streptozotocin-induced diabetic rats. Biosci Biotechnol Biochem. 2008;72(5):1290-1298. doi: 10.1271/bbb.70781.

4. Zhang H, Osada K, Sone H, Furukawa Y. Biotin administration improves the impaired glucose tolerance of streptozotocin-induced diabetic Wistar rats. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). 1997;43(3):271-280. doi: 10.3177/jnsv.43.271.
5. McCarty MF. High-dose biotin, an inducer of glucokinase expression, may synergize with chromium picolinate to enable a definitive nutritional therapy for type II diabetes. Med Hypotheses. 1999;52(5):401-406. doi: 10.1054/mehy.1997.0682.
6. Borboni P, Magnaterra R, Rabini RA, Staffolani R, Porzio O, Sesti G, et al. Effect of biotin on glucokinase activity, mRNA expression and insulin release in cultured beta-cells. Acta Diabetol. 1996;33(2):154-158. doi: 10.1007/BF00569427.
7. Rodríguez-Meléndez R, Griffin J B, Zempleni J. Biotin supplementation increases expression of genes encoding the neurotrophin brain-derived neurotrophic factor in rats. J Nutr Biochem. 2005;16(11):697-704. doi: 10.1016/j.jnutbio.2005.04.006.
8. Zempleni J, Wijeratne SSK, Hassan YI. Biotin. Biofactors. 2009;35(1):36-46. doi: 10.1002/biof.8.

МОЛЕКУЛЯРНІ ОСНОВИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНИХ ХВОРОБ

Пархомчук М. С.

Науковий керівник: старша викладачка ЗВО Михайлова А. Г.
Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології
Завідувачка кафедри: к.біол.н., доцентка Яніцька Л. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: нейродегенеративні хвороби, зокрема Хвороба Альцгеймера, Хвороба Паркінсона та Бічний аміотрофічний склероз, є провідною причиною прогресуючої втрати когнітивних і моторних функцій. Зростання тривалості життя зумовлює підвищення їх поширеності, що визначає значний медико-соціальний тягар [1]. Сучасні молекулярно-біологічні дослідження засвідчують, що нейродегенерація формується внаслідок взаємодії порушень протеостазу, енергетичного метаболізму, редоксбалансу та нейрозапальної відповіді [2].

Мета роботи: узагальнити сучасні дані щодо молекулярних механізмів розвитку нейродегенеративних хвороб із акцентом на взаємозв'язок порушень протеїнового гомеостазу, мітохондріальної недостатності та клітинного стресу.

Матеріали та методи дослідження: проведено аналітичний огляд експериментальних і клініко-біохімічних досліджень, систематизацію результатів молекулярно-генетичних і біохімічних робіт.

Результати: Ключовою ознакою нейродегенерації є порушення протеостазу: накопичення неправильно згорнутих білків, олігомерів та убіквітинованих агрегатів унаслідок зниження активності протеасомної системи й аутофагії. Перевантаження шаперонних механізмів супроводжується порушенням аксонального транспорту та синаптичної передачі [3]. Паралельно відзначається мітохондріальна дисфункція – зниження активності комплексів дихального ланцюга, мембранного потенціалу та синтезу АТФ [4]. Енергетичний дефіцит поєднується з надмірним утворенням активних форм кисню та розвитком оксидативного стресу, що підтверджується зростанням продуктів пероксидного окиснення ліпідів і окисної модифікації білків. Нейрони виявляються особливо вразливими до таких змін через високий рівень аеробного метаболізму.

Додатковим патогенетичним чинником є кальцієвий дисбаланс: підвищення внутрішньоклітинної концентрації Ca^{2+} активує кальційзалежні протеази й фосфоліпази, спричиняючи ушкодження цитоскелета та мембран. Активація мікроглії й надлишкова продукція прозапальних цитокінів формують хронічну нейрозапальну відповідь, інтенсивність якої корелює з темпами прогресування дегенеративних змін.

Важливу роль відіграють генетичні та епігенетичні механізми: мутації генів протеїнів системи контролю якості сприяють патологічній агрегації, тоді як зміни метилювання ДНК і модифікацій гістонів регулюють експресію генів запалення та апоптозу. Перспективним напрямом є дослідження міжклітинного поширення патологічно змінених протеїнів. Встановлено, що вони можуть передаватися між нейронами та індукувати неправильне згортання нормальних протеїнів у сусідніх клітинах, що пояснює поступове розширення зони ураження. Зниження ефективності мітофагії підтримує самопідсилювальний дегенеративний каскад. Накопичення пошкоджених мітохондрій посилює утворення активних форм кисню та енергетичний дефіцит, що додатково підтримує дегенеративний процес [5].

Висновки: молекулярна основа нейродегенеративних хвороб має системний характер і визначається взаємодією порушень деградації протеїнів, мітохондріальної недостатності, оксидативного стресу,

кальцієвого дисбалансу та хронічного запалення. Комплексне вивчення цих механізмів є підґрунтям для розробки таргетних стратегій ранньої діагностики й молекулярної терапії.

Ключові слова: нейродегенеративні хвороби, протеостат, аутофагія, оксидативний стрес, дегенеративний процес.

Література:

1. National Institute on Aging (NIA). Neurodegenerative diseases overview [Internet]. Bethesda (MD): National Institutes of Health; 2023 [cited 2026 Feb 20]. Available from: https://www.nia.nih.gov/health
2. Kampmann M. Molecular and cellular mechanisms of selective vulnerability in neurodegenerative diseases. Nat Rev Neurosci. 2024;25(6):351-371. doi: 10.1038/s41583-024-00806-0.
3. Nixon RA, Rubinsztein DC. Mechanisms of autophagy–lysosome dysfunction in neurodegenerative diseases. Nat Rev Mol Cell Biol. 2024;25(11):926-946. doi: 10.1038/s41580-024-00757-5.
4. Meng K, Jia H, Hou X, Zhu Z, Lu Y, Feng Y, et al. Mitochondrial dysfunction in neurodegenerative diseases: mechanisms and corresponding therapeutic strategies. Biomedicines. 2025;13(2):327. doi: 10.3390/biomedicines13020327.
5. Yuan S, She D, Jiang S, Wang Y, Lin W, Mao L, et al. Endoplasmic reticulum stress and therapeutic strategies in metabolic, neurodegenerative diseases and cancer. Mol Med. 2024;30(1):40. doi: 10.1186/s10020-024-00808-9.

МОЛЕКУЛЯРНО-БІОХІМІЧНІ МЕХАНІЗМИ ВПЛИВУ ЛІТІЮ НА ПАТОГЕНЕЗ ХВОРОБИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Ренкас М. В.

Науковий керівник: к.пед.н., доцентка Постернак Н. О.
Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології
Завідувачка кафедри: к.біол.н., доцентка Яніцька Л. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: згідно з сучасними експериментальними дослідженнями, опублікованими у журналі Nature Publishing Group, встановлено зв'язок між дефіцитом літію в тканині мозку та розвитком нейродегенеративних змін, характерних для Хвороба Альцгеймера [1].

Це зниження є не просто наслідком, а потенційним рушійним чинником патології хвороби Альцгеймера, оскільки воно призводить до активації глікогенсинтазкінази-3β (GSK-3β) – ензиму, відомого своєю роллю у посиленні ключових проявів хвороби Альцгеймера, зокрема формування амілоїдних бляшок і гіперфосфориляції тау-протеїну [1,2]. Отже, перспективністю терапевтичної дії солей літію є залученість цього металу до обох патологічних осередків, що вперше дозволяє одночасно діяти на два осередки патогенезу, застосовуючи один механізм дії. Цей огляд спрямований на узагальнення та систематизацію нової інформації про вплив літію на перебіг патогенезу хвороби Альцгеймера.

Мета роботи: узагальнення сучасних експериментальних та оглядових даних щодо молекулярних механізмів впливу літію на патогенез хвороби Альцгеймера.

Матеріали та методи дослідження: теоретичний аналіз сучасних публікацій, присвячених молекулярним механізмам нейропротекторної дії літію, з використанням баз даних PubMed та Scopus.

Результати: експериментальні дослідження на трансгенних моделях мишей показали, що зниження рівня літію асоціюється з погіршенням когнітивних функцій та посиленням нейродегенеративних змін. Одним із ключових механізмів нейропротекторної дії літію є інгібування GSK-3β, що призводить до зменшення гіперфосфориляції тау-протеїну та зниження утворення нейрофібрилярних клубків. Встановлено, що GSK-3β також бере участь у регуляції амілоїдогенного процесингу білка-попередника амілоїду (APP), що може впливати на утворення β-амілоїдних пептидів. Окрім цього, літій здатний модулювати активність інших кіназ, зокрема Akt (PKB), протеїнкінази A та CaMKII, що розширює спектр його впливу на сигнальні шляхи нейронів [1;3;4]. Крім того, сама патологія β-амілоїду може зв'язувати (секвеструвати) літій, тому відбувається порушення регіональної біодоступності літію. Це створює дефіцит вільного літію в інших частинах мозку, що прискорює патологічні процеси. Отже, інгібуючий вплив літію на GSK-3β може сприяти зменшенню відкладення Aβ. Окрім прямого впливу на Aβ і тау-протеїн, літій демонструє широкі нейропротекторні та нейротрофічні властивості. Доведено, що він впливає й на інші кінази, пов'язані з фосфорилюванням тау, зокрема протеїнкіназу A (PKA), Akt (PKB) і кальцій/

кальмодулін-залежну кіназу II (CaMKII) [1,3]. Експериментальні роботи також демонструють потенційний синергічний ефект літію у поєднанні з інгібіторами HDAC6, що супроводжується зниженням фосфорилювання тау-білка та пригніченням процесів нейродегенерації [5]. Епідеміологічні дослідження свідчать про можливий зв'язок між низькими концентраціями літію у питній воді та зменшенням ризику розвитку деменції, що підтверджує перспективність подальших клінічних досліджень [6].

Висновки: порушення гомеостазу літію може розглядатися як один із потенційних молекулярних факторів модифікації патогенезу хвороби Альцгеймера. Інгібування GSK-3β та регуляція внутрішньоклітинних сигнальних шляхів визначають нейропротекторний потенціал літію та обґрунтовують доцільність подальших експериментальних і клінічних досліджень щодо використання низьких доз літію як патогенетично-спрямованої терапії.

Ключові слова: літій, GSK-3β, фосфорилювання тау-протеїну, сигнальні шляхи, нейродегенерація.

Література:

1. Aron L, Ngian ZK, Qiu C, Choi J, Liang M, Drake DM, et al. Lithium deficiency and the onset of Alzheimer's disease. Nature. 2025;645(8081):712-721. doi:10.1038/s41586-025-09335-x
2. Xiao K, Sayed H, Xing J, Zhang XY, Ai J, Kirichek E, et al. The effects of lithium on beta-amyloid deposition and tau phosphorylation: a systematic review. Journal of Affective Disorders. 2026;395:120721. doi:10.1016/j.jad.2025.120721
3. Shen Y, Zhao M, Zhao P, Meng L, Zhang Y, Zhang G, et al. Molecular mechanisms and therapeutic potential of lithium in Alzheimer's disease: repurposing an old class of drugs. Frontiers in Pharmacology. 2024;15:1408462. doi:10.3389/fphar.2024.1408462
4. Algazzawi H, Abujamai J, Alshanberi AM, Satar R, Ansari SA. Role of GSK-3 inhibition in Alzheimer's disease therapy. Current Alzheimer Research. 2025;22. doi:10.2174/0115672050400781250904082943
5. Lu Z, Jiang Z, Huang X, Chen Y, Feng L, Mai J, et al. Anti-Alzheimer effects of an HDAC6 inhibitor, WY118, alone and in combination with lithium chloride: synergistic suppression of ferroptosis via modulation of tau phosphorylation and MAPK signaling. European Journal of Pharmacology. 2025;997:177605. doi:10.1016/j.ejphar.2025.177605
6. Duthie AC, Hannah J, Batty GD, Deary IJ, Starr JM, Smith DJ, et al. Low-level lithium in drinking water and subsequent risk of dementia: cohort study. International Journal of Geriatric Psychiatry. 2023;38(3). doi:10.1002/gps.5890

NGF-ЗАЛЕЖНІ ЗМІНИ ЕКСПРЕСІЇ КАЛІЄВИХ КАНАЛІВ KV 1.2 У НЕЙРОЕНДОКРИННИХ КЛІТИНАХ PC12 В УМОВАХ КИСНЕВОГО ГОЛОДУВАННЯ (ГІПОКСІЇ)

Сербина М. А.

Науковий керівник: к.хім.н., старша викладачка Базалюк Л. В.
Керівник із практичної частини: Богданова Н. О.
Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології
Завідувач кафедри: к.біол.н., доцентка Яніцька Л. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: необхідність глибшого розуміння механізмів нейропротекції та адаптації клітин до стресових умов, зокрема гіпоксії, що є ключовим патогенетичним фактором при ішемічному пошкодженні мозку та нейродегенеративних захворюваннях. Оскільки калієві канали Kv 1.2 відіграють важливу роль у регуляції збудливості клітин, а фактор росту нервів (NGF) відомий своїми нейротрофічними та антиапоптотичними властивостями, критично важливим є з'ясування їхньої взаємодії.

Мета дослідження: встановлення впливу NGF на динаміку експресії каналів Kv 1.2 у моделі нейроендокринних клітин PC12 в умовах кисневого голодування та визначення молекулярно-клітинних механізмів, за допомогою яких NGF може модулювати клітинну відповідь на гіпоксичний стрес, що відкриє нові шляхи для розробки терапевтичних стратегій.

Матеріали та методи дослідження: для експерименту ми обрали клітинну лінію PC 12 – золотий стандарт у нейробіології для моделювання поведінки нервових клітин. Першим етапом було використання фактора NGF для того щоб запустити диференціацію клітин, потім створили умови хімічної гіпоксії, використовуючи дитоніт натрію, щоб імітувати стан браку кисню. Третім етапом використали ПЛР та електрофорез для того, щоб виміряти рівень експресії генів, що відповідають за калієві канали Kv1.2.

Результати дослідження: експериментально встановлено, що оптимальним терміном хімічної гіпоксії (100 мкМ) для клітин лінії PC12 є 60 хвилин. За цей період pO2 знижувався до 15–20% від норми, що викликало помірні ознаки некрозу без деструкції нейронної сітки. Аналіз життєздатності показав, що індукція гіпоксії підвищує рівень апоптозу в обох типах культур, проте у диференційованих фактором росту нервів (NGF) клітинах цей показник був суттєво вищим (34,2%) порівняно з інтактними (21,3%). Це свідчить про вищу чутливість диференційованих клітин до кисневого голодування та ймовірну роль NGF як проапоптотичного сигналу в умовах стресу через активацію рецепторів p75.

Дослідження експресії мРНК калієвих каналів методом напівкількісної ПЛР виявило діаметрально протилежні реакції залежно від стану диференціювання. В інтактних клітинах гіпоксія спричиняла компенсаторне зростання експресії на 28%, що спрямовано на гіперполяризацію мембрани та зниження збудливості. Натомість у NGF-диференційованих клітинах спостерігалося пригнічення експресії на 33% відносно контролю. Таке зниження щільності каналів підвищує електричну збудливість та вразливість клітин до ексайтотоксичності, що корелює з високим рівнем їхньої загибелі.

Отримані дані вказують на те, що процес нейронального диференціювання докорінно змінює адаптаційну стратегію клітин. Якщо пухлинні (недиференційовані) клітини демонструють стійкість через активацію захисних генів, то клітини, наближені до зрілих нейронів, втрачають здатність до компенсації експресії , що робить їх критично залежними від кисневого режиму.

Висновки: ми порівняли експресію гена Kv1.2 в інтактних і диференційованих клітинах PC12 після їх інкубації з NGF за нормоксичних умов. У випадку диференціації експресія гена Kv1.2 була нижчою, а в гіпоксичному випадку вищою. Ми виявили, що в диференційованих клітинах PC12 + NGF у гіпоксичному випадку експресія гена Kv1.2 нижча, ніж у тих самих клітинах за нормальних умов. Якщо порівняти експресію Kv1.2 в недиференційованих клітинах з експресією в клітинах під NGF у гіпоксичному випадку, ми бачимо, що в гіпоксичному випадку експресія каналів Kv1.2 в диференційованих клітинах PC12 майже вдвічі менша, ніж у недиференційованих. Зміни активації, ймовірно, означають, що клітини, які були диференційовані фактором росту нервів NGF, майже ідеально наближені до нервових клітин і синтезують значно менше каналів, ніж пухлинні клітини.

Було показано, що недиференційовані клітини реагують на гіпоксію значно «спокійніше» і можуть витримувати її значно довше. З іншого боку, клітини, культивовані з NGF, показують незначні апоптотичні зміни вже через кілька годин. Ми очікували, що диференційовані клітини мають більш розвинені механізми для індукції загибелі клітин, оскільки апоптоз є відповіддю на гіпоксію, а не результатом неконтрольованого порушення вищої організації таких клітин. Нещодавно було показано, що гіпоксія впливає на ріст нейритів у клітинах PC12, але ми не вважаємо це пов'язаним з NGF. У наших експериментах в інтактних клітинах за гіпоксичних умов ріст експресії гена Kv1.2 був на 28% вищим, ніж в інтактних клітинах за нормоксичних умов. Це пояснюється тим, що в клітинах за стресових умов активуються компенсаторні механізми, оскільки збільшення експресії каналів Kv1.2 призводить до збільшення мембранної гіперполяризації і, відповідно, її збудливості. Коли клітини, диференційовані NGF, піддавалися гіпоксії, експресія Kv1.2 зменшувалася на 33%. Останнє свідчить про те, що збудливість клітин зросла і вони стали більш чутливими до факторів (іони кальцію, ексайтотоксичність), які викликають апоптоз і некроз.

РОЛЬ НЕЙРОМЕДІАТОРІВ ГАМК І ГЛУТАМАТУ В БІОХІМІЧНИХ ПРОЦЕСАХ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ. ПРОЯВИ ДИСБАЛАНСУ ПРИ ЕПІЛЕПСІЇ

Стомахіна О. О.

Науковий керівник: к.біол.н., старший викладач, Білявський С. М.
Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології
Завідувач кафедри: к.біол.н., доцентка, Яніцька Л. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: епілепсія – є одним з найпоширеніших захворювань ЦНС, що займає п`яте місце в світі за поширеністю серед захворювань нервової системи та значно впливає на якість життя пацієнта і його працездатність. В основі захворювання лежить порушення балансу між нейромедіаторами ГАМК

і глутаматом, не залежно від причини виникнення. Частота випадків на епілепсію в останні роки значно зростає.

Мета роботи: проаналізувати та визначити основні механізми патогенезу епілепсії, а саме дисбалансу між ГАМК і глутаматом, а також розглянути ефективність терапії препаратами ГАМК, як основного агента антигіпоксичного ефекту.

Матеріали та методи дослідження: пошук, аналіз та систематизація наукових публікацій з баз Google Scholar, PubMed та MDPI щодо механізмів патогенезу епілепсії, пов'язану з дисбалансом ГАМК та глутаматом.

Результати: ГАМК – є основним рушійним нейромедіатором в патогенезі неврологічних захворювань, особливо епілепсії (гіперсинхронності нейронів). ГАМК – є потенційною мішенню для лікування навіть надважких форм епілепсії. Саме посилення ГАМКергічної передачі сигналів шляхом фармакологічної модуляції – є основним механізмом, за допомогою якого препарати здійснюють свій терапевтичний ефект [1]. Це дає змогу стабілізувати нейронну систему і підготувати субстрат для подальшого лікування.

Антигіпоксичний ефект ГАМК може потенційно зменшити ризик судом при епілепсії в майбутньому. Також ГАМК, як препарат, застосовують у відновленні після інсульту [2]. Препаратом першої лінії для лікування епілепсії, зокрема парціальної, є – леветирацетам, який за механізмом дії опосередковано впливає на ГАМК [3], але остаточний механізм дії ще підлягає дослідженню. Існує гіпотеза, що через подібну структуру до ноотропу, він має антигіпоксичний, протисудомний ефекти, а також підвищує когнітивні функції у пацієнтів після інсульту, з хворобою Альцгеймера, гіпоксичними ураженнями мозку [4].

Висновки: епілепсія – є одним з найпоширеніших розладів ЦНС і кількість випадків з кожним роком зростає. Нові методи діагностики, обстеження дають змогу виявити хворобу на ранніх стадіях, виявити давно недіагностовану, неліковану епілепсію.

Розуміння балансу між гальмівними і збудливими нейромедіаторами необхідне для ефективного підбору методів лікування, а саме оптимального рівня ГАМК в ЦНС , який має основний ефект проти гіпоксії, не залежно від причини виникнення епілепсії. Це дає змогу лікувати надважкі форми епілепсії і значно підвищити якість життя пацієнтів, а в майбутньому вийти в довгострокову ремісію.

Ключові слова: ГАМК, епілепсія, гіпоксія, дисбаланс, антигіпоксичний ефект.

Література:

1. Akyuz E, Polat AK, Eroglu E, Kullu I, Angelopoulou E, Paudel YN, et al. Revisiting the role of neurotransmitters in epilepsy: An updated review. Life Sci. 2021;265:118826. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118826.
2. Rodríguez Lucci F, Alet M, Ameriso SF. Epilepsia asociada al accidente cerebrovascular. Medicina (B Aires). 2018;78(2):86-90.
3. Yao X, Yang W, Ren Z, Zhang H, Shi D, Li Y, et al. Neuroprotective and Angiogenesis Effects of Levetiracetam Following Ischemic Stroke in Rats. Front Pharmacol. 2021;12:638209. doi: 10.3389/fphar.2021.638209.
4. Ewens AN, Stanley A, Thayer S. Levetiracetam: An antiseizure drug with unique neuroprotective properties. ASPET Discov. 2025;1:1-6. doi: 10.1016/j.aspetd.2025.100006.

НЕЙРОМЕДІАТОРНІ ТА МОЛЕКУЛЯРНІ ОСНОВИ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ДЕПРЕСІЇ

Чернишук Н. Р.

Науковий керівник: старша викладачка закладу вищої освіти Михайлова А. Г.
Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології
Завідувач кафедри: к.біол.н., доцентка Яніцька Л. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: депресія є одним із найпоширеніших психічних розладів і провідною причиною втрати працездатності у світі. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, на депресивні розлади страждають близько 300 млн осіб [1]. Незважаючи на значний прогрес у психофармакології, патогенез депресії залишається багатофакторним. Традиційна моноамінова гіпотеза, що пояснює розвиток захворювання дефіцитом серотоніну, норадреналіну та дофаміну, не повністю відображає клінічну

гетерогенність захворювання і відтермінований терапевтичний ефект антидепресантів, що потребує аналізу нейромедіаторних і молекулярних механізмів їх дії.

Мета роботи: проаналізувати сучасні дані щодо нейромедіаторних і молекулярних механізмів дії антидепресантів та їх роль у відновленні нейропластичності.

Матеріали та методи дослідження: проведено системний аналіз наукових публікацій із молекулярної нейробіології, нейрофармакології та клінічної психіатрії щодо механізмів дії антидепресантів і ролі нейротрофічних факторів у депресії.

Результати: фармакотерапія депресії охоплює інгібітори моноамінооксидази (IMAO), трициклічні антидепресанти (ТЦА), селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС), інгібітори зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну (СІЗЗСН), норадренергічні, специфічні серотонінергічні антидепресанти (NaSSA) та атипові засоби (бупропіон, агомелатин, вортиоксетин тощо). Їх первинний механізм дії пов'язаний із підвищенням концентрації моноамінів у синаптичній щілині. Однак клінічний ефект антидепресантів розвивається 2-4 тижні, що свідчить про залучення вторинних молекулярних механізмів. Активація постсинаптичних рецепторів стимулює аденілатциклазу, підвищує рівень цАМФ, активує протеїнкіназу А та транскрипційний фактор CREB (cAMP response element-binding protein), що зумовлює експресію генів нейропластичності, зокрема BDNF [2].

BDNF забезпечує виживання нейронів, синаптогенез і регуляцію довготривалої потенціації в гіпокампі та префронтальній корі. Зниження його експресії асоціюється з атрофією нейрональних мереж і зменшенням об'єму гіпокампа при великому депресивному розладі.

Клінічні дослідження демонструють достовірне підвищення рівня BDNF після курсу терапії (розмір ефекту 0,62; 95% ДІ 0,36–0,88) та кореляцію між змінами BDNF і редукцією симптомів депресії ($p = 0,02$), що підтверджує роль нейротрофічних механізмів [3].

Сучасні дані також підкреслюють значення глутаматергічної системи, NMDA-рецепторів, запальних цитокінів і дисфункції гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової осі. Швидкодіючі антидепресанти (антагоністи NMDA-рецепторів) активують сигнальні шляхи mTOR і стимулюють синаптогенез, що підтверджує ключову роль нейропластичності у терапевтичній відповіді.

Висновки: терапевтична дія антидепресантів є багаторівневою та виходить за межі корекції моноамінового дисбалансу. Відновлення нейрональних мереж пов'язане з активацією каскаду cAMP–CREB і підвищенням експресії BDNF. Зв'язок між динамікою BDNF і клінічним покращенням підтверджує значущість нейротрофічних процесів у патогенезі та терапії депресії й відкриває перспективи для розробки нових таргетних стратегій.

Ключові слова: депресія, антидепресанти, моноамінова гіпотеза, нейропластичність, нейрогенез, BDNF, cAMP–CREB.

Література:

1. World Health Organization. World mental health report: transforming mental health for all [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2022 [cited 2026 Feb 18]. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/9789240049338
2. Rosas-Sánchez GU, Germán-Ponciano LJ, Guillen-Ruiz G, Cueto-Escobedo J, Limón-Vázquez AK, Rodríguez-Landa JF, et al. Neuroplasticity and Mechanisms of Action of Acute and Chronic Treatment with Antidepressants in Preclinical Studies. Biomedicines. 2024;12(12):2744. doi: 10.3390/biomedicines12122744.
3. Brunoni AR, Lopes M, Fregni F. A systematic review and meta-analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels: implications for the role of neuroplasticity in depression. Int J Neuropsychopharmacol. 2008;11(8):1169-1180. doi: 10.1017/S1461145708009309.

Molecular Oncopathology Section / Секція молекулярної онкопатології

ПОРУШЕННЯ АПОПТОЗУ В КАНЦЕРОГЕНЕЗІ: ЗНАЧЕННЯ ДЛЯ ПРЕЦИЗІЙНОЇ ТЕРАПІЇ

Акименко Н. В.

Науковий керівник: к.біол.н., старший викладач Білявський С. М.
Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології
Завідувач кафедри: доцентка, к.біол.н., Яніцька Л. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: злоякісні новоутворення залишаються однією з провідних причин смертності у світі, із понад 19 млн нових випадків і близько 10 млн смертей щороку, причому значна частка летальних наслідків пов'язана з терапевтичною резистентністю. У понад 50 % пухлин виявляються мутації гена TP53, що призводить до порушення апоптозу та неконтрольованої проліферації клітин. Дисрегуляція протеїнів родини Bcl-2, які контролюють мітохондріальний шлях апоптозу, асоціюється зі зниженням чутливості до хіміотерапії та підвищенням ризику рецидиву [1, 2]. Близько 15–20 % онкологічних захворювань розвиваються на тлі хронічного запалення, що часто пов'язане з некротичними процесами та вивільненням прозапальних медіаторів. Порушення балансу між апоптозом і некрозом є однією з ключових молекулярних ознак канцерогенезу. Сучасні підходи прецизійної терапії базуються на молекулярному профілюванні пухлин, що дозволяє індивідуалізувати лікування та підвищити його ефективність. [3]

Мета роботи: проаналізувати роль порушень процесів клітинної смерті – апоптозу – для прецизійної терапії онкологічних захворювання шляхом узагальнення сучасних вітчизняних та зарубіжних досліджень.

Матеріали та методи дослідження: використано аналітичний та порівняльний методи дослідження. Опрацьовано наукову літературу та публікації з баз PubMed, Google Scholar, що вміщує вітчизняний та зарубіжний досвід використання процесів клітинної смерті для персоналізованої онкотерапії.

Результати: прецизійна або "персоналізована" медицина – система заходів, спрямована на виборі медичних рішень на основі спрогнозованої реакції певного пацієнта та ризиків розвитку ускладнень. Сучасна прецизійна онкологія ґрунтується на молекулярному профілюванні пухлин з метою виявлення порушень у сигнальних шляхах клітинної смерті. [3]

Апоптоз – це програмована, енергозалежна форма клітинної загибелі. Відіграє ключову роль у підтриманні тканинного гомеостазу шляхом елімінації пошкоджених/потенційно небезпечних клітин. Центральними молекулами апоптичного каскаду є ініціаторні каспази (каспаза-8 і -9) та ефекторні каспази (каспаза-3, -6 і -7), а також протеїни родини Bcl-2, а саме антиапоптичні (Bcl-2, Bcl-xL) та проапоптичні (Bax, Bak) її представники [2,4]. Зовнішній шлях ініціюється зв'язуванням лігандів, таких як фактор некрозу пухлини (TNF), із рецепторами смерті (CD95/Fas, TNFR1), що призводить до формування комплексу DISC та активації каспази-8 [2, 4]. Внутрішній шлях активується у відповідь на клітинний стрес, пошкодження ДНК або гіпоксію, що спричиняє мітохондріальну зовнішню мембранну пермеабілізацію (MOMP) і вивільнення цитохрому c, AIF та Smac/DIABLO в цитозоль [1,2]. Цитохром c бере участь у формуванні апоптосоми та активації каспази-9, тоді як Smac/DIABLO нейтралізує інгібітори апоптозу (IAP), посилюючи каспазну активність.

Мутації або інактивація гена TP53, що кодує протеїн p53 – ключовий транскрипційний регулятор апоптозу у відповідь на пошкодження ДНК, є одними з найпоширеніших генетичних змін при онкогенезі [5]. Порушення функції p53 або гіперекспресія антиапоптичних протеїнів родини Bcl-2 призводять до уникнення апоптозу, що забезпечує виживання трансформованих клітин і формування терапевтичної резистентності. Саме ці молекулярні дефекти стали основою для розробки таргетних препаратів. Інгібітори Bcl-2, малі інтерферуючі РНК та мікроРНК, спрямовані проти антиапоптичних протеїнів, перебувають на різних етапах клінічних досліджень і демонструють перспективу створення більш селективних і менш токсичних протипухлинних засобів [2, 5].

Висновки: апоптоз є не лише фундаментальним механізмом підтримання гомеостазу, але й стратегічними мішенями сучасної прецизійної терапії. Їх біполярна природа – здатність як сприяти роз-

витку пухлини при дисрегуляції, так і слугувати інструментом для її елімінації при контрольованій активації – відкриває нові перспективи для створення інноваційних підходів в онкотерапії. Подальші дослідження міжсигнальних взаємодій, регуляції клітинного циклу та механізмів контрольованої проліферації є необхідними для розробки більш ефективних і безпечних терапевтичних стратегій.

Ключові слова: апоптоз, некроз, клітинна смерть, p53, прецизійна медицина, таргетна терапія.

Література:

1. Burz C, Berindan-Neagoe I, Balacescu O, Irimie A. Apoptosis in cancer: key molecular signaling pathways and therapy targets. Acta Oncol. 2009;48(6):811-821. doi: 10.1080/02841860902974175.
2. Karsch-Bluman A, Feiglin A, Arbib E, Stern T, Shoval H, Schwob O, et al. Tissue necrosis and its role in cancer progression. Oncogene. 2019;38(11):1920-1935. doi: 10.1038/s41388-018-0555-y.
3. Насадюк ХМ, Скляров ОЯ. Персоналізована медицина: реалії та перспективи. Клінічна онкологія. 2019;9(1):60-61. doi: 10.22494/cot.v7i1.96.
4. Срібна ВО. Клітинна загибель: сучасний погляд на апоптоз та аутофагію. Буков мед вісник. 2023;27(2):63-65. doi: 10.24061/1727-4338.XXII.2.84.2023.11.
5. Velykyi V, Voznesenska T. Types of cell death that occurred due to the influence of active forms of oxygen and damage to DNA. Fiziol Zh. 2023;69(4):115-125. doi: 10.15407/fz69.04.115.

МІКРОРНК У РОЗВИТКУ ОНКОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ: МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ ТА КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Арнаута С. Ю.

Науковий керівник: к.біол.н., асистентка Єжель І. М.
Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології
Завідувачка кафедри: к.біол.н., доцентка Яніцька Л. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: цукровий діабет (ЦД) і рак – глобальні медичні проблеми, пов'язані спільними патогенетичними механізмами: інсулінорезистентністю, системним запаленням та оксидативним стресом. У хворих на ЦД зростає ризик розвитку багатьох форм онкологічних захворювань. Особливу роль у цьому процесі відіграє мікроРНК – регулятори експресії генів. В умовах гіперінсулінемії дисрегуляція мікроРНК сприяє стимуляції клітинної проліферації та втраті протипухлинного контролю. Дослідження мікроРНК як потенційних біомаркерів є актуальним для розробки персоналізованих методів профілактики й ранньої діагностики онкологічних ускладнень при діабеті [1–5].

Мета роботи: на основі сучасних наукових даних проаналізувати вплив мікроРНК на розвиток онкологічних захворювань у пацієнтів із цукровим діабетом та обґрунтувати їхнє клінічне значення як біомаркерів для ранньої діагностики та персоналізованої терапії.

Матеріали та методи дослідження: дослідження виконано шляхом систематичного аналізу сучасних наукових публікацій із баз даних PubMed, Scopus та Web of Science щодо ролі мікроРНК.

Результати дослідження: мікроРНК (miRNA) – це короткі некодуючі молекули РНК (21–24 нуклеотиди), що здійснюють посттранскрипційну регуляцію експресії генів шляхом зв'язування з 3'-UTR (3'untranslated region – неперекладна ділянка матричної РНК) та інгібування трансляції або деградації мРНК. Вони контролюють клітинний цикл, апоптоз, проліферацію й ангіогенез. Порушення біогенезу miRNA – від утворення pri-miRNA (primary microRNA) до включення зрілої молекули в комплекс RISC (RNA-induced silencing complex) – змінює регуляцію генів, пов'язаних із канцерогенезом [2, 6, 7].

За умов цукрового діабету 2 типу (ЦД2) гіперглікемія та гіперінсулінемія спричиняють активацію сигнального шляху IRS/PI3K/AKT/mTOR (Insulin Receptor Substrate / Phosphoinositide 3-Kinase / Protein Kinase B / mechanistic target of rapamycin), що стимулює проліферацію та виживання клітин [8, 9]. Надлишкове утворення реактивних форм кисню (ROS – reactive oxygen species) активує транскрипційні фактори NF-κB (nuclear factor kappa B) і STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3), що індукують експресію онкогенних miRNA [10].

ОнкоміРНК (oncomiR) – пригнічують гени-супресори пухлин. Зокрема, miR-21 інгібує PTEN (phosphatase and tensin homolog), що призводить до постійної активації PI3K/AKT та зниження апоптозу [11]. miR-34a пригнічує SIRT1 (sirtuin 1), послаблюючи антиоксидантний захист через FOXO3a (forkhead box O3) і посилюючи оксидативний стрес [12]. miR-155 інгібує SHIP1 (Src homology 2 domain-containing inositol phosphatase 1), підтримуючи активацію AKT та NF-κB і формуючи хронічне запалення [13].

У печінці при ЦД2 підвищення miR-122 асоційоване з надлишковою продукцією IL-6 (interleukin 6) і TNF-α (tumor necrosis factor alpha), що стимулює проліферацію гепатоцитів і сприяє розвитку гепатоцелюлярної карциноми [14]. Крім того, дисрегуляція miRNA може пригнічувати E-cadherin (епітеліальний білок адгезії), і запускати епітеліально-мезенхімальний перехід, підвищуючи інвазивність пухлинних клітин.

Таким чином, різні miRNA можуть регулювати метаболічні процеси при діабеті та онкогенні процеси, що підкреслює їх роль як молекулярних мішеней для ранньої діагностики та терапії пацієнтів із ЦД2, які мають підвищений ризик розвитку раку.

Висновки: проаналізовані сучасні дані свідчать, що цукровий діабет та онкологічні захворювання мають спільні молекулярні та клітинні механізми розвитку, які тісно пов'язані з мікроРНК. Порушення окремих етапів біогенезу впливають на рівень і функціональну активність міРНК, що призводить до регуляції експресії генів, залучених у метаболічні та онкологічні процеси.

Дисрегуляція miRNA при цукровому діабеті, зумовлена гіперглікемією, інсулінорезистентністю, гіперінсулінемією та хронічним запаленням, спричиняє порушення внутрішньоклітинних сигнальних шляхів, відповідальних за контроль клітинного циклу, апоптозу, проліферації та ангіогенезу. Це створює передумови для злоякісної трансформації клітин, зокрема через активацію онкогенів та пригнічення генів-супресорів пухлин. Таким чином, мікроРНК виступають ключовими молекулярними ланками, що поєднують метаболічні порушення при діабеті з процесами пухлинного росту.

Ключові слова: мікроРНК (miRNA), ОнкоміРНК, біогенез miRNA, інсулінорезистентність, гіперінсулінемія, гіперглікемія, цукровий діабет 2 типу, онкогенез, експресія генів, епігенетична регуляція, сигнальні шляхи PI3K/AKT, mTOR, хронічне системне запалення, оксидативний стрес, апоптоз, проліферація клітин.

Література:

1. Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, Pandini G, Vigneri R. Diabetes and cancer. Endocr Relat Cancer. 2009;16(4):1103-1123. doi: 10.1677/ERC-09-0087.
2. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergenstal RM, Gapstur SM, Habel LA, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. Diabetes Care. 2010;33(7):1674-1685. doi: 10.2337/dc10-0666.
3. Orgel E, Mittelman SD. The links between insulin resistance, diabetes, and cancer. Curr Diab Rep. 2013;13(2):213-222. doi: 10.1007/s11892-012-0356-6.
4. Tottman AC, Alsweiler JM, Bloomfield FH, Gamble G, Jiang Y, Leung M, et al. Long-Term Outcomes of Hyperglycemic Preterm Infants Randomized to Tight Glycemic Control. J Pediatr. 2018;193:68-75. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.09.081.
5. Winther AM, Liu H, Sonntag Y, Olesen C, le Maire M, Soehoel H, et al. Critical roles of hydrophobicity and orientation of side chains for inactivation of sarcoplasmic reticulum Ca2+-ATPase with thapsigargin and thapsigargin analogs. J Biol Chem. 2010;285(37):28883-28892. doi: 10.1074/jbc.M110.136242.
6. Джус МБ. МікроРНК та їхня роль при деяких автоімунних захворюваннях. Здоров'я України [Internet]. 2017. Available from: https://health-ua.com/article/25107-mkrornk-ta-hnya-rol-pri-deyakih-automunnih-zahvoryuvannyah
7. Karkhane M, Lashgarian HE, Hormozi M, Fallahi S, Cheraghipour K, Marzban A. Oncogenesis and Tumor Inhibition by MicroRNAs and its Potential Therapeutic Applications: A Systematic Review. Microrna. 2020;9(3):198-215. doi: 10.2174/2211536608666191104103834.
8. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. Diabetes. 2005;54(6):1615-1625. doi: 10.2337/diabetes.54.6.1615.
9. Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. Circ Res. 2010;107(9):1058-1070. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.223545.
10. O'Connell RM, Zhao JL, Rao DS. MicroRNA function in myeloid biology. Blood. 2011;118(11):2960-2969. doi: 10.1182/blood-2011-03-291971.
11. Selcuklu SD, Donoghue MT, Spillane C. miR-21 as a key regulator of oncogenic processes. Biochem Soc Trans. 2009;37(Pt 4):918-925. doi: 10.1042/BST0370918.
12. Yamakuchi M. MicroRNA Regulation of SIRT1. Front Physiol. 2012;3:68. doi: 10.3389/fphys.2012.00068.

13. Tili E, Michaille JJ, Croce CM. MicroRNAs play a central role in molecular dysfunctions linking inflammation with cancer. Immunol Rev. 2013;253(1):167-184. doi: 10.1111/imr.12050.
14. Cheung O, Puri P, Eicken C, Contos MJ, Mirshahi F, Maher JW, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is associated with altered hepatic MicroRNA expression. Hepatology. 2008;48(6):1810-1820. doi: 10.1002/hep.22569.

СИСТЕМА CRISPR/Cas9 ЯК ІНСТРУМЕНТ ПРЕЦИЗІЙНОГО РЕДАГУВАННЯ ГЕНОМУ ПРИ СПАДКОВИХ ПАТОЛОГІЯХ ТА В ТЕРАПІЇ ОНКОЗАХВОРЮВАНЬ

Бубнов В. О.

Науковий керівник: к.біол.н., старший викладач Білявський С. М.
Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології
Завідувач кафедри: к.біол.н., доцент Яніцька Л. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: система CRISPR/Cas9 давно перестала бути лабораторним засобом редагування геному людини та має величезні можливості у контексті індивідуальної онкотерапії. Попри перші успішні застосування ex vivo в контексті терапії спадкових захворювань, залишається високий ризик нецільових ефектів, що критично важливо для прецизійної терапії. Розробка стратегії прецизійної терапії заснована на потребі лікування генних хвороб, що включатиме терапію резистентних форм раку, де інші методи не ефективні.

Мета роботи: проаналізувати опубліковані дослідження останніх років, що стосуються можливостей застосування CRISPR/Cas9, як інструменту прецизійного редагування геному при спадкових патологіях та в терапії онкозахворювань, а також сформувати узагальнюючий висновок стосовно можливостей застосування цієї системи в цьому напрямку.

Матеріали та методи дослідження: використано бібліосемантичний та аналітичний методи, що полягають в проведенні пошуку, аналізу та узагальненню результатів наукових публікацій з баз даних PubMed, Google Scholar, Scopus за останні 10 років.

Результати: завдяки дослідженням останніх років було знайдено шлях лікування трансфузійно-залежної β-таласемії (ТДТ) та серповидноклітинної анемії (СКА). Стратегія була спрямована на інактивацію еритроїд-специфічного енхансера гена BCL11A, ключового транскрипційного репресора фетального гемоглобіну (HbF). Близько 80% алелів даного локуса були відредаговані коректно, без ознак нецільових ефектів.[1]. В онкологічній сфері застосування методу CRISPR/Cas9 набагато важче, що зумовлено накопиченням множинних мутацій. Одним із найперспективніших напрямків є інженерія Т-клітин для імунотерапії. Вперше в клінічному дослідженні I фази, що провели на пацієнтах із рефрактерним немілкоклітинним раком легенів, продемонструвало безпеку та технічну можливість редагування Т-клітину ex vivo за допомогою CRISPR/Cas9 для інактивації гена PD-1, який є блокатором імунних контрольних точок [2]. Крім того, вона застосовується і для прямої інактивації онкогенів, в майбутньому, буде спрямована на TP53 як найбільш мутований ген у будь-якому типі раку, хоч зараз залишається поки що на рівні розробки.[4] На даний час найбільш серйозною проблемою є непередбачуване редагування нецільових ділянок геному, що може призвести до погіршення стану хворого, до виникнення нових патологій.[5] Іншим фундаментальним обмеженням є питання, що полягає в тому, як безпечно та ефективно доставити її до цільової ділянки пухлини. Стратегії з цього питання лише в розробці, але є думки про перспективність невірусних систем доставки.[5]

Висновки: технологія CRISPR/Cas9 успішно подолала шлях від експериментального методу до реальної клінічної практики, демонструє величезний потенціал як в подоланні спадкових патологій, так і у персоналізованій онкотерапії. Її подальший розвиток буде залежати від успішного подолання викликів, пов'язаних з точністю, доставкою та імунною сумісністю.

Ключові слова: CRISPR/Cas9, генетична інженерія, прецизійна терапія.

Література:

1. Frangoul H, Altshuler D, Cappellini MD, Chen YS, Domm J, Eustace BK, et al. CRISPR-Cas9 Gene Editing for Sickle Cell Disease and beta-Thalassemia. N Engl J Med. 2021;384(3):252-260. doi: 10.1056/NEJMoa2031054.
2. Lu Y, Xue J, Deng T, Zhou X, Yu K, Deng L, et al. Safety and feasibility of CRISPR-edited T cells in patients with refractory non-small-cell lung cancer. Nat Med. 2020;26(5):732-740. doi: 10.1038/s41591-020-0840-5.
3. Guo C, Ma X, Gao F, Guo Y. Off-target effects in CRISPR/Cas9 gene editing. Front Bioeng Biotechnol. 2023;11:1143157. doi: 10.3389/fbioe.2023.1143157.
4. Lin YQ, Feng KK, Lu JY, Le JQ, Li WL, Zhang BC, et al. CRISPR/Cas9-based application for cancer therapy: Challenges and solutions for non-viral delivery. J Control Release. 2023;361:727-749. doi: 10.1016/j.jconrel.2023.08.028.
5. Li T, Yang Y, Qi H, Cui W, Zhang L, Fu X, et al. CRISPR/Cas9 therapeutics: progress and prospects. Signal Transduct Target Ther. 2023;8(1):36. doi: 10.1038/s41392-023-01309-7.

РЕПЛІКАЦІЙНИЙ СТРЕС І ДЕФЕКТИ РЕПАРАЦІЇ ДНК У ФОРМУВАННІ СПАДКОВОЇ ПАТОЛОГІЇ ТА КАНЦЕРОГЕНЕЗУ

Гаврилів С. О.

Науковий керівник: к.пед.н, доцентка Постернак Н. О.
Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології
Завідувач кафедри: к.біол.н, доцентка Яніцька Л. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: спадкові пухлинні синдроми зумовлені дефектами репарації ДНК. Аналіз порушень відповіді на реплікаційний стрес (РС) дає змогу виявити вразливі місця пухлинних клітин і обґрунтувати таргетне лікування. На цьому й базується концепція синтетичної летальності.

Мета роботи: систематизувати сучасні дані щодо РС та дефектів репарації ДНК у патогенезі спадкових пухлинних синдромів для визначення мішеней та стратегій таргетної терапії.

Матеріали та методи дослідження: аналітичний огляд, порівняльний аналіз і узагальнення даних.

Результати: РС є центральним механізмом геномної нестабільності. Незалежно від типу генотоксичного або онкогенного фактору, він уповільнює або зупиняє просування реплікаційної вилки, порушує синтез ДНК та спричиняє атипові реплікаційні структури [1]. Отже, РС доцільно розглядати як спільну патогенетичну платформу, що об'єднує молекулярні дефекти та веде до геномної нестабільності й злоякісної клітинної трансформації.

Накопичення однониткової ДНК і зв'язування її з реплікаційним білком А активує вісь ATR-CHK1, яка стабілізує реплікативну вилку та гальмує клітинний цикл [1; 2]. Реверсія вилки є адаптивною за умови суворого контролю, оскільки її дерегуляція стає джерелом геномної нестабільності [1; 3]. Таким чином, цілісність геному визначається балансом між ефективною стабілізацією реплікативної вилки та контрольованим ремоделюванням.

Тривалий реплікаційний стрес викликає колапс вилок та дволанцюгові розриви ДНК, спричиняючи хромосомну нестабільність (CIN), що призводить до клональної еволюції пухлин та розвитку терапевтичної резистентності, а масивні ушкодження індукують апоптоз [4;5]. Це свідчить про дуальну функціональну роль РС: з одного боку, він – джерело геномної нестабільності, а з іншого – визначає напрями клональної еволюції пухлини та модулює чутливість до протипухлинної терапії.

Гермінальні мутації генів репарації ДНК знижують здатність клітин підтримувати цілісність геному, тому навіть фізіологічне реплікативне навантаження може спричиняти колапс вилок і прогресуючу CIN [6; 7]. До таких станів належать анемія Фанконі (дефект репарації міжниткових зшивок), BRCA-асоційовані синдроми (дефіцит гомологічної рекомбінації (HR)) та синдром Лінча (порушення системи виправлення неспарених основ), що зумовлюють високий ризик відповідних злоякісних новоутворень [7-9].

Порівняльний аналіз зазначених нозологій показав, що, незважаючи на різні первинні дефекти систем репарації ДНК, вони конвергують у спільний фенотип – геномну нестабільність, тоді як специфіка порушеного шляху репарації визначає спектр компенсаторних механізмів і профіль терапевтичної вразливості пухлин. Це є молекулярним підґрунтям синтетичної летальності, реалізованої клінічно

через застосування PARP-інгібіторів при дефіциті HR, а також обґрунтовує дослідження інгібіторів ATR, CHK1 і WEE1 як перспективних засобів таргетної терапії [10; 11].

Висновки: незалежно від первинного дефекту репарації ДНК ключовим механізмом пухлинної трансформації є хронічний реплікаційний стрес, який формує залежність пухлинних клітин від альтернативних шляхів підтримання геномної стабільності. Втрата основних механізмів репарації зумовлює активацію компенсаторних каскадів, що визначає їх як перспективні терапевтичні мішені. Найбільш обґрунтованим підходом є таргетне блокування (PARP, ATR, CHK1, WEE1) за принципом синтетичної летальності.

Ключові слова: реплікаційний стрес, репарація ДНК, геномна нестабільність.

Література:

1. Saxena S, Zou L. Hallmarks of DNA replication stress. Mol Cell. 2022;82(12):2298-2314. doi: 10.1016/j.molcel.2022.05.004.
2. Yates LA, Zhang X, Burgers PM. DNA Damage and Replication Stress Checkpoints. Annu Rev Biochem. 2025;94(1):195-221. doi: 10.1146/annurev-biochem-072324-031915.
3. Adolph MB, Cortez D. Mechanisms and regulation of replication fork reversal. DNA Repair (Amst). 2024;141:103731. doi: 10.1016/j.dnarep.2024.103731.
4. Wilhelm T, Said M, Naim V. DNA Replication Stress and Chromosomal Instability: Dangerous Liaisons. Genes (Basel). 2020;11(6):642. doi: 10.3390/genes11060642.
5. Nickoloff JA, Jaiswal AS, Sharma N, Williamson EA, Tran MT, Arris D, et al. Cellular Responses to Widespread DNA Replication Stress. Int J Mol Sci. 2023;24(23):16903. doi: 10.3390/ijms242316903.
6. Fang C, Zhu Z, Cao J, Huang J, Xu Y. Comprehensive review on Fanconi anemia: insights into DNA interstrand cross-links, repair pathways, and associated tumors. Orphanet J Rare Dis. 2025;20(1):389. doi: 10.1186/s13023-025-03896-w.
7. Khalizieva A, Moser SC, Bouwman P, Jonkers J. BRCA1 and BRCA2: from cancer susceptibility to synthetic lethality. Genes Dev. 2025;39(1-2):86-108. doi: 10.1101/gad.352083.124.
8. Curtius K, Gupta S, Boland CR. Lynch Syndrome-a mechanistic and clinical management update. Aliment Pharmacol Ther. 2022;55(8):960-977. doi: 10.1111/apt.16826.
9. Yamamoto H, Watanabe Y, Arai H, Umemoto K, Tateishi K, Sunakawa Y, et al. Microsatellite instability: A 2024 update. Cancer Sci. 2024;115(6):1738-1748. doi: 10.1111/cas.16160.
10. Gong X, Liu C, Tang H, Wu S, Yang Q. Application and research progress of synthetic lethality in the development of anticancer therapeutic drugs. Front Oncol. 2024;14:1460412. doi: 10.3389/fonc.2024.1460412.
11. Kumar NA, Manasa P, Chandrasekaran J. Revisiting CHK1 and WEE1 kinases as therapeutic targets in cancer. Biochim Biophys Acta Rev Cancer. 2025;1880(6):189482. doi: 10.1016/j.bbcan.2025.189482.

ЕПІГЕНЕТИКА: МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ РЕГУЛЯЦІЇ ЕКСПРЕСІЇ ГЕНІВ БЕЗ ЗМІНИ ПОСЛІДОВНОСТІ ДНК

Герасименко К. О.

Науковий керівник: старша викладачка закладу вищої освіти Михайлова А. Г.
Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології
Завідувачка кафедри: к.біол.н., доцентка Яніцька Л. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: епігенетика вивчає спадкові зміни активності генів, що не супроводжуються зміною нуклеотидної послідовності ДНК. Епігенетичні механізми є молекулярною основою клітинної диференціації та тканинної специфічності експресії генів. Незважаючи на ідентичність геному в усіх соматичних клітинах організму, вони формують різні транскриптомні профілі, що зумовлює їхню морфологічну, метаболічну та функціональну спеціалізацію [1]. Порушення епігенетичного контролю асоціюються з канцерогенезом, нейродегенеративними та метаболічними захворюваннями, що підкреслює їхню клінічну значущість [2].

Мета роботи: проаналізувати основні молекулярні механізми епігенетичної регуляції експресії генів (метилювання ДНК, модифікації гістонів), та їхню роль в структурній організації хроматину й канцерогенезі.

Матеріали та методи дослідження: проведено аналіз сучасних наукових публікацій із використанням описового та порівняльного методів узагальнення даних [1-4].

Результати: ключовим механізмом епігенетичної регуляції є метилювання ДНК – приєднання метильної групи до 5-положення цитозину в CpG-динуклеотидах за участю ДНК-метилтрансфераз (DNMT1, DNMT3A, DNMT3B). Метилювання промоторних CpG-острівців перешкоджає зв'язуванню транскрипційних факторів і рекрутує білки з метил-CpG-зв'язувальними доменами (MeCP2), що формують репресивні хроматинові комплекси та інгібують транскрипцію [2].

Важливу роль відіграють посттрансляційні модифікації гістонів. Ацетилювання лізинових залишків гістонів H3 і H4 за участю гістонових ацетилтрансфераз (HAT) нейтралізує позитивний заряд гістонів, послаблює їхню взаємодію з ДНК і сприяє формуванню еухроматину – транскрипційно активної форми хроматину. Натомість деацетилювання гістонів (HDAC) та метилювання окремих залишків (наприклад, H3K9me3) асоціюються з утворенням гетерохроматину та пригніченням експресії генів [3]. Сукупність цих модифікацій формує так званий «гістоновий код», який визначає доступність генетичної інформації.

В онкології типовими є глобальна гіпометиляція геному, що призводить до геномної нестабільності, та локальна гіперметиляція промоторів генів-супресорів пухлин (наприклад, p16, BRCA1), що спричиняє їхню транскрипційну інактивацію [4].

Таким чином, епігенетичні порушення є не лише маркерами, а й рушійними чинниками пухлинної трансформації.

Висновки: епігенетичні механізми забезпечують динамічну та зворотну регуляцію експресії генів без зміни структури ДНК. Їхній дисбаланс відіграє ключову роль у патогенезі онкологічних захворювань. Перспективними напрямами є розробка епігенетичних біомаркерів ранньої діагностики та таргетна терапія із застосуванням інгібіторів DNMT і HDAC, що відкриває нові можливості персоналізованої медицини.

Ключові слова: епігенетика, метилювання ДНК, модифікація гістонів, хроматин, канцерогенез.

Література:

1. Allis CD, Jenuwein T. The molecular hallmarks of epigenetic control. Nat Rev Genet. 2016;17(8):487-500. doi: 10.1038/nrg.2016.59.
2. Moore LD, Le T, Fan G. DNA methylation and its basic function. Neuropsychopharmacology. 2013;38(1):23-38. doi: 10.1038/npp.2012.112.
3. Hogg SJ, Beavis PA, Dawson MA, Johnstone RW. Targeting the epigenetic regulation of antitumor immunity. Nat Rev Drug Discov. 2020;19(11):776-800. doi: 10.1038/s41573-020-0077-5.
4. Greenberg MVC, Bourc'his D. The diverse roles of DNA methylation in mammalian development and disease. Nat Rev Mol Cell Biol. 2019;20(10):590-607. doi: 10.1038/s41580-019-0159-6.

ПЕРСПЕКТИВИ ДОСЛІДЖЕННЯ ПОРУШЕНЬ АПОПТОТИЧНИХ СИГНАЛЬНИХ СИСТЕМ НА ШЛЯХУ ВДОСКОНАЛЕННЯ ХІМІОТЕРАПІЇ

Городецька А. Ю.

Науковий керівник: к.біол.н., доцент Костильов О. В.
Кафедра біології
Завідувач кафедри: академік НАН України, д.мед.н., професор Романенко О. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: проблема резистентності пухлин до хіміотерапії залишається однією з ключових у сучасній онкології. Незважаючи на розвиток протипухлинних препаратів, ефективність лікування значною мірою обмежується порушеннями апоптотичних сигнальних шляхів, що дозволяє пухлинним клітинам уникати програмованої смерті. Враховуючи центральну роль внутрішнього (мітохондріального) шляху апоптозу у відповіді на хіміотерапію, дослідження механізмів його регуляції є перспективним напрямком для підвищення чутливості пухлин до лікування та розробки нових терапевтичних стратегій.

Мета роботи: створення прогнозу розвитку та впровадження регуляторів внутрішнього апоптозу у практичну хіміотерапію для підвищення її успішності.

Матеріали та методи дослідження: використано теоретичні методи дослідження, зокрема аналіз, синтез та узагальнення сучасних наукових літературних джерел щодо молекулярних механізмів апоптозу, ролі білка p53, білків родини Bcl та каспаз у розвитку пухлинної резистентності, а також перспектив їх таргетного впливу в онкології.

Результати: встановлено, що ключовими напрямками підвищення ефективності хіміотерапії є таргетний вплив на p53, білки родини Bcl (зокрема Bcl-3) та каспази. Перспективними є підходи до відновлення функції p53 шляхом інгібування MDM2, що сприяє накопиченню активного білка і запуску апоптозу без застосування високих доз цитостатиків, а також відновлення конформації мутованого p53. Важливе значення має впровадження рідкої біопсії для визначення статусу p53 і персоналізації лікування. Білки родини Bcl, зокрема Bcl-3, розглядаються як важливі маркери та мішені терапії: визначення їх експресії дозволяє оцінити здатність пухлини блокувати апоптоз, а застосування технології PROTAC та інгібіторів Bcl-3 може підвищити чутливість клітин до хіміотерапії. Водночас пряма активація каспаз розглядається як ефективний підхід до індукції апоптозу навіть за умов блокування попередніх ланок; зокрема, Smac-міметики здатні нейтралізувати інгібітори апоптозу (IAP), відновлюючи активність каспаз-3 і -9 та відкриваючи перспективи лікування резистентних пухлин.

Висновки: успіх розвитку хіміотерапії в найближче десятиліття залежатиме від здатності впливати одночасно чи окремо на різні рівні внутрішнього апоптозу. Прогнозована модель терапії базується на взаємодії трьох ключових елементів: p53, білків родини Bcl (зокрема Bcl-3) та каспаз.

Ключові слова: онкопатологія, онкологія, каспази, Bcl, p53, TP53.

ОСОБЛИВОСТІ МЕТАБОЛІЗМУ ВУГЛЕВОДІВ У КЛІТИНАХ ПУХЛИН

Груба А. В.

Науковий керівник: к.хім.н., доцентка Оберніхіна Н. В.
Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології
Завідувач кафедри: к.біол.н., доцентка Яніцька Л. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: однією з фундаментальних ознак малігнізації є здатність ракових клітин до метаболічного перепрограмування. Вивчення змін вуглеводного обміну є ключовим для розуміння механізмів виживання пухлини в умовах гіпоксії та дефіциту поживних речовин, та для розробки стратегій подальшого лікування.

Мета роботи: проаналізувати сучасні біохімічні дані про особливості метаболізму вуглеводів у клітинах пухлин, оцінити роль альтернативних метаболічних шляхів та визначити перспективні мішені для таргетної терапії.

Матеріали та методи дослідження: аналіз та узагальнення наукових даних сучасної літератури.

Результати: сучасна онкобіохімія розглядає онкогенну трансформацію не лише як генетичну патологію, а як активне метаболічне перепрограмування. Класичний ефект Варбурга (посилення анаеробного гліколізу за наявності доступу до кисню) наразі трактується не як дефект мітохондрій, а як активний процес, керований онкогенами [1]. Незважаючи на низьку енергоефективність, висока швидкість гліколітичного потоку забезпечує пухлину достатньою кількістю АТФ та проміжними метаболітами для анаболізму [1]. Утворення лактату призводить до закислення мікрооточення, що пригнічує активність імунних клітин, стимулює ангіогенез та полегшує інвазію [2]. Окрім цього, в об'ємних пухлинних утвореннях спостерігається метаболічна взаємодія між стромою та пухлиною, відома як зворотний ефект Варбурга [3].

Гіперактивація пентозо-фосфатного шляху (до 30-60% від загального потоку глюкози) є ключовою для генерації рибозо-5-фосфату (синтез нуклеотидів) та НАДФН. Останній забезпечує антиоксидантний захист через відновлення глутатіону та підтримує de novo синтез ліпідів для побудови мембран [4].

Парадоксальне накопичення глікогену в щільних пухлинних масах виконує роль динамічного буфера, який підтримує життєздатність клітин під час циклічної гіпоксії та дефіциту поживних речовин. Синтез цього полісахариду полегшується через надмірну експресію білкового праймера глікогеніну та глікогенрозгалужуючого ензиму [5].

Використання фруктози через транспортер GLUT5 дозволяє пухлинам оминати ключові регуляторні етапи гліколізу, що прискорює ріст та інвазію. Дисахарид трегалоза виконує роль хімічного шаперона, стабілізуючи мембрани та протеїни під час стресу, а також виступає регулятором аутофагії.

Важливим вузлом інтеграції метаболізму та сигналізації є гексозаміновий шлях. Кінцевий продукт – УДФ-N-ацетилглюкозамін забезпечує аберрантне глікозилювання онкопротеїнів, що змінює їх стабільність та активність, підсилюючи проліферативні сигнали .

Висновки: вуглеводневе перепрограмування клітин пухлини характеризується переважанням аеробного гліколізу, гіперактивацією пентозофосфатного шляху, використання альтернативних субстратів(фруктози) та інтеграція гексозамінового шляху, що забезпечує інвазивність та проліферативну активність пухлини. Розуміння цих молекулярних механізмів відкриває шлях до створення персоналізованих стратегій лікування через інгібування специфічних ферментів і транспортерів.

Ключові слова: клітини пухлин, метаболізм вуглеводів, аеробний гліколіз, пентозофосфатний шлях.

Література:

1. Del Dotto V, Grillini S, Righetti R, Grandi M, Giorgio V, Solaini G, et al. Bioenergetics of cancer cells: insights into the Warburg effect and regulation of ATP synthase. Mol Med. 2025;31(1):311. doi: 10.1186/s10020-025-01378-0.
2. Zhang W, Xia M, Li J, Liu G, Sun Y, Chen X, et al. Warburg effect and lactylation in cancer: mechanisms for chemoresistance. Mol Med. 2025;31(1):146. doi: 10.1186/s10020-025-01205-6.
3. Papaneophytou C. The Warburg Effect: Is it Always an Enemy? Front Biosci (Landmark Ed). 2024;29(12):402. doi: 10.33083/j.fbl2912402.
4. Zhou R, Wang F, Wen J, Zhou X, Wen Y, et al. Glucose Metabolic Reprogramming in Colorectal Cancer: From Mechanisms to Targeted Therapy Approaches. Cancer Med. 2025;14(17):71185. doi: 10.1002/cam4.71185.
5. Ni F, Tan X, Zhang J, Guo T, Yuan Z, Wang X, et al. Glycogen metabolism genes as a molecular signature for subtyping, prognostic prediction, and immunotherapy selection in clear cell renal cell carcinoma. Clin Exp Med. 2025;25(1):61. doi: 10.1007/s10238-025-01592-4.

СИНТЕЗ ЖИРНИХ КИСЛОТ У ПУХЛИННИХ КЛІТИНАХ: МЕХАНІЗМИ ТА ЗНАЧЕННЯ ДЛЯ ПРОГРЕСУВАННЯ РАКУ

Керімова Т. Р.

Науковий керівник: старша викладачка Михайлова А. Г.
Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології
Завідувачка кафедри: к.біол.н., доцентка Яніцька Л. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: метаболічне перепрограмування є однією з фундаментальних ознак онкогенезу. Поряд із посиленим гліколізом, характерним для ефекту Варбурга, пухлинні клітини активно перебудовують ліпідний обмін. На відміну від більшості нормальних тканин, які переважно використовують екзогенні (дієтичні) жирні кислоти, злоякісні клітини демонструють підвищений синтез жирних кислот de novo. Активація ліпогенезу забезпечує не лише структурні потреби (синтез мембран), а й сигнальні та енергетичні функції, сприяючи проліферації, інвазії та виживанню. Водночас роль ліпогенезу у формуванні стійкості пухлин до фероптозу, залізозалежної форми програмованої клітинної смерті, залишається недостатньо з'ясованою.

Мета дослідження: систематизувати сучасні дані щодо регуляції ліпогенезу через вісь PI3K/Akt/mTOR-фактор SREBP-1; визначити внесок екзогенного поглинання жирних кислот у механізм інтенсифікації ліпідного обміну; оцінити значення ліпогенезу та регуляції через SREBP-1 у формуванні резистентності до фероптозу та обґрунтувати перспективність компонентів цього шляху як терапевтичних мішеней.

Матеріали та методи дослідження: проведено систематичний аналіз наукових публікацій за останні 5 років у міжнародних наукометричних базах (PubMed, ScienceDirect, ResearchGate та Google Scholar).

Результати: сучасні дослідження свідчать, що ліпідний метаболізм є ключовим компонентом метаболічної адаптації пухлин [1].

Центральним регулятором ліпогенезу виступає сигнальна вісь PI3K/Akt/mTOR, яка активується у відповідь на фактори росту. PI3K класу 1 є гетеродимером, що складається з регуляторної p85 та ката-

літичної p110 субодиниць ініціює каскад фосфорилювань, що зрештою призводить до активації ключового транскрипційного фактора SREBP-1 [2, 3].

SREBP-1 стимулює експресію ключових ензимів ліпогенезу – АТФ-цитратліази (ACLY), ацетил-КоА-карбоксилази (ACC), синтази жирних кислот (FASN), стеароїл-КоА-9-десатурази. (SCD1), а також рецептора ліпопротеїнів низької щільності (LDLR), посилюючи як синтез, так і захоплення ліпідів.

Особливу роль відіграє SCD1, який каталізує утворення мононенасичених жирних кислот (MUFAs). MUFAs знижують рівень пероксидного ушкодження мембранних ліпідів і тим самим підвищують стійкість клітин до фероптозу. Надекспресія цих генів характерна для багатьох типів раку та корелює з агресивністю і метастатичним потенціалом пухлин. Тому SREBP-1 та його мішені – перспективні об'єкти фармакотерапії [4, 5].

Підвищення ліпогенного потоку частково пов'язане з ефектом Варбурга та надекспресією кількох ензимів, включаючи FASN. Попри активацію FASN, ракові клітини продовжують використовувати циркулюючі ліпіди для метаболічної гнучкості. Фармакологічне інгібування ACC або FASN розглядається як перспективний підхід до блокування ліпогенезу та обмеження пухлинного росту [6].

Висновки: метаболічна адаптація пухлинних клітин базується на синергії підвищеного ліпогенезу de novo та екзогенного надходження жирних кислот, що забезпечує ріст і захист від фероптозу. Ключову регуляторну роль відіграє вісь PI3K/Akt/mTOR – SREBP-1, яка через активацію SCD1 та синтез MUFAs формує стійкість клітин до фероптозу. Ферменти ACLY, ACC, FASN, SCD1 і рецептор LDLR є перспективними мішенями для таргетної протипухлинної терапії, спрямованої на подолання метаболічної резистентності.

Ключові слова: ліпогенез de novo, фероптоз, метаболічне перепрограмування, вісь PI3K/Akt/mTOR, SREBP-1.

Література:

1. Su WY, Tian LY, Guo LP, Huang LQ, Gao WY. PI3K signaling-regulated metabolic reprogramming: From mechanism to application. Biochim Biophys Acta Rev Cancer. 2023;1878(5):188952. doi: 10.1016/j.bbcan.2023.188952.
2. Zheng YN, Lou SY, Lu J, Zheng FL, Tang YM, Zhang EJ, et al. Selective PI3Kδ inhibitor TYM-3-98 suppresses AKT/mTOR/SREBP1-mediated lipogenesis and promotes ferroptosis in KRAS-mutant colorectal cancer. Cell Death Dis. 2024;15(7):474. doi: 10.1038/s41419-024-06848-7.
3. Glaviano A, Foo ASC, Lam HY, Yap KCH, Jacot W, Jones RH, et al. PI3K/AKT/mTOR signaling transduction pathway and targeted therapies in cancer. Mol Cancer. 2023;22(1):138. doi: 10.1186/s12943-023-01827-6.
4. Zhang Y, Yang Z, Liu Y, Pei J, Li R, Yang Y, et al. Targeting lipid metabolism: novel insights and therapeutic advances in pancreatic cancer treatment. Lipids Health Dis. 2025;24(1):12. doi: 10.1186/s12944-024-02426-0.
5. Terry AR, Hay N. Emerging targets in lipid metabolism for cancer therapy. Trends Pharmacol Sci. 2024;45(6):537-551. doi: 10.1016/j.tips.2024.04.007.
6. Vanauberg D, Schulz C, Lefebvre T. Involvement of the pro-oncogenic enzyme fatty acid synthase in the hallmarks of cancer: a promising target in anti-cancer therapies. Oncogenesis. 2023;12(1):16. doi: 10.1038/s41389-023-00460-8.

БІОХІМІЧНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ПУХЛИН: ЕФЕКТ ВАРБУРГА

Корнійчук Є. Ю.

Науковий керівник: к.хім.н., старша викладачка Базалюк Л. В.
Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології
Завідувач кафедри: к.біол.н., доцентка Яніцька Л. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: онкологічні захворювання завжди були і наразі залишаються проблемою світового масштабу, в основі якої лежать не тільки генетичні, але й глибокі метаболічні трансформації та порушення. Відповідно до статті ВООЗ(WHO) 03.02.2025: «Рак є однією з провідних причин смерті у всьому світі, на нього припадає майже 10 мільйонів смертей у 2020 році, або майже кожна шоста смерть. Багато видів раку можна вилікувати, якщо їх виявити на ранній стадії та ефективно лікувати». Основною ланкою метаболізму більшості злоякісних новоутворень є Ефект Варбурга – явище, при якому пухлинні клітини «перемикаються» на аеробний гліколіз для отримання енергії, навіть за умови достатньої оксигенації.

Мета роботи: аналіз біохімічних та молекулярних механізмів, що закладають основу Ефекту Варбурга, його важливість та значущість у проліферативному розростанні пухлин та «виживанні» ракових клітин, а також оцінка можливості його використання у діагностичній та терапевтичній практиці задля розробки сучасного підходу у лікуванні пухлин.

Матеріали та методи дослідження: проведено аналіз сучасних наукових публікацій, даних ВООЗ та результатів імуногістохімічних досліджень біоптатів раку людини. Досліджено структуру та функції ключових гліколітичних ферментів і молекулярних регуляторів (HIF-1α).

Результати дослідження: встановлено, що ефект Варбурга не є наслідком дефекту мітохондрій, а є фундаментальним метаболічним перепрограмуванням. Це дозволяє клітинам швидко продукувати біосинтетичні проміжні продукти, необхідні для гіперпроліфікації та будівництва біомаси. Ключову роль у цьому процесі відіграє підвищена експресія специфічних ферментів: гексокінази II (каталізує перший етап гліколізу), піруваткінази М2 (забезпечує накопичення проміжних продуктів у димерній формі) та лактатдегідрогенази А (відновлює НАД+ для продовження гліколізу). Центральним регулятором виступає фактор HIF-1α, який інгібує піруватдегідрогеназний комплекс, спрямовуючи піруват на утворення лактату. У діагностиці цей феномен використовується в методі PET/CT з фтордезоксиглюкозою, яка активно накопичується в пухлинних тканинах. Перспективним напрямком лікування є розробка інгібіторів інгібування тріади HIF-1α, GLUT1 та HK2 для метаболічного блокування пухлин.

Висновки: отож, підсумовуючи, ефект Варбурга – це не дефект мітохондріального дихання, а фундаментальна метаболічна реорганізація. Це ключовий біохімічний механізм адаптації, який не лише забезпечує енергією, але й критично важливими біосинтетичними попередниками, необхідними для гіперпроліферації, інвазії та метастазування ракових пухлин. Комбінація класичної терапії та метаболічного блокування дозволить значно підвищити ефективність лікування, особливо при застосуванні хіміо- та променевої терапії. Також перспективним є розвиток нових біомаркерів і персоналізація терапії.

Ключові слова: ефект Варбурга, аеробний гліколіз, пухлинний метаболізм, HIF-1α, піруваткіназа М2, гексокіназа II, лактатдегідрогеназа А, метаболічне перепрограмування, ПЕТ-КТ.

Література:

1. World Health Organization. Cancer [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2025 [cited 2025 Feb 23]. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer
2. Christofk HR, Vander Heiden MG, Harris MH, Ramanathan A, Gerszten RE, Wei R, et al. The M2 splice isoform of pyruvate kinase is important for cancer metabolism and tumour growth. Nature. 2008;452(7184):230-233. doi: 10.1038/nature06734.
3. Semenza GL. Defining the role of hypoxia-inducible factor 1 in cancer biology and therapeutics. Oncogene. 2010;29(5):625-634. doi: 10.1038/onc.2009.441.
4. Vaupel P, Multhoff G. Revisiting the Warburg effect: historical dogma versus current understanding. J Physiol. 2021;599(6):1745-1757. doi: 10.1113/JP278810.
5. Li Z, Sun C, Qin Z. Metabolic reprogramming of cancer-associated fibroblasts and its effect on cancer cell reprogramming. Theranostics. 2021;11(17):8322-8336. doi: 10.7150/thno.62378.
6. Yang H, Zhong JT, Zhou SH, Han HM. Roles of GLUT-1 and HK-II expression in the biological behavior of head and neck cancer. Oncotarget. 2019;10(32):3066-3083. doi: 10.18632/oncotarget.24684.
7. Feng Y, Xiong Y, Qiao T, Li X, Jia L, Han Y, et al. Lactate dehydrogenase A: A key player in carcinogenesis and potential target in cancer therapy. Cancer Med. 2018;7(12):6124-6136. doi: 10.1002/cam4.1820.
8. Warburg O. On the origin of cancer cells. Science. 1956;123(3191):309-314. doi: 10.1126/science.123.3191.309.

МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ ІНГІБУВАННЯ ДНК-ГЕЛІКАЗ ТА ЇХ ВПЛИВ НА ПРОЦЕС РЕПЛІКАЦІЇ ДНК

Пащук Д. І.

Науковий керівник: старша викладачка закладу вищої освіти Михайлова А. Г.
Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології
Завідувачка кафедри: к.біол.н., доцентка Яніцька Л. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: реплікація ДНК є ключовим процесом підтримання геномної стабільності та клітинної проліферації. Порушення її регуляції лежить в основі канцерогенезу, оскільки дисбаланс активності ензимів і білкових факторів реплікації спричиняє геномну нестабільність та накопичення мутацій. ДНК-гелікази забезпечують АТФ-залежне розкручування подвійної спіралі ДНК і просування реплікативної вилки. Дослідження їх інгібіторів формує підґрунтя для розробки нових підходів до контролю проліферації та підвищення ефективності протипухлинної терапії.

Мета роботи: дослідити структурно-функціональні особливості ДНК-геліказ і проаналізувати механізми їх інгібування з оцінкою впливу на реплікацію ДНК у пухлинних клітинах.

Матеріали та методи дослідження: систематизований аналіз публікацій баз даних PubMed та Scopus щодо структури, біохімічних властивостей ДНК-геліказ і підходів до їх фармакологічного інгібування.

Результати: ДНК-гелікази – АТФ-залежні моторні білки, транслокуються вздовж нитки ДНК, розривають водневі зв'язки між комплементарними основами та забезпечують формування і просування реплікативної вилки. В еукаріотів основною геліказою є CMG-комплекс (CDC45-MCM2-7-GINS). Його центральний компонент – гетерогексамер MCM2-7, який після приєднання CDC45 і GINS набуває високої АТФазної активності та процесивності, забезпечуючи стабільне розкручування ДНК.

Важливу роль у відповіді на реплікативний стрес відіграє геліказа родини RecQ – WRN, що має геліказну та 3'→5' екзонуклеазну активності й підтримує стабільність вилки. У пухлинах із мікро сателітною нестабільністю (MSI-high) клітини критично залежать від WRN; його інгібування викликає загибель за механізмом синтетичної летальності [3,4].

Розрізняють АТФ-конкурентні, алостеричні та ковалентні інгібітори ДНК-геліказ:

- АТФ-конкурентні – зв'язуються з AAA+ доменом, блокуючи гідроліз АТФ і транслокацію;
- алостеричні – взаємодіють із регуляторними ділянками порушуючи просторову організацію каталітичного центру;
- Ковалентні – утворюють ковалентні зв'язки з нуклеофільними залишками амінокислот (зокрема цистеїном) викликаючи необоротну інактивацію.

Селективний алостеричний інгібітор WRN HRO761 стабілізує білок у неактивній конформації та індукує загибель клітин MSI-high фенотипу. Описано також інші сполуки (S35, VVD133214). Клінічно апробовані інгібітори повного CMG-комплексу наразі відсутні, однак його пригнічення має значний терапевтичний потенціал. [5].

Загальним наслідком інгібування WRN або CMG є порушення просування реплікативної вилки, її колапс, посилення реплікативного стресу та індукція апоптозу, що є критичним для пухлин із дефектами систем репарації (MMR, HR). [6].

Висновки: молекулярні механізми інгібування ДНК-геліказ порушують АТФ-залежний механізм розкручування ДНК, що призводить до зупинки формування та просування реплікативної вилки, розвитку реплікативного стресу та активації апоптозу. Найбільш перспективним напрямом є застосування інгібіторів WRN у пухлинах із мікросателітною нестабільністю на основі принципу синтетичної летальності.

Отримані дані обґрунтовують доцільність подальших фундаментальних і клінічних досліджень ДНК-геліказ як молекулярних мішеней протипухлинної терапії.

Ключові слова: ДНК-геліказа, WRN, CMG-комплекс, реплікація ДНК, інгібітори геліказ, мікросателітна нестабільність (MSI).

Література:

1. You Z, Masai H. Assembly, Activation, and Helicase Actions of MCM2-7: Transition from Inactive MCM2-7 Double Hexamers to Active Replication Forks. Biology (Basel). 2024;13(8):629. doi: 10.3390/biology13080629.
2. Nagae F, Murata Y, Yamauchi M, Takada S, Terakawa T. Mechanistic models of asymmetric hand-over-hand translocation and nucleosome navigation by CMG helicase. Nat Commun. 2025;16(1):1523. doi: 10.1038/s41467-025-65232-x.
3. Baltgalvis KA, Lamb KN, Symons KT, Wu CC, Hoffman MA, Snead AN, et al. Chemoproteomic discovery of a covalent allosteric inhibitor of WRN helicase. Nature. 2024;628(8009):901-908. doi: 10.1038/s41586-024-07318-y.
4. Chen S, Wang Z, Cao Z, Xu M, Zhang Y. Targeting the Werner syndrome protein in microsatellite instability cancers: mechanisms and therapeutic potential. Clin Exp Med. 2025;25(1):178. doi: 10.1007/s10238-025-01781-1.
5. Ferretti S, Hamon J, de Kanter R, Scheufler C, Andraos-Rey R, Barbe S, et al. Discovery of WRN inhibitor HRO761 with synthetic lethality in MSI cancers. Nature. 2024;628(8009):909-915. doi: 10.1038/s41586-024-07350-y.
6. Picco G, Rao Y, Al Saedi A, Lee Y, Vieira SF, Bhosle S, et al. Novel WRN Helicase Inhibitors Selectively Target Microsatellite Unstable Cancer Cells. Cancer Discov. 2024;14(6):974-987. doi: 10.1158/2159-8290.cd-24-0052.

ЦИРКУЛЮЮЧА ПУХЛИННА ДНК ЯК МОЛЕКУЛЯРНИЙ МАРКЕР РІДИННОЇ БІОПСІЇ В ОНКОЛОГІЇ

Пономаренко О. О.

Науковий керівник: к.хім.н., старша викладачка Базалюк Л. В.
Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології
Завідувач кафедри: к.біол.н., доцент Яніцька Л. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: ключовим досягненням імунотерапії стала розробка інгібіторів контрольних точок (ІКТ). Варто зазначити, що не всі пацієнти можуть реагувати на ІКТ, а деякі можуть мати ризики для здоров'я через тривалу токсичність [1, 2]. Не менш важливою є проблема в недостатній або суб'єктивній інформації про протипухлинну відповідь, що дає певні труднощі для виявлення регресії та розуміння необхідності раннього припинення лікування [1, 3]. Головною інновацією і вирішенням цієї проблеми є рідинна біопсія та використання біомаркеру циркулюючої пухлинної ДНК (цпДНК). Рідинна біопсія є мінімально інвазивною та дозволяє виконувати постійний моніторинг лікування ранніх стадій раку, а цпДНК здатний виявляти групу пацієнтів з найбільшим ризиком рецидиву [1, 4].

Мета роботи: оцінити перспективу та актуальність ролі цпДНК у ранній діагностиці й моніторингу відповіді на імунотерапію.

Матеріали та методи дослідження: проведено аналітичний огляд сучасних наукових публікацій за 2020–2025 роки у міжнародних наукометричних базах даних PubMed, Scopus та Web of Science. Відібрано дослідження, що висвітлюють клінічне значення метилювання циркулюючої пухлинної ДНК у ранній діагностиці, прогнозуванні перебігу онкологічних захворювань та моніторингу відповіді на терапію.

Результати: важливою перевагою залучення аналізів на основі цпДНК є збір зразків біологічних рідин, таких як кров чи сеча, що дуже полегшує процес порівняно з тканинною біопсією та надає більше можливостей для діагностики раку, завдяки своїй мінімальній інвазивності. Циркулююча пухлинна ДНК може бути клінічно використана як для пацієнтів з ранньою стадією раку, так і для пацієнтів з метастатичним захворюванням.

На ранніх етапах захворювання цпДНК здатна оцінювати протипухлинну відповідь у пацієнтів, які отримують ІКТ [1, 3]. Циркулююча пухлинна ДНК особливо ефективна тим, що здатна відображати відповідь пацієнта на лікування раніше, ніж рентгенологічне обстеження або тканинна біопсія [2]. Отримання такої інформації має потенціал для пошуку найефективнішого лікування раку враховуючи персональні особливості пацієнта. Перешкодою для повноцінного використання цпДНК як ранньої клінічної кінцевої точки є недостатня кількість досліджень та відсутність валідації [1].

Окрім оцінки протипухлинної відповіді цпДНК має клінічно важливе значення як прогностичний біомаркер. Певні дослідження вказують на важливу роль цпДНК у прогнозуванні перебігу захворювання при різних видах раку[5]. Висока концентрація цпДНК вказує на ступінь тяжкості перебігу про-

ходження та агресивний тип хвороби, а низька концентрація вказує на вищу виживаність [3]. Однак сучасні дослідження з використанням цпДНК дали раніше недостатній цінний прогнозований результат [6].

Висновки: біомаркер цпДНК є перспективним біомаркером для моніторингу відповіді на лікування та прогнозування перебігу раку. Методи виявлення цпДНК дозволяють реєструвати зміни в реальному часі. Широкомасштабне впровадження цпДНК у клінічну практику призупинено через відсутність стандартизованих протоколів, недостатню кількість досліджень, відсутність валідизації і ризик помилкових сигналів. Для інтеграції цпДНК як клінічно значущого інструменту необхідні проспективні рандомізовані інтервенційні дослідження та стандартизація методології.

Ключові слова: цпДНК, онкологія, рак, рідинна біопсія.

Література:

1. Vellanki PJ, Ghosh S, Pathak A, Fusco MJ, Bloomquist EW, Tang S, et al. Regulatory implications of ctDNA in immunooncology for solid tumors. J Immunother Cancer. 2023;11(2):005344. doi: 10.1136/jitc-2022-005344.
2. Vega DM, Nishimura KK, Zariffa N, Thompson JC, Hoering A, Cilento V, et al. Changes in Circulating Tumor DNA Reflect Clinical Benefit Across Multiple Studies of Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. JCO Precis Oncol. 2022;6:2100372. doi: 10.1200/PO.21.00372.
3. Taïeb J, Sullo FG, Lecanu A, Bourreau C, Barbier E, Gandini A, et al. Early ctDNA and Survival in Metastatic Colorectal Cancer Treated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Secondary Analysis of the SAMCO-PRODIGE 54 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2025;11(8):874-882. doi: 10.1001/jamaoncol.2025.1646.
4. Yu D, Li Y, Wang M, Gu J, Xu W, Cai H, et al. Exosomes as a new frontier of cancer liquid biopsy. Mol Cancer. 2022;21(1):56. doi: 10.1186/s12943-022-01509-9.
5. Hitchen N, Shahnam A, Tie J. Circulating Tumor DNA: A Pan-Cancer Biomarker in Solid Tumors with Prognostic and Predictive Value. Annu Rev Med. 2025;76(1):207-223. doi: 10.1146/annurev-med-100223-090016.
6. Yoo C, Jeong H, Jeong JH, Kim KP, Lee S, Ryoo BY, et al. Circulating tumor DNA status and dynamics predict recurrence in patients with resected extrahepatic cholangiocarcinoma. J Hepatol. 2025;82(5):861-870. doi: 10.1016/j.jhep.2024.10.043.

МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ РЕГУЛЬОВАНОЇ КЛІТИННОЇ СМЕРТІ В ОНКОГЕНЕЗІ

Русавська С. О.

Науковий керівник: к.пед.н, доцентка Постернак Н. О.
Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології
Завідувач кафедри: к.біол.н, доцентка Яніцька Л. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: рак пов'язаний із дисрегуляцією клітинного циклу та втратою контролю над апоптозом, що забезпечує безконтрольну проліферацію клітин. Водночас альтернативні форми регульованої клітинної смерті – піроптоз, фероптоз, купроптоз і дисульфідптоз – можуть як обмежувати пухлинний ріст, так і підтримувати його залежно від молекулярного контексту. Зростання кількості даних щодо цих механізмів потребує їх систематизації в межах єдиної концепції порушеного клітинного гомеостазу.

Мета роботи: на основі аналізу сучасних наукових джерел узагальнити дані щодо взаємозв'язку порушень клітинного циклу й апоптозу з альтернативними формами регульованої клітинної смерті та визначити їх значення у формуванні терапевтичної резистентності.

Матеріали та методи дослідження: систематизований аналіз сучасних публікацій, присвячених молекулярним регуляторам клітинного циклу, апоптозу та альтернативних форм регульованої клітинної смерті у пухлинних клітинах.

Результати: за даними сучасних досліджень встановлено, що дисрегуляція клітинного циклу в онкогенезі пов'язана з мутаціями або гіперактивацією циклінзалежних кіназ, інактивацією білків p53 і RB та порушенням контрольних точок G1/S і G2/M, що забезпечує проліферативну перевагу пухлинних клітин. Пригнічення апоптозу через дисбаланс білків родини BCL-2, зниження активності каспаз або мутації TP53 створює умови для виживання генетично нестабільних клітин і формування резистент-

ності до терапії [1;2]. Отже, узагальнення проаналізованих даних дозволяє розглядати первинні порушення клітинного циклу й апоптозу як молекулярну основу активації альтернативних форм регульованої клітинної смерті в пухлинних клітинах.

За даними сучасних досліджень, піроптоз має контекст-залежний характер: активація інфламасомного комплексу може обмежувати пухлинний ріст, однак у гіпоксичних умовах відповідні сигнальні осі здатні надавати цьому процесу прозапального характеру [3]. Отже, його ефект визначається особливостями внутрішньоклітинної сигналізації та станом мікрооточення пухлини, зокрема умовами гіпоксії.

Фероптоз реалізується через порушення антиоксидантного захисту, накопичення двовалентного заліза та інтенсифікацію ліпідної пероксидації, що дозволяє розглядати його як метаболічно обумовлену точку вразливості пухлин, особливо за умов підвищеного оксидативного стресу. Купроптоз і дисульфідптоз описуються як нові механізми елімінації клітин, резистентних до апоптозу [3], потенціал яких пов'язаний із порушенням мітохондріального метаболізму та редокс-балансу, хоча експериментальні підтвердження їх ролі в онкогенезі залишаються обмеженими.

Епігенетичні модифікації РНК виступають інтеграційною ланкою між проліферацією та клітинною смертю, регулюючи експресію генів клітинного циклу, антиапоптотичних протеїнів і ключових регуляторів фероптозу та піроптозу [4], що свідчить про центральну роль епігенетичного контролю у «перемиканні» типів клітинної смерті.

Отже, узагальнення результатів досліджень дозволяє розглядати альтернативні метаболічно та епігенетично зумовлені форми регульованої клітинної смерті як перспективні молекулярні мішені для подолання апоптоз-резистентності пухлин, що обґрунтовує доцільність їх системного аналізу в контексті сучасних підходів до протипухлинної терапії.

Висновки: узагальнення сучасних даних свідчить, що альтернативні форми регульованої клітинної смерті функціонують як взаємопов'язані компоненти системи порушеного клітинного гомеостазу пухлинної клітини. Їх контекст-залежна активація відображає адаптивну метаболічну та сигнальну пластичність пухлин, що є одним із ключових молекулярних механізмів формування терапевтичної резистентності та визначає перспективність таргетного впливу на ці процеси.

Ключові слова: апоптоз, піроптоз, фероптоз, купроптоз, дисульфідптоз, епігенетичні модифікації, пухлинна пластичність, терапевтична резистентність.

Література:

1. Liu Y, Stockwell BR, Jiang X, Gu W. p53-regulated non-apoptotic cell death pathways and their relevance in cancer and other diseases. Nat Rev Mol Cell Biol. 2025;26(8):600-614. doi: 10.1038/s41580-025-00842-3.
2. Meng Y, Chen Q, Zhou Z, Li M. Regulated cell death in cancer: Mechanisms, crosstalk, and opportunities for therapy. Cancer Lett. 2025;635:218077. doi: 10.1016/j.canlet.2025.218077.
3. Liu Y, Li S, Wu Y, Zhang P, Yu Y, Chen X, et al. Molecular signatures of disulfidptosis: interplay with programmed cell death pathways and therapeutic implications in oncology. Cell Mol Biol Lett. 2025;30:66. doi: 10.1186/s11658-025-00743-5.
4. Zhou S, Liu J, Wan A, Zhang Y, Qi X. Epigenetic regulation of diverse cell death modalities in cancer: a focus on pyroptosis, ferroptosis, cuproptosis, and disulfidptosis. J Hematol Oncol. 2024;17:22. doi: 10.1186/s13045-024-01545-6.

ВИКОРИСТАННЯ ВИСОКИХ ДОЗ ВІТАМІНУ С ЯК ДОПОМІЖНОЇ ТЕРАПІЇ В ОНКОЛОГІЇ ДЛЯ ПОСИЛЕННЯ ЕФЕКТУ ХІМІОТЕРАПІЇ

Томкус М. О.

Науковий керівник: к.хім.н., доцентка Гончарова С. А.
Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології
Завідувач кафедри: к.біол.н., доцентка Яніцька Л. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: новоутворення посідають ІІ місце в світі за розповсюдженістю, що складає близько 18% від загальної кількості смертей. Тому можливість дослідження і впровадження в практику такого доступного, відносно дешевого та ефективного методу допоміжної терапії в онкології, як високі дози вітаміну С, є цілком актуальним.

Мета роботи: опрацювати практичні наукові дослідження по заданій тематиці, розглянути статистичні та аналітичні дані і зробити відповідні висновки, які надалі можуть стати підґрунтям до більшої наукової праці.

Матеріали та методи дослідження: у ході дослідження був здійснений аналіз даних МОЗ України, ВООЗ та ООН, наукових медичних публікацій та журналів. У роботі застосовані бібліосемантичний та аналітичний методи.

Результати: вітамін С може проявляти як антиоксидантні властивості при малих концентраціях, так і прооксидантні при високих (та за наявності іонів заліза та міді) [1]. Якщо добова потреба складає ≈ 100 мг, то дози в 10 г вже можна вважати надвисокими. Вплив аскорбінової кислоти на ріст пухлин почали досліджувати в 1980-х роках, проте лікарі остерігались інтоксикації організму пацієнтів, тому вводили занадто малі дози, через це суттєвих результатів отримано не було.

Нещодавні доклінічні дослідження на тваринах свідчать про значну протипухлинну дію інфузійного вітаміну С, введеного у дуже високих дозах, які підвищують концентрацію в плазмі до мілімолярних рівнів, яких неможливо досягти при пероральному введенні [2]. Було продемонстровано, що надвисокі дози проявляють прооксидантну активність, каталізуючи відновлення вільних іонів певних металів, що викликає утворення радикалів кисню. Відновлені іони заліза вступають в реакцію Фентона з H_2O_2 з утворенням реакційноздатних гідроксильних радикалів. Ці продукти забезпечують селективну цитотоксичність у різноманітних лініях ракових клітин in vitro, без негативного впливу на нормальні клітини, включаючи лімфоцити, моноцити та фібробласти. Вільний радикал семідегідроаскорбілу та H_2O_2 вибірково утворювалися в інтерстиціальній рідині пухлини, як було оцінено після гострого парентерального введення аскорбату мишам з ксенотрансплантатами гліобластоми [3]. При тривалому фармакологічному лікуванні швидкість росту пухлини була значно знижена в мишачих ксенотрансплантатах яєчників, підшлункової залози та гліобластоми.

Також були проведені клінічні дослідження на пацієнтах з протоковою аденокарциномою підшлункової залози – розповсюджена і агресивна форма пухлини, що вирізняється з-поміж інших видів стрімким розвитком і раннім метастазуванням [5].

Селективна цитотоксичність стає можливою за рахунок зниження рівня антиоксидантних ферментів (основним чином каталази і супероксиддисмутази) всередині клітин пухлини [4], тому вони не можуть знешкодити високотоксичні радикали кисню, що утворюються навколо після введення аскорбату.

Висновки: онкологічні захворювання з кожним роком набувають все більшої розповсюдженості, тому вчені з усього світу не полишають спроб віднайти альтернативні методи лікування та допоміжної терапії. Дедалі більше набуває популярності техніка додаткового використання надвисоких доз вітаміну С в поєднанні з хіміотерапією. Ефективність даного методу була неодноразово підтверджена в експериментальних дослідженнях як на тваринах, так і на людях. Але все ж дана технологія потребує більш детальних та ґрунтовних клінічних досліджень, щоб бути запровадженою в уніфіковані протоколи лікування.

Ключові слова: вітамін С, аскорбат, антиоксидант, прооксидант, цитотоксичність, радикали кисню, пухлина.

Література:

1. Kaźmierczak-Barańska J, Boguszewska K, Adamus-Grabicka A, Karwowski BT. Two Faces of Vitamin C-Antioxidative and Pro-Oxidative Agent. Nutrients. 2020;12(5):1501. doi: 10.3390/nu12051501.
2. Chen Q, Espey MG, Krishna MC, Mitchell JB, Corpe CP, Buettner GR, et al. Pharmacologic ascorbic acid concentrations selectively kill cancer cells: Action as a pro-drug to deliver hydrogen peroxide to tissues. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005;102(38):13604-13609. doi: 10.1073/pnas.0506390102.
3. Chen Q, Espey MG, Sun AY, Pooput C, Kirk KL, Krishna MC, et al. Pharmacologic doses of ascorbate act as a prooxidant and decrease growth of aggressive tumor xenografts in mice. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008;105(32):11105-11109. doi: 10.1073/pnas.0804226105.
4. Doskey CM, Buranasudja V, Wagner BA, Wilkes JG, Du J, Cullen JJ, et al. Tumor cells have decreased ability to metabolize H2O2: Implications for pharmacological ascorbate in cancer therapy. Redox Biol. 2016;10:274-284. doi: 10.1016/j.redox.2016.10.010.
5. Drisko JA, Serrano OK, Spruce LR, Chen Q, Levine M. Treatment of pancreatic cancer with intravenous vitamin C: a case report. Anti-Cancer Drugs. 2018;29(4):373-379. doi: 10.1097/CAD.0000000000000603.

Molecular Pharmacology Section / Секція молекулярної фармакології

АРОМАТАЗА: ВІД ОНКОЛОГІЇ ДО РЕПРОДУКТОЛОГІЇ

Бондарчук Д. О.

Науковий керівник: д.мед.н., професорка Гнатюк В. В.
Кафедра фармакології
Завідувач кафедри: д.мед.н., професорка Зайченко Г. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: ароматаза є ключовим ферментом стероїдогенезу, що приймає участь у перетворенні андрогенів на естрогени. Порушення її активності відіграє важливу роль у патогенезі естрогензалежних захворювань, зокрема раку молочної залози [1] та ендокринних форм безпліддя [2]. Інгібітори ароматази широко застосовуються в онкології, а останніми роками і в репродуктології, що робить ароматазу перспективною молекулярною терапевтичною мішенню сучасної фармакології [3, 4].

Мета роботи: дослідити молекулярні механізми дії інгібіторів ароматази при лікуванні естрогензалежних захворювань у жінок.

Матеріали та методи дослідження: проведено пошук та аналіз сучасних наукових публікацій у наукометричних базах PubMed, Scopus, Google Scholar, присвячених структурі ароматази, механізмам її участі в естрогензалежних патологіях та застосуванню інгібіторів ароматази. Використовували методи пошуку, аналізу та узагальнення.

Результати: ароматаза є гемовмісним ферментом, що синтезується в тканинах молочної залози, яєчниках, жировій тканині, плаценті тощо, приймає участь у перетворенні андрогенів на естрон та естрадіол. При раку молочної залози підвищується експресія ароматази в пухлинних клітинах молочній залозі та її жировій тканині, що призводить до локального надмірного вироблення естрогену, посилюючі ріст і прогресування хвороби [1]. Терапія інгібіторами ароматази (летрозол, анастрозол, екземестан) продемонструвала високу ефективність у зменшенні розміру пухлини, збільшенні виживаності та зниженні ймовірності рецидиву раку [5, 6].

В той же час, надмірна естрогенна активність у жінок репродуктивного віку порушує зворотний зв'язок у системі гіпоталамус–гіпофіз–яєчники, що може спричиняти ановуляцію. На сьогодні розглядається можливість застосування інгібіторів ароматази і для лікування ендокринного безпліддя, особливо при синдромі полікістозних яєчників. Летрозол, який пригнічує ароматазу призводить до зниження біосинтезу естрогенів у всіх тканинах; при цьому не впливає на синтез лютеїнізуючого та фолікулостимулючого гормонів, що важливо для індукції овуляції [7]. Таким чином, один і той самий молекулярний механізм лікарських засобів групи інгібіторів ароматази може бути ефективних при різних патологічних станах у жінок різного віку та репродуктивної активності.

Висновки: ароматаза є ключовим ферментом метаболізму естрогенів та важливою молекулярною мішенню сучасної фармакології. Інгібітори ароматази демонструють ефективність як при лікуванні онкологічної патології, так і захворювань репродуктивної системи.

Ключові слова: естрогени, інгібітори ароматази, молекулярна фармакологія, таргетна терапія, рак молочної залози, ендокринне безпліддя.

Література:

1. Chen D, Reierstad S, Lu M, Lin Z, Ishikawa H, Bulun SE. Regulation of breast cancer-associated aromatase promoters. Cancer Lett. 2009;273(1):15-27. doi: 10.1016/j.canlet.2008.05.038.
2. Blakemore J, Fredrick N. Aromatase: contributions to physiology and disease in women and men. Physiology. 2016;31(4):258-269. doi: 10.1152/physiol.00054.2015.
3. Molehin D, Rasha F, Rahman RL, Pruitt K. Regulation of aromatase in cancer. Mol Cell Biochem. 2021;476(6):2449-2464. doi: 10.1007/s11010-021-04099-0.
4. Franik S, Eltrop SM, Kremer JA, Kiesel L, Farquhar C, et al. Aromatase inhibitors (letrozole) for subfertile women with polycystic ovary syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2018;5(5):CD010287. doi: 10.1002/14651858.CD010287.pub3.
5. Bhatia N, Thareja S. Aromatase inhibitors for the treatment of breast cancer: An overview (2019-2023). Bioorg Chem. 2024;151:107607. doi: 10.1016/j.bioorg.2024.107607.

6. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in premenopausal women with oestrogen receptor-positive early-stage breast cancer treated with ovarian suppression: a patient-level meta-analysis of 7030 women from four randomised trials. Lancet Oncol. 2022;23(3):382-392. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00758-0.
7. Kaltsas A, Efthimiou A, Roidos C, Tzikoulis V, Georgiou I, Sotiriadis A, et al. Letrozole at the Crossroads of Efficacy and Fetal Safety in Ovulation Induction: A Narrative Review. Biomedicines. 2025;13(9):2051. doi: 10.3390/biomedicines13092051.

ВИКОРИСТАННЯ МОНОКЛОНАЛЬНИХ АНТИТІЛ ПРОТИ IL-17, IL-23 ПРИ ПСОРІАТИЧНІЙ ХВОРОБІ

Єльцова А. Д., Сидоренко В. Ю.

Науковий керівник: к.фарм.н., доцентка Дорошенко А. І.
Кафедра фармакології
Завідувач кафедри: д.мед.н., професорка Зайченко Г. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: псоріатична хвороба – багатосистемне аутоімунне захворювання. В його патогенезі взаємодія між Т-лімфоцитами, клітинами Лангерганса та кератиноцитами відіграє головну роль. Вісь інтерлейкінів ІЛ-23/17 є центральною гілкою даного процесу, яка провокує хронічне запалення шкіри й синовіальних оболонок [1]. Фармакологічне перетворення цієї осі за участі моноклональних антитіл (мАТ) потребує розуміння фармакодинаміки та фармакокінетики для покращення терапії [2]. Аналіз ролі цього імунного каскаду при псоріатичному артриті (ПсА) дозволить розробити терапевтичні стратегії, враховуючи молекулярний механізм патології [3]. Потреба у виборі мАТ із урахуванням переважаючого фенотипу зумовлене дивергенцією сигнальних шляхів у суглобах та шкірних покривах [4].

Мета роботи: дослідити молекулярні зміни, терапевтичну доцільність й фармакологічні нюанси застосування мАТ проти ІЛ-17 та ІЛ-23 за допомогою метааналізу сучасних досліджень.

Матеріали та методи дослідження: виконано метааналіз і детальний огляд 11 статей останніх років із бази PubMed та опрацьовано мережеві аналізи й випробування 3 фази щодо застосування інгібіторів ІЛ-17, ІЛ-23.

Результати: проаналізувавши результати 3 фази BE OPTIMAL ми дізналися, що бімекізумаб значно покращує клінічні показники при гострому ПсА у пацієнтів, які не отримували раніше біотерапію [5]. Бімекізумаб є подвійним інгібітором для ІЛ-17A та ІЛ-17F. Це провокує сильнішу молекулярну відповідь, у порівнянні з селективними блокаторами [6]. Аналіз дослідження KEEPsAKE 1 періоду демонструє стабільно високу ефективність та безпечність при терапії активного псоріатичного артриту [7]. Пост-хок аналіз вказує на те, що гуселькумаб тривало й стійко покращує стан пацієнтів із різними доменами псоріатичної хвороби [8]. В сучасності, терапія із використанням інгібіторів ІЛ-23 здатна підтримувати успішну ремісію із низькою частотою небажаних ефектів [9]. Моноклональні АТ мають вищу відносну ефективність , порівнюючи з пероральними препаратами в пацієнтів із середньо-тяжким псоріазом, що підтверджується мережевим метааналізом [10]. Обираючи між класами мАТ варто враховувати, що швидшу відповідь викликають ІЛ-17. В свою чергу, інгібітори ІЛ-23 демонструють вищу стабільність результатів лікування [11].

Висновки: сучасний підхід до лікування псоріатичного артриту й псоріазу ґрунтується на цільовому впливі на цитокіновий каскад ІЛ-23/ІЛ-17. Моноклональні АТ дозволяють контролювати суглобові й дерматологічні прояви, запобігають деструктивним змінам, або сповільнюють їх, та поліпшують прогноз для пацієнтів.

Ключові слова: псоріаз, псоріатичний артрит, моноклональні антитіла, інтерлейкін-17, інтерлейкін-23.

Література:

1. Conrad C, Gilliet M. Psoriasis: from Pathogenesis to Targeted Therapies. Clin Rev Allergy Immunol. 2018;54(1):102-113. doi: 10.1007/s12016-018-8668-1.
2. Rodríguez-Fernández K, Mangas-Sanjuán V, Merino-Sanjuán M, Martorell-Calatayud A, Mateu-Puchades A, Climente-Martí M, et al. Impact of Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Monoclonal Antibodies in the Management of Psoriasis. Pharmaceutics. 2022;14(3):654. doi: 10.3390/pharmaceutics14030654.

3. Suzuki E, Mellins ED, Gershwin ME, Nestle FO, Adamopoulos IE. The IL-23/IL-17 axis in psoriatic arthritis. Autoimmun Rev. 2014;13(4-5):496-502. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.050.
4. Boutet MA, Nerviani A, Gallo Afflitto G, Pitzalis C. Role of the IL-23/IL-17 Axis in Psoriasis and Psoriatic Arthritis: The Clinical Importance of Its Divergence in Skin and Joints. Int J Mol Sci. 2018;19(2):530. doi: 10.3390/ijms19020530.
5. McInnes IB, Asahina A, Coates LC, Landewé R, Merola JF, Ritchlin CT, et al. Bimekizumab in patients with psoriatic arthritis, naive to biologic treatment: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial (BE OPTIMAL). Lancet. 2022;400(10368):2071-2084. doi: 10.1016/s0140-6736(22)02302-9.
6. Iznardo H, Puig L. Dual inhibition of IL-17A and IL-17F in psoriatic disease. Ther Adv Chronic Dis. 2021;12:20406223211037846. doi: 10.1177/20406223211037846.
7. Kristensen LE, Keiserman M, Papp K, McCasland L, White D, Lu W, et al. Efficacy and safety of risankizumab for active psoriatic arthritis: 24-week results from the randomised, double-blind, phase 3 KEEPsAKE 1 trial. Ann Rheum Dis. 2022;81(2):225-231. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221019.
8. Coates LC, Gossec L, Zimmermann M, Shawi M, Rampakakis E, Shiff NJ, et al. Guselkumab provides durable improvement across psoriatic arthritis disease domains: post hoc analysis of a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. RMD Open. 2024;10(1):e003977. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003977.
9. Megna M, D'Agostino M, Feo F, Ventura V, Tommasino N, Potestio L. IL-23 Inhibitors in Psoriasis: What Have We Learnt so Far? J Inflamm Res. 2026;19:1-28. doi: 10.2174/jir.s540848.
10. Armstrong AW, Soliman AM, Betts KA, Wang Y, Gao Y, Puig L, et al. Comparative Efficacy and Relative Ranking of Biologics and Oral Therapies for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Network Meta-analysis. Dermatol Ther (Heidelb). 2021;11(3):885-905. doi: 10.1007/s13555-021-00511-1.
11. Agüero R, Woodbury MJ, Lee K, Johnsson HJ, Merola JF, Armstrong AW, et al. Interleukin (IL)-17 Versus IL-23 Inhibitors: Which Is Better to Treat Patients With Moderate-to-Severe Psoriasis and Mild Psoriatic Arthritis in Dermatology Clinics? J Rheumatol. 2023;50(11):1435-1444. doi: 10.3899/jrheum.2023-0511.

МЕДИЦИНА НОВИХ МОЖЛИВОСТЕЙ: CAR-T ТЕРАПІЯ ПРОТИ РАКУ

Мінченко А. Ю.

Науковий керівник: д.мед.н., професорка Гнатюк В. В.
Кафедра фармакології
Завідувачка кафедри: д.мед.н., професорка Зайченко Г. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: за даними ВООЗ та Міжнародного агентства з дослідження раку, онкологічні захворювання залишаються однією з провідних причин смертності у світі, а кількість нових випадків, за прогнозами, зросте на 77% до 2050 року. Традиційна фармакотерапія демонструє низьку селективність, вузьке терапевтичне вікно та швидкий розвиток медикаментозної резистентності пухлинних клітин. CAR T-cell therapy – метод генетичної модифікації Т-лімфоцитів, який дозволяє генетично модифікувати власні Т-лімфоцити пацієнта, які здатні самостійно розпізнавати та знищувати атипові клітини [1].

Мета роботи: здійснити системний аналіз CAR-T клітинної терапії як інноваційного методу лікування сучасної онкофармакології, дослідити її фармакодинамічні переваги в терапії рецидивуючих та рефрактерних злоякісних новоутворень.

Матеріали та методи дослідження: було проведено інформаційний пошук та аналіз наукової літератури щодо методики проведення, фармакологічних мішеней та показань до застосування CAR-T лікарських засобів, на платформах: PubMed, Google Scholar, Cochrane Library. Використовували пошуковий, аналітичний та узагальнюючий методи.

Результати: CAR-T терапія використовує Т-клітини – спеціалізовані лейкоцити – сконструйовані у лабораторії для експресії химерних антигенних рецепторів (CAR) [2]. В мембрану імунокомпетентних клітин, попередньо забраних у хворого пацієнта шляхом лейкоцитоферезу, «вбудовують» певний білок-рецептор, орієнтований на пошук антигенів – специфічних конкретній раковій клітині, зокрема CD19 та CD22 [3]. Видозмінені клітини культивуються в умовах лабораторії та після досягнення необхідної кількості вводяться в організм людини. На відміну від традиційної хіміотерапії, яка неселективно уражує клітини організму, або стандартної імунотерапії, CAR-T терапія забезпечує проведення високоселективного пошуку та знищення атипових клітин [4]. На сьогодні препарати створенні за технологією CAR-T-клітин застосовуються для лікування гострого лімфобластного лейкозу – Tisa-cell,

В-клітинній та фолікулярній лімфомі – Axi-cell, мантійноклітинної лімфоми – Brexu-cel [5]. Liso-cell схвалений для великоклітинної В-лімфоми, Ide-cel та Cilta-cel спрямовані на BCMA (B-cell maturation antigen) при множинній мієломі [6]. Ефективність CAR-T терапії підтверджена високими показниками ремісії [7].

Висновок: CAR-T терапія відноситься до персоніфікованих методів лікування онкологічних захворювань, базується на принципах молекулярної фармакології, є прикладом таргетної терапії в онкофармакології.

Ключові слова: CAR-T клітинна терапія, Т-лімфоцити, імунотерапія, персоналізована терапія, молекулярна фармакологія.

Література:

1. Mullard A. FDA approves fourth CAR-T cell therapy. Nat Rev Drug Discov. 2021;20(3):166. doi: 10.1038/d41573-021-00031-9.
2. June CH, Sadelain M. Chimeric Antigen Receptor Therapy. N Engl J Med. 2018;379(1):64-73. doi: 10.1056/NEJMra1706169.
3. Fucà G, Reppel L, Landoni E, Savoldo B, Dotti G, et al. Enhancing Chimeric Antigen Receptor T-Cell Efficacy in Solid Tumors. Clin Cancer Res. 2020;26(11):2444-2451. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-1835.
4. Milone MC, Bhoj VG. The Pharmacology of T Cell Therapies. Mol Ther Methods Clin Dev. 2018;8:210-221. doi: 10.1016/j.omtm.2018.01.010.
5. Awasthi R, Pacaud L, Waldron E, Tam CS, Jäger U, Borchmann P, et al. Tisagenlecleucel cellular kinetics, dose, and immunogenicity in relation to clinical factors in relapsed/refractory DLBCL. Blood Adv. 2020;4(3):560-572. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000525.
6. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med. 2018;378(5):439-448. doi: 10.1056/NEJMoa1709866.
7. Schuster SJ, Tam CS, Borchmann P, Worel N, McGuirk JP, Holte H, et al. Long-term clinical outcomes of tisagenlecleucel in patients with relapsed or refractory aggressive B-cell lymphomas (JULIET): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol. 2021;22(10):1403-1415. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00375-2.

МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ РЕЗИСТЕНТНОСТІ MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS ДО РИФАМПІЦИНУ: АНАЛІЗ КОНФОРМАЦІЙНИХ ЗМІН РНК-ПОЛІМЕРАЗИ ПРИ МУТАЦІЇ SER450LEU

Парамонова Д. Г.

Науковий керівник: старша викладачка Михайлова А. Г.
Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології
Завідувач кафедри: к.біол.н, доцентка Яніцька Л. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: туберкульоз (ТБ) залишається глобальною проблемою охорони здоров'я. За даними ВООЗ, у 2024 році було зареєстровано 10,7 млн випадків ТБ, що становить 131 випадок на 100 000 населення [1]. Основним препаратом першої лінії терапії є рифампіцин (RIF), який інгібує бактеріальну РНК-полімеразу, блокуючи процес транскрипції. Поширення мультирезистентних штамів *Mycobacterium tuberculosis* значно знижує ефективність стандартного лікування [1]. Резистентність до RIF зазвичай асоціюють із мутаціями у ділянці, що визначає резистентність до рифампіцину (RRDR) гена *rpoB*, який кодує β-субодиницю РНК-полімерази [2]. Розуміння молекулярних механізмів, що лежать в основі утворення стеричних перешкод у ензимі та порушення зв'язування антибіотика, є критично важливим для розробки нових інгібіторів, здатних подолати існуючу резистентність та підвищити ефективність лікування ТБ.

Мета роботи: проаналізувати молекулярні наслідки заміни амінокислоти Ser450Leu у активному центрі РНК-полімерази *M. tuberculosis*, оцінити виникнення стеричних перешкод у кишені зв'язування рифампіцину та з'ясувати їх роль у формуванні резистентності.

Матеріали та методи дослідження: проведено огляд наукової літератури з баз даних PubMed, Google Scholar за запитами: «*Mycobacterium tuberculosis rifampicin resistance*», «*rpoB Ser450Leu mutation*».

Результати: RIF зв'язується з β-субодиницею РНК-полімерази *M. Tuberculosis* у спеціальній кишені, розташованій на шляху виходу синтезованого ланцюга мРНК, не блокуючи ініціацію транскрипції [2, 3]. Цей механізм дії антибіотика реалізується через стеричне блокування: RIF фізично перешкоджає елонгації мРНК після синтезу кількох нуклеотидів, не впливаючи на формування стартового комплексу.

Аналіз молекулярної структури показав, що амінокислота Сер450 у β-субодиниці формує стабільний водневий зв'язок із молекулою RIF, що забезпечує високу спорідненість ліганду до кишені зв'язування. Заміна Ser450 на лейцин (Ser450Leu) призводить до втрати водневого зв'язку та утворення стеричного бар'єру через більший об'єм бічного ланцюга лейцину [4].

Молекулярне моделювання in silico показало, що утворений стеричний бар'єр фізично виштовхує RIF із кишені зв'язування, зменшуючи час перебування ліганду у зоні контакту та ефективність інгібування ензиму. При цьому функціональність РНК-полімерази зберігається, що дозволяє бактерії продовжувати синтез мРНК та виживати у присутності антибіотика.

Крім того, спостерігається зміна просторового розташування інших амінокислот у безпосередній близькості до активного центру, що може додатково знижувати спорідненість RIF. Ці дані пояснюють механізм формування високого рівня резистентності та демонструють, як точкова мутація у RRDR гена *rpoB* змінює фізико-хімічні властивості кишені зв'язування ліганду.

Висновки: 3-D моделювання підтвердило, що мутація Ser450Leu викликає резистентність до RIF через комбінацію втрати водневого зв'язку та стеричних перешкод. Результати можуть слугувати основою для розробки нових інгібіторів, здатних обходити стеричні бар'єри у β-субодиниці РНК-полімерази.

Ключові слова: *Mycobacterium tuberculosis*, РНК-полімераза, рифампіцин, антибіотикорезистентність, мутація Ser450Leu.

Література:

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2025: TB disease burden – 1.1 TB incidence [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2025 [cited 2026 Feb 25]. Available from: https://www.who.int/teams/global-programme-on-tuberculosis-and-lung-health/tb-reports/global-tuberculosis-report-2025/tb-disease-burden/1-1-tb-incidence
2. Campbell EA, Korzheva N, Mustaev A, Murakami K, Nair S, Goldfarb A, et al. Structural mechanism for rifampicin inhibition of bacterial rna polymerase. Cell. 2001;104(6):901-912. doi: 10.1016/s0092-8674(01)00286-0.
3. RCSB Protein Data Bank. 5UHC: Structural basis for rifampicin resistance of Mycobacterium tuberculosis RNA polymerase [Internet]. Piscataway (NJ): Rutgers University; 2017 [cited 2026 Feb 25]. Available from: https://www.rcsb.org/structure/5UHC
4. Molodtsov V, Scharf N, Stefan NT, Garcia GA, Murakami K. Structural basis for rifampicin resistance of Mycobacterium tuberculosis RNA polymerase. Mol Microbiol. 2017;103(6):1034-1045. doi: 10.1111/mmi.13606.

СУЧАСНА ФАРМАКОТЕРАПІЯ ХРОНІЧНИХ ЗАПАЛЬНИХ ДЕРМАТОЗІВ: ВІД МОЛЕКУЛЯРНИХ МЕХАНІЗМІВ ДО ПЕРСОНАЛІЗОВАНОГО ЛІКУВАННЯ

Смирнова М. О.

Науковий керівник: д.мед.н., професор Гнатюк В. В.
Кафедра фармакології
Завідувач кафедри: д.мед.н., професор Зайченко Г. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: хронічні запальні дерматози (ХЗД) є поширеними захворюваннями з рецидивним перебігом і значним впливом на якість життя. Традиційна терапія глюкокортикостероїдами (ГКС) та неспецифічними імуносупресантами ефективна, але обмежена ризиком побічних реакцій при тривалому застосуванні. Розуміння молекулярних механізмів запалення сприяло створенню таргетних препаратів із селективною дією на ключові ланки патогенезу ХЗД [1, 2].

Мета роботи: узагальнити сучасні наукові знання щодо застосування таргетної фармакотерапії ХЗД та її вплив на молекулярні механізми їх розвитку.

Матеріали та методи дослідження: аналіз та систематизація даних наукової літератури з використанням баз даних PubMed, Scopus, Web of Science за період 2020-2024 років.

Результати: встановлено, що в основі патогенезу ХЗД лежить імунна дисрегуляція з гіперактивацією Т-хелперних клітин та надмірною продукцією прозапальних цитокінів [1]. Ключовими сигнальними шляхами, які стали мішенями для таргетної терапії, визначено IL-4/IL-13 (головні медіатори Th2-запалення), IL-17/IL-23 (відіграють роль при тяжкому перебігу) та JAK-STAT (універсальний внутрішньоклітинний шлях передачі сигналів) [2].

Традиційна терапія ХЗД включає ГКС, циклоспорин А та метотрексат, що пригнічують прозапальні механізми імунної відповіді. Їх застосування обмежене ризиком атрофії шкіри, нефро- та гепатотоксичності, а також пригнічення функції наднирникових залоз [1].

Таргетна терапія ХЗД передбачає застосування біофармацевтичних препаратів, дія яких спрямована на певні мішені патогенезу заварювань. Так, дюпілумаб – антитіло до рецептора IL-4 блокує сигналізацію IL-4 та IL-13; тралокінумаб і лебрікізумаб нейтралізують IL-13; немолізумаб блокує рецептор IL-31 [1]. Інгібітори JAK (упадацитиніб, аброцитиніб) проникають у клітину та блокують Janus-кінази, перериваючи сигнали від кількох цитокінів одночасно [2]. Інгібітори ФДЕ-4 (крісаборол) знижують продукцію прозапальних цитокінів з мінімальною системною експозицією [1].

Таргетні препарати мають специфічні побічні реакції: анти-IL-4/IL-13 можуть спричиняти кон'юнктивіт, еозинофілію та артралгії, а інгібітори JAK – підвищувати ризик вірусних інфекцій і серцево-судинних подій [2].

Висновки: таргетна терапія ХЗД забезпечує селективний вплив на ключові молекулярні механізми запалення, що дозволяє досягати високої ефективності лікування.

Ключові слова: атопічний дерматит, псоріаз, таргетна терапія, біофармацевтичні препарати, моноклональні антитіла.

Література:

1. Shergill M, Bajwa B, Yilmaz O, Tailor K, Bouadi N, Mukovozov I, et al. Biologic and Small Molecule Therapy in Atopic Dermatitis. Biomedicines. 2024;12(8):1841. doi: 10.3390/biomedicines12081841.
2. Fernández-Guarino M, González-García A, Martínez AB. Exploring New Frontiers: Innovations and Therapeutic Targets in Dermatology. Int J Mol Sci. 2024;25(15):8102. doi: 10.3390/ijms25158102.

L-ТИП КАЛЬЦІЄВИЙ КАНАЛ CAV1.2: МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ CA-ЗАЛЕЖНОЇ ІНАКТИВАЦІЇ ТА ФАСИЛІТАЦІЇ ЯК ОСНОВА ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ МОДУЛЯЦІЇ

Тішенко А. Л.

Науковий керівник: к.біол.н., старший викладач Білявський С. М.
Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології
Завідувачка кафедри: к.біол.н., доцентка Яніцька Л. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: кальцій (Ca^{2+}) є універсальним внутрішньоклітинним вторинним месенджером, що регулює електричну активність, скорочення, енергетичний метаболізм та експресію генів у кардіоміоцитах. Потенціалзалежний кальцієвий канал L-типу, пороутворююча субодиниця α1C (Cav1.2) [4] є основним джерелом L-тип кальцієвого струму (ICa,L), формування плато потенціалу дії і запуск кальцій-індукованого вивільнення кальцію із саркоплазматичного ретикулуму (SR) [1]. Генетичні мутації та порушення регуляції CaV1.2 зумовлюють розвиток летальних аритмій, патологій інтервалу QT [2]. Дослідження молекулярної інактивації та фасилітації ICa,L є необхідним для підтримання електричної стабільності та запобігання кальцієвому перевантаженню клітини та розробки антиаритмічних засобів [1].

Мета роботи: вивчити молекулярні механізми регуляції CaV1.2 у кардіоміоцитах та оцінити їхню роль для контролю серцевої електрофізіології та запобігання аритміям.

Матеріали та методи дослідження: аналіз, синтез, порівняльно-описовий метод, узагальнення.

Результати: кальцієвий канал Cav1.2 являє собою олігомерний комплекс. Пора іонного каналу утворена пептидом α1C, який кодується геном CACNA1C [5].

Є два механізми інактивації Ica,L: напругозалежна та Ca-залежна інактивація (CDI), але остання є значно переважаючою. CDI опосередковується кальмодуліном (CaM), який пре-асоційований з IQ-доменом С-термінального фрагмента α1C-субодиниці каналу [4]. Внаслідок вивільнення Ca з ICa або з SR біля Ca-каналу накопичується Ca який зв'язується з CaM та закриває канал [5].

Серцеві міоцити також демонструють кальцій-залежну фасилітацію (CDF), яка залежить від Ca2-CaM-залежної протеїнкінази (CaMKII). Відбувається протягом тривалішого періоду часу (від одного імпульсу до наступного) і призводить до помірного збільшення струму і уповільнення інактивації, яка накопичується протягом 5–10 імпульсів на частоті 1 Гц. Важливо зазначити, що CaM інактивації і CaM фасилізації ймовірно відрізняється [1].

За нормального потенціалу дії (ПД) з ICa,L інактивується на 90–95% (на 50% яких впливає Ca з SR). Це означає що до наступного ПД ICa має відновитися. Постійна часу τ відновлення L-типу кальцієвого каналу (ICa,L) після інактивації залежить від мембранного потенціалу (Em) та внутрішньоклітинного кальцію ([Ca]i), зазвичай становлячи 100–200 мс при -80 мВ та низькому [Ca]i. Під час підвищеної частоти серцевих скорочень діастолічний інтервал коротшає, а скорочення тривалості потенціалу дії та частотно-залежне прискорення релаксації сприяють швидшому зниженню [Ca]i, що дозволяє ICa,L повністю відновитися між ударами. Проте при надзвичайно високій частоті часу для відновлення може бути недостатньо, обмежуючи доступність каналу. При серцевій недостатності (СН), коли тривалість потенціалу дії подовжена, а [Ca]i знижується повільніше, час для відновлення ICa,L скорочується. Внаслідок цього доступність каналу може стати обмежувальною навіть при фізіологічних частотах серцевих скорочень, що потенційно впливає на скоротливість і ритмічність серця [1].

β-адренергічні агоністи через циклічний аденозинмонофосфат (цАМФ) та протеїнкіназу А (PKA) підсилюють ICa,L і зміщують його активацію на більш негативні Em тобто канал відкривається раніше під час деполяризації. Цей ефект реалізується через локальний сигнальний комплекс, де β-адренергічні рецептори, аденілатциклаза, цАМФ та PKA розташовані безпосередньо біля каналу [1].

Хоча β-адренергія значно збільшує піковий ICa,L більший приплив Ca прискорює інактивацію, тож сумарний інтегрований струм під час ПД зростає менше. ICa,L залишається під динамічним контролем місцевого [Ca]i, Em та регуляторних кіназ [1].

Коли механізми інактивації або фасилітації працюють некоректно, електричний профіль клітини (потенціал дії) деформується, створюючи умови для позачергових імпульсів [1]. В основі всіх аритмій лежить порушення утворення або проведення імпульсу. Рефрактерний період прямо залежить від того, як швидко канали CaV1.2 відновлюються після інактивації. Фасилітація ICa,L прискорює проведення імпульсу. Якщо в одній ділянці міокарда фасилітація працює добре, а в сусідній (пошкодженій ішемією) – ні, виникає електрична гетерогенність (різниця у швидкості). Це ідеальна умова для кругового руху імпульсу [3].

Висновки: Ca-залежна інактивація діє як система зворотного зв'язку, це захищає клітину від перевантаження кальцієм, яке може спричинити як аритмії, так і загибель клітин. А фасилітація ICa (через CaMKII) працює як позитивний зв'язок сила-частота, так під час частого серцебиття допомагає компенсувати зменшення доступності Ca-каналів.

Знання молекулярної структури та регуляторних доменів CaV1.2 як фармакологічної мішені дозволяє розробляти селективні модулятори, встановлення CDI/CDIF балансу. Це відкриває шлях до створення інноваційних антиаритмічних препаратів, які відновлюють фізіологічний профіль кальцієвого струму.

Ключові слова: CaV1.2, ICa,L, кардіоміоцит, кальцій, електрофізіологія, β-адренергія, CaM, CaMKII, аритмії, серцева недостатність.

Література:

1. Bers DM. Calcium cycling and signaling in cardiac myocytes. Annu Rev Physiol. 2008;70:23-49. doi: 10.1146/annurev.physiol.70.113006.100455.
2. Liao P, Soong TW. Ca_V1.2 channelopathies: from arrhythmias to autism, bipolar disorder, and immunodeficiency. Pflugers Arch. 2010;460(2):353-359. doi: 10.1007/s00424-009-0753-0.
3. Рішко МВ, Бичко МВ. Аритмії: навч. пос. для самопідготовки до клінічного практичного заняття з внутрішньої медицини для студентів V, VI курсів медичного факультету. Ужгород: Говерла; 2022. 240 с.
4. Iegorova O, Maximyuk O, Fisyunov A, Krishtal O. Voltage-gated calcium channels: classification and pharmacological properties (Part I). Fiziol Zh. 2016;62(4):84-94. doi: 10.15407/fz62.04.084.

5. Soldatov NM. Molecular Determinants of Ca_V1.2 Calcium Channel Inactivation. Int Sch Res Notices. 2012;2012:691341. doi: 10.5402/2012/691341.

МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ ДІЇ ПРЯМИХ ОРАЛЬНИХ АНТИКОАГУЛЯНТІВ

Ткаченко О. В.

Науковий керівник: д.мед.н., професорка Гнатюк В. В.
Кафедра фармакології.
Завідувач кафедри: д.мед.н., професорка Зайченко Г. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: тромбоемболічні ускладнення залишаються однією з провідних причин захворюваності та смертності у світі [1]. Прямі оральні антикоагулянти (ПОАК), які виявляють високу селективність антитромботичної терапії, мають кращий профіль безпеки, зручність застосування, стали сучасною альтернативою відомим антикоагулянтам непрямої дії – антагоністам вітаміну К (АВК) – варфарин, аценокумарол, феніндіон, застосування яких має численні лікарські та харчові взаємодії, залежність біотрасформації від системи цитохрому Р450, високий ризик побічних ефектів та вимагає постійного лабораторного моніторингу [2, 3].

Мета роботи: дослідити молекулярні механізми фармакологічної дії прямих оральних антикоагулянтів.

Матеріали та методи дослідження: проведено інформаційно-аналітичний пошук наукової літератури у міжнародних наукометричних базах даних PubMed, Google Scholar, Cochrane Library. Використовували методи пошуку, аналізу та узагальнення.

Результати: процес згортання крові складається із тромбоцитарної та коагуляційної ланок гемостазу. Коагуляційний гемостаз відбувається шляхом каскадної активації факторів згортання, в ході якої формується протромбіназний комплекс, що перетворює протромбін на тромбін, який, в свою чергу, каталізує перетворення фібриногену на фібрин, з формуванням фібринового тромбу [4].

Фармакологічною мішенню АВК є субодиниця 1 комплексу вітамін К-епоксидредуктази, зв'язуючись з якою вони гальмують процеси відновлення 2,3-епоксиду вітаміну К до гідрохінону вітаміну К, знижуючи швидкість вітамін-К-залежного карбоксилювання та порушуючи синтезу II, VII, IX і X факторів згортання крові. Фармакологічна дія АВК розвивається поступово, характеризується варіабельністю ефекту та потребує лабораторного контролю [5, 6].

ПОАК селективно блокують активні фактори коагуляції, швидко і оборотно зв’язуючись зі своїми мішенями – фактором Ха (ривароксабан, едоксабан, апіксабан) та IIа (дабігатран) [2]. Селективність забезпечує більш безпечне та ефективне лікування: фармакокінетика, здебільшого, не є пов’язаною з харчуванням, потреба в рутинному моніторингу відсутня, а ризик кровотеч знижений [7]. Крім того ПОАК мають ряд плейотропних ефектів. Через вплив на серинові протеази, активуються протеїназ-активовані рецептори в ендотеліальних клітинах, що робить можливою регуляцію запалення та ангіогенезу [2].

Висновок: пероральні антикоагулянти прямої дії – інгібітори факторів IIа і Ха є сучасним препаратами для профілактики тромбозів завдяки високоселективним механізмам дії, передбачуваній фармакодинаміці та сприятливому профілю безпеки.

Ключові слова: тромбоз, молекулярна фармакологія, антитромботичні лікарські засоби, антикоагулянти прямої дії, прямі інгібітори тромбіна, прямі інгібітори Ха фактора.

Література:

1. Klemen ND, Feingold PL, Hashimoto B, Wang M, Kleyman S, Brackett A, et al. Mortality risk associated with venous thromboembolism: a systematic review and Bayesian meta-analysis. Lancet Haematol. 2020;7(8):e583-e593. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30211-8.
2. Atzemian N, Kareli D, Ragia G, Manolopoulos VG. Distinct pleiotropic effects of direct oral anticoagulants on cultured endothelial cells: a comprehensive review. Front Pharmacol. 2023;14:1244098. doi: 10.3389/fphar.2023.1244098.

3. Mahaboob S, Ganesh GNK, Arun KP, Rajendran SD. Various factors influencing the enantiomers of warfarin pharmacokinetics: a systematic review of population pharmacokinetics. J Pharmacol Pharmacother. 2023;14(1):31-42. doi: 10.1177/0976500X231211401.
4. Park S, Park JK. Back to basics: the coagulation pathway. Blood Res. 2024;59:35. doi: 10.1007/s44313-024-00040-8.
5. Tie JK, Stafford DW. Structure and function of vitamin K epoxide reductase. Vitam Horm. 2008;78:103-130. doi: 10.1016/S0083-6729(07)00006-4.
6. Geng K, Shen C, Wang X, Wang W, Shao W, Wang W, et al. A physiologically-based pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling approach for drug-drug-gene interaction evaluation of S-warfarin with fluconazole. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2024;13(5):853-869. doi: 10.1002/psp4.13123.
7. Yang J, Jing J, Chen S, Liu X, Wang J, Pan C, et al. Reversal and resumption of anticoagulants in patients with anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. Eur J Med Res. 2024;29(1):252. doi: 10.1186/s40001-024-01816-5.

ФАРМАКОДИНАМІКА СУМАТРИПТАНУ – МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ ІНГІБУВАННЯ НЕЙРОГЕННОГО ЗАПАЛЕННЯ ПРИ МІГРЕНІ

Холоденко К. М

Науковий керівник: д.мед.н., професорка Гнатюк В. В
Кафедра фармакології.
Завідувач кафедри: д.мед.н., професорка Зайченко Г. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: мігрень – хронічне неврологічне захворювання, яке проявляється приступами сильного головного болю, вражає різні вікові групи, є однією з провідних причин ранньої інвалідизації у осіб працездатного віку [1, 2]. Враховуючи високий рівень розповсюдженості та соціальну важливість хвороби [1], пошук нових високоселективних лікарських засобів є актуальною задачею сучасної фармакології.

Мета роботи: розглянути молекулярні механізми дії суматриптану під час лікування нейрогенного запалення при мігрені.

Матеріали та методи дослідження: проведено аналіз наукової літератури на платформах PubMed, Web of Science, Google Scholar щодо молекулярних механізмів розвитку нейрогенного запалення при мігрені, ефективності застосування суматриптану у хворих на мігрень. Використовували методи пошуку, аналізу та узагальнення.

Результати дослідження: відповідно до останніх досліджень мігрень, яка раніше вважалась цереброваскулярним розладом, сьогодні розглядається як хвороба з більш складними патогенезом, при якому важливе місце надається тригеміноваскулярній системі. Активація останньої призводить до вазодилатації судин твердої мозкової оболонки, вивільненню нейропептидів з кінцевих закінчень трійчастого нерву та трійчастого ганглію, включаючи пептид, пов'язаний з геном кальцитоніну (CGRP), розвитку запалення [2, 3, 4].

Фармакотерапевтична ефективність суматриптану – селективного агоніста 5HT1-рецепторів серотоніну реалізується через складний каскад молекулярних взаємодій, спрямованих на купірування різних складових патогенезу мігрені. По-перше, суматриптан стимулює постсинаптичні 5-HT1B-рецептори на гладеньких м'язах менінгеальних судин, що призводить до їх селективної вазоконстрикції. По-друге, відбувається активація пресинаптичних 5-HT1D-рецепторів на периферичних закінченнях трійчастого нерва, що блокує екзоцитоз везикул з нейропептидами, зокрема вивільнення CGRP та субстанції Р, що забезпечує інгібування нейрогенного запалення. Дослідження останніх років також продемонстрували високу активність суматриптану на рівні периферичних тригемінальних гангліїв [3, 5], його здатність знижувати рівні прозапальних цитокінів (TNF-α, IL-1β), інгібувати прооксидантні ферменти (iNOS), знижувати концентрацію малонового альдегіду [2].

Висновок: фармакодинамічна ефективність суматриптану ґрунтується на високоселективній активації 5-HT1B/1D-рецепторів серотоніну, впливаючи на тригеміноваскулярну систему та відновлюючи нормальну сироваткову концентрацію CGRP, що призводить до інгібування нейрогенного запалення.

Ключові слова: мігрень, тригеміноваскулярна система, нейрогенне запалення, суматриптан, молекулярна фармакологія, пептид, пов'язаний з геном кальцитоніну.

Література:

1. Орос ММ, Кошмякова ТВ, Смоланка ВІ, Орос СВ. Сучасні алгоритми діагностики та лікування мігрені. НейроNews: психоневрологія та нейропсихіатрія. 2017;10(93):26-30.
2. Assadpour S, Shiran MR, Asadi P, Akhtari J, Sahebkar A. Harnessing Intranasal Delivery Systems of Sumatriptan for the Treatment of Migraine. Biomed Res Int. 2022;2022:3692065. doi: 10.1155/2022/3692065.
3. Pensato U, Cevoli S, Pierangeli G, Cortelli P. The evolutionary meaning of migraine. Cephalalgia. 2023;43(12):3331024231209303. doi: 10.1177/03331024231209303.
4. Pellesi L, Do TP, Hougaard A. Pharmacological management of migraine: current strategies and future directions. Expert Opin Pharmacother. 2024;25(6):673-683. doi: 10.1080/14656566.2024.2349791.
5. Svane N, Bällgren F, Ginosyan A, Kristensen M, Brodin B, Loryan I, et al. Regional distribution of unbound eletriptan and sumatriptan in the CNS and PNS in rats: implications for a potential central action. J Headache Pain. 2024;25(1):187. doi: 10.1186/s10194-024-01894-0.

МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ АНАЛЬГЕТИЧНОЇ ДІЇ ТЕТРОДОТОКСИНУ: БЛОКАДА ПОТЕНЦІАЛ-ЗАЛЕЖНИХ НАТРІЄВИХ КАНАЛІВ

Щербина Я. С.

Науковий керівник: старша викладачка ЗВО Михайлова А. Г.
Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології
Завідувачка кафедри: к.біол.н., доцентка Яніцька Л. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: наразі основними засобами для полегшення хронічного болю є опіоїдні анальгетики, проте вони мають низку недоліків і не завжди застосовуються по ряду причин. Натомість при розумному використанні тетродотоксину можна локально і довготривало знеболити хронічний біль від онкологічного болю, нейропатичного болю та больових синдромів, резистентних до традиційної терапії.

Мета роботи: дослідити анальгетичну дію тетродотоксину на організм людини.

Матеріали та методи дослідження: аналіз наукових публікацій і видань, пов’язаних з темою.

Результати: натрієві канали складаються з α-субодиниці та однієї або кількох менших β-субодиниць. β-субодиниці відіграють ключову роль у модифікації напругозалежності та кінетики каналу. α-субодиниця складається з чотирьох гомологічних доменів, при цьому кожен домен містить шість α-спіральних трансмембранних сегментів. Транс-мембранні сегменти з’єднані з маленькими внутрішньоклітинними та позаклітинними петлями, тоді як більші внутрішньоклітинні петлі з’єднують гомологічні домени. α-субодиниця є важливою для функціонування каналу, включаючи чутливість до напруги та селективність йонів. Варто зазначити, що в структурі натрієвих каналів виділяють двоє воріт: активаційні та інактиваційні. В стані спокою, тобто при напрузі -70 мВ, інактиваційні ворота відкриті, а активаційні – закриті. Проте під час зростання напруги з -70 мВ до +35мВ відбуваються конформаційні зміни, що призводить до одночасного відкриття двох воріт, однак через декілька мілісекунд відбувається модифікація інактиваційних воріт, що призводить до їх закриття. Зміни цього каналу лежать в основі процесу потенціалу дії, а також проведення нервового імпульсу організмом людини. [1, 3]

Тетродотоксин – це потужний інгібітор натрієвих каналів, які присутні в нервах і м'язах. Це низькомолекулярний нейротоксин з унікальною хімічною структурою. Тетродотоксин складається з позитивно зарядженої гуанідінієвої групи і піримідинового кільця, яке містить шість гідроксильних груп, розташованих у положеннях C-4, C-6, C-8, C-9, C-10 і C-11. [4].

Основною мішенню для нейротоксину є α-субодиниця натрієвого каналу, оскільки вона формує пору, через яку проходять іони натрію. Тетродотоксин зв'язується з глутаміновою та аспаргіновою кислотами, які формують селективний фільтр каналу в області S5-S6. На даному етапі тетродотоксин через свою гуанідинову групу дуже схожий на гідратований йон Натрію, тому нейротоксин з легкістю

приєднується до зовнішніх воріт і блокує їх, так як молекулярно більше, ніж пора в натрієвому каналі. Через це Натрій не потрапляє в клітину, процес деполяризації не відбувається, і загалом блокується потенціал дії. [5].

Однак в медицині навчились застосовувати нейротоксин., Справа в тому, що на поверхні больових рецепторів розташовані натрієві канали типу NaV1.7, NaV1.8 та NaV1.9. Саме цей тип каналів має високу спорідненість з тетродотоксином, якщо ж говорити про рецептори серця і м'язів то тип натрієвих каналів на їх поверхні має нижчу спорідненість з нейротоксином, однак за великої концентрації тетродотоксин може блокувати і ці канали, призводячи до летальних наслідків. Тому якщо вводити тетродотоксин підшкірно, навколо нерва, то він діятиме місцево лише в ділянці введення, забезпечуючи локальну аналгезію. [2]

Висновок: таким чином аналгетичний ефект тетродотоксину базується на розумінні його молекулярних взаємодій з натрієвими каналами . Нейротоксин специфічно зв'язується з α-субодиницею, і блокує надходження Натрію в клітину. Внаслідок цього інгібується потенціал дії, тобто рецептор не може передати сигнал по нервовому волокну. Саме через таку можливість тетродотоксин можуть застосовувати в медицині для довготривалого і локального полегшення больових відчуттів.

Ключові слова: тетродотоксин, аналгезія, блокада натрієвих каналів

Література:

1. Huerta MÁ, de la Nava J, Artacho-Cordón A, Nieto FR. Efficacy and security of tetrodotoxin in the treatment of cancer-related pain: systematic review and meta-analysis. Mar Drugs. 2023;21(5):316. doi: 10.3390/md21050316.
2. González-Cano R, Ruiz-Cantero MC, Santos-Caballero M, Flores CM, Murano G, Cobos EJ, et al. Tetrodotoxin, a potential drug for neuropathic and cancer pain relief? Toxins (Basel). 2021;13(7):483. doi: 10.3390/toxins13070483.
3. Narahashi T. Tetrodotoxin. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci. 2008;84(5):147-154. doi: 10.2183/pjab.84.147.
4. Nieto FR, Cobos EJ, Tejada MÁ, Sánchez-Fernández C, González-Cano R, Cendán CM, et al. Tetrodotoxin (TTX) as a therapeutic agent for pain. Mar Drugs. 2012;10(2):281-305. doi: 10.3390/md10020281.
5. Li Y, Yuan T, Huang B, Zhou Y, Zhao Y, Zhang X, et al. Structure of human Na_V1.6 channel reveals Na+ selectivity and pore blockade by 4,9-anhydro-tetrodotoxin. Nat Commun. 2023;14(1):1030. doi: 10.1038/s41467-023-36766-9.

Nosological Oncogenetics Section / Секція нозологічної онкогенетики

ОСОБЛИВОСТІ ВРОДЖЕНИХ ПУХЛИН ГОЛОВНОГО МОЗКУ: КЛІНІКО-ГЕНЕТИЧНИЙ ПРОФІЛЬ ТА ОПТИМІЗАЦІЯ НЕЙРООНКОЛОГІЧНОЇ ТАКТИКИ

Колесник Д. М.

Науковий керівник: д.мед.н., доцентка Турова Л. О.
Кафедра клінічної та лабораторної імунології, алергології та медичної генетики
Завідувач кафедри: д.мед.н., професор Курченко А. І.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: класичні онкологічні протоколи з дорослої практики є неефективними в застосуванні з дітьми, а застосування променевої терапії в неонатальному періоді викликає незворотні когнітивні та ендокринні розлади. Тому важливість молекулярно-генетичного профілювання в нейроонкології новонароджених є надзвичайно високою для корекції тактики ведення даних пацієнтів.

Мета роботи: проаналізувати унікальні молекулярно-генетичні особливості вроджених пухлин головного мозку та сформулювати практичні рекомендації щодо оптимізації хірургічної і таргетної тактики ведення пацієнтів.

Матеріали та методи дослідження: бібліосемантичний метод.

Результати: визначено, що генетичний ландшафт вроджених пухлин принципово відрізняється від такого у дорослих: для них не характерні мутації IDH1/2, PTEN чи ампліфікації EGFR. Натомість до 40% інфантильних гліом високого ступеня злоякісності мають драйверні злиття генів (NTRK1/2/3, ALK, ROS1). Виявлення цих химерних генів дозволяє застосовувати специфічні таргетні інгібітори (ларотректиніб, лорлатиніб) як безпечну альтернативу хіміотерапії та променевій терапії. [6] Встановлено, що вроджені пухлини мають низьке пухлинне мутаційне навантаження, що, наприклад, при тератомах (медіана 2,1 мут/Мб) робить недоцільним застосування імунотерапії.[3] Також виявлено зв'язок вроджених пухлин зі спадковими синдромами. Зокрема, карциноми судинного сплетіння асоційовані з гермінальною мутацією TP53 (синдром Лі-Фраумені), а атипові тератоїдні/рабдоїдні пухлини – з гомозиготною делецією SMARCB1 (втрата білка INI1). Водночас виявлення соматичного злиття YAP1-MAMLD1 при супратенторіальних інфантильних епендимомах асоційоване зі сприятливим прогнозом та дозволяє уникнути проведення післяопераційної ад'ювантної терапії. [1, 5]

Висновки:

1. Для всіх вроджених/інфантильних пухлин центральної нервової системи рутинне впровадження секвенування нового покоління (NGS) на специфічні генні злиття (NTRK, ALK) є обов'язковим для своєчасного призначення пероральних таргетних препаратів. [6]
2. Виявлення у пацієнта карциноми судинного сплетіння вимагає обов'язкового скринінгу на синдром Лі-Фраумені. За наявності мутації TP53 променева терапія протипоказана через ризик розвитку вторинних пухлин, пріоритетом залишається тотальне хірургічне видалення. [8]

Ключові слова: вроджені пухлини головного мозку, нейроонкологія, медична генетика, таргетна терапія, генні злиття, синдром Лі-Фраумені.

Література:

1. Huse JT. The Emerging Molecular Foundations of Pediatric Brain Tumors. J Child Neurol. 2015;30(14):1949-1953. doi: 10.1177/0883073815579709.
2. Li Y, Liu H, Cheng J, Campbell K, Salles D, Taylor MD, et al. Supratentorial Ependymomas in Infants: The Role of YAP1 and RELA Fusions. Front Oncol. 2021;11:751784. doi: 10.3389/fonc.2021.751784.
3. Zhang C, Zhong S, Chen L, Feng H, Jiang T, Zhang W, et al. Genomic characterization of intracranial teratomas. Front Oncol. 2022;12:1013722. doi: 10.3389/fonc.2022.1013722.
4. Bedei IA, Wolter A, Wieg C, Keil B, Radan AP, Heling AS, et al. Fetal Brain Tumors: A Challenge in Prenatal Diagnosis. J Clin Med. 2023;12(1):58. doi: 10.3390/jcm12010058.
5. Viaene AN, Zhang B, Martinez-Lage M, Judkins AR, Mueller S, Biegel JA, et al. Congenital tumors of the central nervous system. Brain Pathol. 2020;30(6):1171-1184. doi: 10.1111/bpa.12885.

6. Ceglie G, Vinci M, Carai A, Diomedi-Camassei F, Del Baldo G, Cacchione A, et al. Congenital High-Grade Gliomas: A Case Series and Review of the Literature. Diagnostics (Basel). 2020;10(9):648. doi: 10.3390/diagnostics10090648.
7. Brat DJ, Shehata BM, Castellano-Sanchez AA, Hawkins C, Bouffet E, Su J, et al. Congenital Glioblastoma: A Clinicopathologic and Genetic Analysis. Brain Pathol. 2007;17(3):276-281. doi: 10.1111/j.1750-3639.2007.00071.x.
8. Li Y, Cheng J, Campbell K, Salles D, Taylor MD, Juarez T, et al. Choroid Plexus Carcinomas with TP53 Germline Mutations: Management and Outcome. Front Oncol. 2021;11:751784. doi: 10.3389/fonc.2021.751784.

МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ СИСТЕМ MISMATCH-РЕПАРАЦІЇ ДНК ТА ЇХ РОЛЬ У РОЗВИТКУ ЛІНЧ-СИНДРОМУ

Компанієць А. Е.

Науковий керівник: старша викладачка Михайлова А. Г.
Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології
Завідувачка кафедри: к.біол.н., доцентка, Яніцька Л. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: система mismatch-репарації (MMR) є ключовим механізмом підтримання геномної стабільності під час реплікації ДНК. Порушення її функції лежить в основі мікросателітної нестабільності (MSI) та спадкових онкосиндромів, зокрема Лінч-синдром. Дефекти MMR спричиняють накопичення мутацій, геномну нестабільність і пухлинну трансформацію клітин, що визначає важливість цієї системи як для розуміння молекулярних механізмів канцерогенезу, так і для обґрунтування сучасних підходів до діагностики та персоналізованого лікування.

Мета роботи: охарактеризувати молекулярні механізми MMR у нормі, та з'ясувати яким чином дефекти у цій системі формують молекулярні передумови розвитку спадкового Лінч-синдрому.

Матеріали та методи дослідження: багаторівневий аналіз і структуризація сучасних наукових публікацій доказової медицини молекулярного профілю.

Результати: mismatch repair (MMR) є фундаментальним механізмом підтримання геномної стабільності під час клітинної реплікації. Основними функціями є виявлення та виправлення помилок – невідповідності у спарюванні нуклеотидів. У людини MMR реалізується через узгоджену взаємодію білкових комплексів MutS та MutL [1]. Гетеромер MutSα (MSH2–MSH6) розпізнає невідповідності «основа-основа» та малі інсерційно-делеційні петлі, тоді як MutSβ (MSH2–MSH3) – петлі більшого розміру [1, 2]. Після розпізнавання помилки MutS зазнає АТР-залежних конформаційних змін і залучає MutLα (MLH1–PMS2), який проявляє ендонуклеазну активність [2, 3].

Канонічно процес описують як три фази: розпізнавання, ексцизія, репарація [1]. Надріз новосинтезованої нитки створює субстрат для ексцизії за участю EXO1, подальше відновлення здійснюють ДНК-полімераза δ та ДНК-лігаза I [1, 3].

Сучасні моделі підкреслюють механізм «action-at-a-distance»: MutS функціонує як ковзний затискач, формує ДНК-петлі або через олігомеризацію MutLα координує віддалений надріз, що забезпечує просторово-часову інтеграцію розпізнавання та ексцизії [3]. Ці моделі добре пояснюють, чому MMR є не «локальною латкою», а інтегрованим процесом, який узгоджує пошук помилки з вибором точки ініціації вирізання на ДНК, тобто працює як система контролю якості реплікації.

Дефіцит MMR (dMMR) призводить до накопичення фреймшифт-мутацій у генах регуляції проліферації та формування MSI. Практично важливо, що MSI використовується як маркер наслідків дефекту MMR і застосовується у клінічній стратифікації пацієнтів. У разі Лінч-синдрому реалізується модель «двох ударів»: гермінальна мутація в MLH1, MSH2, MSH6 або PMS2 поєднується із соматичною інактивацією другого алеля, що призводить до біалельної втрати функції та пухлиногенезу. Також описано епігенетичні механізми вимикання, зокрема гіперметилювання промотора MLH-1[4]. Поєднання високого мутаційного навантаження, MSI та втрати контролю над репарацією створює сприятливі умови для швидкої еволюції пухлини, а тому розробка функціональних тестів dMMR для раннього виявлення ризику, дослідження механізмів чутливості MSI-пухлин до імунотерапії має значення для діагностики та вибору терапевтичної стратегії [1,4].

Висновки: дефекти або дефіцит MMR формують стійкий стан геномної нестабільності, що є молекулярною основою Лінч-синдрому та важливим біомаркером персоналізованої онкології.

Ключові слова: mismatch-репарація, MMR, Лінч-синдром, геномна стабільність, мікросателітна нестабільність, dMMR.

Література:

1. DeWitt J, Jimenez-Tovar D, Mazumder A, Haricharan S. Advances in diagnostic and therapeutic applications of mismatch repair loss in cancer. DNA Repair (Amst). 2025;146:103822. doi: 10.1016/j.dnarep.2025.103822.
2. Kluk A, Gryczka H, Braszka M, Ałtyn R, Markiewicz H, Ślężak JK, et al. Hereditary endometrial cancer: Lynch Syndrome, mismatch repair deficiency, and emerging genetic predispositions-A comprehensive review with clinical and laboratory guidelines. Int J Mol Sci. 2026;27(3):1304. doi: 10.3390/ijms27031304.
3. Collingwood BW, Witte SJ, Manhart CM. Action-at-a-distance in DNA mismatch repair: mechanistic insights and models for how DNA and repair proteins facilitate long-range communication. Biomolecules. 2024;14(11):1442. doi: 10.3390/biom14111442.
4. Bateman AC. DNA mismatch repair proteins: scientific update and practical guide. J Clin Pathol. 2021;74(4):264-268. doi: 10.1136/jclinpath-2020-207281.

МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ ТА АДЕНОКАРЦИНОМИ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ: РОЛЬ ІНСУЛІНОПОДІБНИХ ФАКТОРІВ РОСТУ ТА ЕКЗОСОМ

Коткова Ю. С.

Науковий керівник: к.біол.н., асистентка Єжель І. М.
Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології
Завідувач кафедри: к.біол.н., доцентка Яніцька Л. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: гіперінсулінемія та підвищена біодоступність IGF-1 сприяють канцерогенезу, тоді як пухлинні екзосоми поглиблюють метаболічні порушення, формуючи взаємопідсилювальний механізм.

Мета роботи: проаналізувати двосторонній зв'язок між аденокарциномою підшлункової залози та цукровим діабетом, зокрема роль екзосом і осі IGF-1/mTOR.

Матеріали та методи дослідження: системний аналіз сучасних наукових джерел щодо ролі інсулінових, IGF-сигнальних шляхів та екзосом.

Результати: протокова аденокарцинома підшлункової залози (PDAC) складає понад 90% усіх випадків раку цього органа. Незважаючи на розвиток медицини, 5-річна виживаність становить близько 11,5%. Однією з найбільш характерних клінічних особливостей PDAC є її тісний зв'язок із цукровим діабетом: у 40–80% пацієнтів діабет розвивається або як фактор ризику, або як паранеопластичний симптом, що передує діагнозу.

На ранніх етапах онкогенезу пухлина функціонує як дистантний ендокринний модулятор, використовуючи екзосоми для системної експансії. Центральним медіатором виступає адреномедулін та специфічні мікроРНК, які транспортуються до β-клітин острівців Лангерганса [1, 2]. Це ініціює стан хронічного стресу ендоплазматичного ретикулуму та пригнічує секрецію інсуліну. У скелетних м'язах та адипоцитах активується серин-треоніновий каскад p38 MAPK, який блокує фосфорилювання субстрату інсулінового рецептора (IRS-1), блокуючи канонічний шлях засвоєння глюкози. Результатом є системна інсулінорезистентність.

Гіперінсулінемія, асоційована з цукровим діабетом, сприяє росту протокової аденокарциноми підшлункової залози (PDAC) через перехресну активацію рецептора інсуліноподібного фактора росту-1 (IGF-1R) [3,4]. Пухлинні клітини PDAC переважно експресують ізоформу рецептора інсуліну IR-A, яка здатна зв'язувати як інсулін, так і IGF-II, трансформуючи метаболічні сигнали у мітогенні. Одночасно гіперінсулінемія пригнічує синтез печінкових IGF-зв'язувальних білків, що підвищує рівень вільного IGF-1 і посилює активацію проліферативних каскадів. Сигналізація через IR-A та IGF-1R конвергує на рівні mTORC1 через два ключові шляхи: PI3K/Akt/mTOR, який стимулює гліколіз, синтез білка та пригнічує апоптоз, і Ras/Raf/MAPK (ERK), що індукує епітеліально-мезенхімальний перехід, інвазію та підвищену проліферацію пухлинних клітин [4].

Екзосоми PDAC також ініціюють формування преметастатичних ніш у дистантних органах, зокрема печінці, через активацію TGF-β, ремоделювання позаклітинного матриксу та формування імуносупресивного мікрооточення [2]. Паралельно метаболічний дисбаланс і підвищена біодоступність IGF-1 посилюють пухлинну прогресію та пригнічують протипухлинну імунну відповідь [3, 4].

Висновок: молекулярний зв'язок між ЦД та аденокарциномою підшлункової залози зумовлений екзосомною сигналізацією та активацією осі IGF-1. Екзосомна системна сигналізація та активація осі IGF-1 лежать в основі високої діагностичної й терапевтичної складності PDAC.

Ключові слова: Цукровий діабет, аденокарцинома підшлункової залози, екзосоми, інсуліноподібний фактор росту (IGF-1).

Література:

1. Javeed N, Sagar G, Dutta SK, Smyrk TC, Lau JS, Bhattacharya S, et al. Pancreatic Cancer-Derived Exosomes Cause Paraneoplastic beta-cell Dysfunction. Clin Cancer Res. 2015;21(7):1722-1733. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2022.
2. Fang X, Lan H, Jin K, Qian J. Pancreatic cancer and exosomes: role in progression, diagnosis, monitoring, and treatment. Front Oncol. 2023;13:1149551. doi: 10.3389/fonc.2023.1149551.
3. Trajkovic-Arsic M, Kalideris E, Siveke JT. The role of insulin and IGF system in pancreatic cancer. J Mol Endocrinol. 2013;50(3):R67-74. doi: 10.1530/JME-12-0259.
4. Rozengurt E. Mechanistic target of rapamycin (mTOR): a point of convergence in the action of insulin/IGF-1 and G protein-coupled receptor agonists in pancreatic cancer cells. Front Physiol. 2014;5:357. doi: 10.3389/fphys.2014.00357.

МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ ЗЛОЯКІСНОЇ ТРАНСФОРМАЦІЇ КІСТОЗНИХ НОВОУТВОРЕНЬ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

Кузнецов О. О.

Науковий керівник: асистентка кафедри Александренко Н. О.
Кафедра патофізіології
Завідувач кафедри: д.мед.н., професор Зябліцев С. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: за даними літератури кістозні новоутворення підшлункової залози стають випадковою знахідкою під час радіологічного обстеження пацієнтів з частотою 1-3% при виконанні КТ і 2-20% у загальній популяції та 30-49% у старшій віковій групі (60+ років) при виконанні МРТ [1]. Внутрішньопротокова папілярна муцинозна неоплазія (IPMN) та муцинозна кістозна неоплазія (MCN) – морфологічні форми, що найчастіше зустрічаються серед кістозних новоутворень і асоціюються з потенційним злоякісним переродженням у протокову аденокарциному підшлункової залози (PDAC) – шосте за рівнем смертності онкологічне захворювання у світі з 5-річним рівнем виживаності 8-10% [2, 3, 4, 5]. Через це розуміння молекулярних механізмів малігнізації IPMN та MCN необхідне для ранньої стратифікації ризику та попередження розвитку інвазивних форм раку підшлункової залози.

Мета роботи: визначити патофізіологічне підґрунтя злоякісної трансформації кістозних новоутворень підшлункової залози на прикладі IPMN та MCN.

Матеріали та методи дослідження: дослідження виконано у форматі огляду літератури. Проведено пошук наукових публікацій за ключовими словами у науковометричних базах PubMed, Scopus та Web of Science. Внаслідок аналізу результатів пошуку було відібрано літературні джерела за останні 5 років, які найбільш якісно висвітлювали поставлену проблему.

Результати: IPMN – макроскопічне внутрішньопротокове новоутворення розміром понад 5 мм, що характеризується кістозним розширенням панкреатичних проток, папілярним розростанням муцин-продукуючого неопластичного епітелію і переважною локалізацією в голівці залози [1, 3, 6]. На підставі визначення експресії апомуцинів клітинами IPMN виокремлено 3 епітеліальні підтипи пухлини: низькодиференційований шлунковий (MUC5AC, MUC6), високодиференційовані кишковий (MUC2, MUC5AC, CDX2) та панкреатобіліарний (MUC1, MUC5AC, MUC6) [4, 5, 7].

Сучасна концепція злоякісної трансформації виокремлює 2 гіпотетичні шляхи прогресування IPMN: кишковий, що веде до утворення інвазивної колоїдної карциноми, та позакишковий (шлунко-

вий/панкреатобіліарний), що призводить до формування тубулярної карциноми. Ініціація обох шляхів пов'язана з мутаціями KRAS та GNAS, а етап прогресії визначається супутніми мутаціями CDX2 та RNF43 для кишкового та PTEN або LKB1 для позакишкового шляхів. Також характерною для стадії високодиференційованої дисплазії та переходу до інвазивної карциноми є мутація генів-драйверів "Великої четвірки" (KRAS, TP53, CDKN2A, SMAD4) [4, 5, 8]. Значну роль у прогресуванні захворювання відіграють епігенетичні модифікації, а саме: альтернативний сплайсинг РНК, дисрегуляція метилювання ДНК, аномальні модифікації гістонів, ремоделювання хроматину й експресія некодуючих РНК [5, 9].

Доведено, що хронічне запалення сприяє канцерогенезу за рахунок циклічності пошкодження паренхіми залози. Щодо IPMN факт супутнього запального процесу підтверджується аналізом аспіраційного вмісту кіст, що характеризується високим рівнем простагландину Е2 (ПГЕ2) та інтерлейкіну-1β (Іл-1β) [5]. Дані секвенування 16S рРНК демонструють присутність *Fusobacterium nucleatum* та *Granulicatella adiacens* у рідині кіст, що додатково свідчить про локальне запальне мікрооточення пухлини [5].

MCN – кістозна муцин-продукуюча епітеліальна неоплазія, що зустрічається у 98% випадків серед жінок. Пухлина характеризується вираженою стромою оваріального типу, відсутністю зв'язку з протоковою системою підшлункової залози та переважною локалізацією в тілі або хвості залози (ризик малігнізації <15%) . Генетичні зміни і шляхи трансформації MCN подібні до IPMN, за винятком мутації GNAS, яка спостерігається рідко [3, 4, 5, 6, 8, 10].

Висновок: злоякісна трансформація IPMN та MCN грунтується на генетичних мутаціях, епігенетичних модифікаціях і супутньому хронічному запаленні, що пов'язане з присутністю бактеріальної флори. Ініціаторами пухлинної прогресії визнано мутації генів KRAS та GNAS, що у комбінації з мутаціями CDX2 та RNF43 або PTEN та LKB1 визначають морфологічний шлях малігнізації. Сучасні наукові дослідження спрямовані на встановлення й інтеграцію чітких критеріїв молекулярної діагностики кістозних новоутворень в алгоритми клінічної оцінки й вибору тактики лікування.

Ключові слова: кістозні новоутворення, підшлункова залоза, злоякісна трансформація, IPMN, MCN

Література:

1. Ohtsuka T, Fernandez-Del Castillo C, Furukawa T, Hijioka S, Jang JY, Lennon AM, et al. International evidence-based Kyoto guidelines for the management of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. Pancreatology. 2024;24(2):255-270. doi: 10.1016/j.pan.2023.12.009.
2. Ducreux M, Seufferlein T, Ba-Akunin G, Beets-Tan RG, Conroy T, Gill V, et al. Pancreatic cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2023;34(11):987-1002. doi: 10.1016/j.annonc.2023.08.009.
3. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Pancreatic adenocarcinoma (Version 2.2025) [Internet]. Plymouth Meeting (PA): NCCN; 2025. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf
4. Hu Y, Jones D, Esnakula AK, Krishna SG, Chen W. Molecular Pathology of Pancreatic Cystic Lesions with a Focus on Malignant Progression. Cancers (Basel). 2024;16(6):1183. doi: 10.3390/cancers16061183.
5. Makino Y, Oyama K, Sagara A, Ishigami K, Nakachi K. Molecular pathology of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: Current understanding and perspectives on malignant progression. J Gastroenterol. 2025;60(3):142-155. doi: 10.1007/s00535-025-02328-7.
6. Thompson ED. Neoplastic Progression in Macroscopic Precursor Lesions of the Pancreas. Arch Pathol Lab Med. 2024;148(9):980-988. doi: 10.5858/arpa.2023-0358-RA.
7. Raut P, Nimmakayala RK, Batra SK, Ponnusamy MP. Clinical and Molecular Attributes and Evaluation of Pancreatic Cystic Neoplasm. Biochim Biophys Acta Rev Cancer. 2023;1878(1):188851. doi: 10.1016/j.bbcan.2022.188851.
8. Yang S, Chen T, Cui M, Hu Y. Genomic alterations in pancreatic cystic neoplasms: from molecular characterization to precision clinical management. Int J Surg. 2025;111(10):7053-7071. doi: 10.1097/JS9.0000000000002814.
9. Zhang W, Jiang T, Xie K. Epigenetic reprogramming in pancreatic premalignancy and clinical implications. Front Oncol. 2023;13:1024151. doi: 10.3389/fonc.2023.1024151.
10. Pea A, Bevere M, Gkountakos A, Pasini D, Fiorini D, Mafficini A, et al. Mucinous cystic neoplasms and simple mucinous cysts are two distinct precursors of pancreatic cancer: clinicopathological, genomic, and transcriptomic characterization. J Pathol. 2025;266(4-5):421-434. doi: 10.1002/path.6437.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ЛІМФОМ, БІОХІМІЧНІ МАРКЕРИ ЇХ ДІАГНОСТИКИ

Лінніков К. О.

Науковий керівник: к.хім.н. старший викладач Кравченко О. В.
Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології
Завідувачка кафедри: к.біол.н., доцентка Яніцька Л. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: неходжкінські лімфоми є найрозповсюдженішими гемопоетичними злоякісними новоутвореннями і складають 4.3% від всіх випадків онкозахворювань, на лімфому Ходжкіна припадає 0.5-1% [1, 2].

Мета роботи: аналіз та оцінка ролі різних факторів на розвиток хвороби. Роль вірусу Епштейна-Барр в розвитку лімфом.

Матеріали та методи дослідження: аналіз та узагальнення сучасних літературних джерел, опублікованих досліджень з баз PubMed, Google Scholar тощо, що стосуються причин розвитку та діагностики лімфом.

Результати: лімфоми – це достатньо велика група злоякісних захворювань крові, які в першу чергу вражають лімфатичну систему. На сьогоднішній день наука дає нам зрозуміти, що їх розвиток пов'язаний з поєднанням генетичних порушень, змін у роботі імунної системи та впливом вірусів, серед яких провідну роль відіграє вірус Епштейна–Барр [1, 2].

На молекулярному рівні розвиток лімфом часто пов'язаний із хромосомними транслокаціями та мутаціями в генах, що контролюють проліферацію і клітинний цикл клітин. Найчастіше описуються перебудови за участю генів MYC, BCL2 та BCL6, TP53, NOTCH1, а також порушення регуляції клітинного циклу через інактивацію CDKN2A . Унаслідок цього, клітини втрачають контроль над поділом і уникають запрограмованої смерті, що створює умови для онкогенезу. Окрему роль відіграють епігенетичні зміни – метилювання ДНК та модифікації гістонів, які впливають на експресію генів і можуть визначати агресивність захворювання та чутливість до лікування [2, 3].

Склад імунних клітин у тканині пухлини безпосередньо впливає на перебіг хвороби. Співвідношення $CD4^+$ та $CD8^+$, Т-лімфоцитів, кількість $FoxP3^+$ регуляторних клітин, наявність макрофагів та рівень експресії PD-L1. Формування імуносупресивного середовища сприяє прогресуванню процесу та розвитку резистентності до лікування [1,2,3].

Окремо слід підкреслити роль вірусу Епштейна–Барр. Після інфікування він здатний тривалий час зберігатися у В-лімфоцитах у латентному стані. Вірусні протеїни (LMP1, LMP2A, EBNA) активують сигнальні шляхи, що стимулюють проліферацію клітин і пригнічують їх природну загибель. Крім того, вірус сприяє імунному «ухиленню» пухлини через підвищення експресії PD-L1 та інші механізми пригнічення імунної відповіді. За даними досліджень, ВЕБ-позитивні випадки лімфоми Ходжкіна становлять приблизно 30–50 % і частіше трапляються у дітей та осіб старшого віку. У частини пацієнтів ВЕБ-асоційований варіант може мати більш агресивний перебіг [1, 2, 3].

Для діагностики та оцінки прогнозу існують біохімічні маркери. У клінічній практиці часто визначають рівень лактатдегідрогенази (ЛДГ), β_2-мікроглобуліну та С-реактивного протеїну, оскільки їх підвищення може свідчити про наявність злоякісного процесу. Для лімфоми Ходжкіна інформативними є рівні розчинного CD30 та TARC, а також показники цитокінового профілю. Молекулярні дослідження включають виявлення генетичних перебудов (MYC, BCL2, BCL6), визначення індексу проліферації Ki-67, оцінку статусу PD-L1 та наявності ВЕБ-ДНК у тканині або крові методом ПЛР [1, 2, 3].

Висновки: лімфоми є найрозповсюдженішими гемопоетичними злоякісними новоутвореннями, які розвиваються при порушеннях за участі певних генів, а також при наявності вірусу Епштейна-Барр в значної кількості пацієнтів. Розуміння молекулярно-генетичних механізмів розвитку лімфом дає змогу для діагностики та подальшого лікування захворювань.

Ключові слова: лімфома, онкогенез, вірус Епштейна-Барр, біохімічні маркери.

Література:

1. Kos IA, Thurner L, Bittenbring JT, Christofyllakis K, Kaddu-Mulindwa D. Advances in Lymphoma Molecular Diagnostics. Diagnostics (Basel). 2021;11(12):2174. doi: 10.3390/diagnostics11122174.
2. Wang Z, Feng S, Yao X, Zhao R, Li Y, Zheng M, et al. Molecular pathology of lymphoma and its treatment strategies: from mechanistic elucidation to precision medicine. Front Immunol. 2025;16:1620895. doi: 10.3389/fimmu.2025.1620895.
3. Oncohema Key. Molecular biology of lymphomas [Internet]. 2025. Available from: https://oncohemakey.com/molecular-biology-of-lymphomas/

ОНКОСУПРЕСИВНА ФУНКЦІЯ FXR: ПАТОБІОХІМІЧНИЙ ЗВ'ЯЗОК МЕТАБОЛІЗМУ ЖОВЧНИХ КИСЛОТ ІЗ РОЗВИТКОМ ГЕПАТОЦЕЛЮЛЯРНОЇ КАРЦИНОМИ

Миронюк А. А.

Науковий керівник: к.хім.н., доцентка Оберніхіна Н. В.
Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології
Завідувачка кафедри: к.біол.н., Яніцька Л. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: поширеність гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) стрімко зростає на тлі епідемії метаболічних розладів, що актуалізує вивчення патобіохімічних механізмів її ініціації. Центральною ланкою гепатоканцерогенезу є порушення гомеостазу жовчних кислот (ЖК), які в надмірних концентраціях стають цитотоксичними та прозапальними агентами. Ключовим регулятором внутрішньоклітинного рівня ЖК є фарнезоїдний Х-рецептор (FXR). При хронічних метаболічних захворюваннях захисна функція FXR часто пригнічується. Ця втрата молекулярного контролю запускає каскад патогенних подій, що індукують розвиток ГЦК.

Мета роботи: розглянути біохімічні механізми онкосупресивної дії FXR у печінці та проаналізувати, яким чином дисрегуляція обміну ЖК на тлі метаболічних розладів призводить до розвитку ГЦК.

Матеріали та методи дослідження: проведено аналіз наукових робіт щодо ролі FXR як регулятора гомеостазу ЖК та онкосупресора; досліджено патобіохімічні механізми, через які дисфункція цього рецептора сприяє ініціації та прогресуванню ГЦК.

Результати: FXR є фактором транскрипції, лігандами для якого слугують ендогенні ЖК [1]. Центральний пул даного рецептора локалізується в гепатоцитах [2]. Функціонування FXR тісно пов'язане з енергетичним метаболізмом клітини, зокрема з пентозофосфатним шляхом (ПФШ) [3]. Дослідження демонструють, що експресія самого гену FXR регулюється рівнем глюкози через проміжні метаболіти ПФШ (ксилулозо-5-фосфат), що робить цей рецептор важливою ланкою в обміні вуглеводів та ліпідів [3].

Основними функціями FXR є онкосупресивна та протизапальна дії, які реалізуються шляхом інгібування Wnt/β-катенінового та NF-kB сигнальних каскадів [2,4]. Крім того, він захищає печінку від токсичного впливу накопичених ЖК шляхом регуляції їх синтезу та транспорту за механізмом негативного зворотного зв'язку. Висока концентрація ЖК є характерною для таких метаболічних порушень як ожиріння, цукровий діабет 2-го типу та стеатозна хвороба печінки. Підвищення внутрішньоклітинної концентрації ЖК спонукає активацію FXR, який інгібує холестерин-7α-гідроксилазу (CYP7A1) – ключовий ензим синтезу ЖК [5]. Для гідроксилювання стероїдного ядра холестерину CYP7A1 потребує молекулярного кисню та відновлених еквівалентів у формі НАДФН, головним джерелом якого у клітині є ПФШ. Стійка гіперглікемія інтенсифікує активність ПФШ, збільшуючи продукцію НАДФН, який спрямовується на синтез ЖК. Паралельно, хронічне запалення інгібує активність FXR, спричиняючи неконтрольований синтез ЖК. Надмірна витрата НАДФН на гідроксилювання холестерину виснажує його пул та пригнічує НАДФН-залежну глутатіонредуктазу. Дефіцит відновленого глутатіону на тлі накопичених ЖК індукує окислювальний стрес та геномну нестабільність.

Наслідком дисфункції FXR, спричиненої гіперглікемією та запаленням, стає каскад патогенних подій: розгальмування CYP7A1 призводить до накопичення токсичних ЖК, мітохондріальної дисфункції (генерації активних форм кисню) та окислювального стресу, що викликає масивне пошкодження

ДНК [2, 3]. Разом з тим активація сигнального каскаду Wnt/β-катеніну трансформує регенерацію гепатоцитів у неконтрольовану проліферацію клітин із мутованою ДНК, а посилення активності прозапальних шляхів (NF-κB, STAT3) блокує апоптоз, дозволяючи їм виживати [2]. Така комбінація факторів є основним драйвером розвитку ГЦК.

Висновки: FXR є центральним регулятором гомеостазу ЖК, який виконує потужну онкосупресивну функцію. Дисфункція FXR при метаболічних захворюваннях призводить до втрати контролю над кількістю ЖК, запаленням та клітинною проліферацією, що є ключовими ланками патогенезу ГЦК. Подальше вивчення молекулярних механізмів сигналізації FXR є необхідним для розробки нових таргетних терапевтичних стратегій, спрямованих на відновлення його захисної активності для профілактики та лікування ГЦК.

Ключові слова: гепатоцелюлярна карцинома, жовчні кислоти, канцерогенез, фарнезоїдний Х-рецептор.

Література:

1. Chiang JYL, Ferrell JM. Discovery of farnesoid X receptor and its role in bile acid metabolism. Mol Cell Endocrinol. 2022;548:111618. doi: 10.1016/j.mce.2022.111618.
2. Girisa S, Henamayee S, Parama D, Rana V, Dutta U, Kunnumakkara AB, et al. Targeting Farnesoid X receptor (FXR) for developing novel therapeutics against cancer. Mol Biomed. 2021;2(1):21. doi: 10.1186/s43556-021-00035-2.
3. Liao DX, An X, Huang GX, Yuan TL, et al. The impact of metabolic reprogramming in hepatocellular carcinoma on T cell. Front Immunol. 2025;16:1696113. doi: 10.3389/fimmu.2025.1696113.
4. Huang X, Fan M, Huang W. Pleiotropic roles of FXR in liver and colorectal cancers. Mol Cell Endocrinol. 2022;543:111543. doi: 10.1016/j.mce.2021.111543.
5. Tsuei J, Chau T, Mills D, Wan YJ. Bile acid dysregulation, gut dysbiosis, and gastrointestinal cancer. Exp Biol Med (Maywood). 2014;239(11):1489-1504. doi: 10.1177/1535370214538743.

MSI-H ТА dMMR ЯК МОЛЕКУЛЯРНІ ПРЕДИКТОРИ ЕФЕКТИВНОСТІ ІМУНОТЕРАПІЇ ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОМУ РАКУ

Осипчук М. С.

Науковий керівник: к.хім.н., старша викладачка Кравченко О. В.
Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології
Завідувач кафедри: к.біол.н., доцентка Яніцька Л. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м.Київ, Україна

Актуальність: колоректальний рак (CRC) утримує провідні позиції серед злоякісних новоутворень за рівнем захворюваності та смертності у світі. За офіційними даними GLOBOCAN, у 2022 році було зареєстровано приблизно 1,93 млн нових випадків.[1]. Імунотерапія демонструє ефективність здебільшого у пацієнтів з MSI-H та dMMR[2] .

Мета роботи: проаналізувати сучасні дані щодо ролі MSI-H та dMMR як молекулярних предикторів в ефективності імунотерапії.

Матеріали та методи дослідження: аналіз наукових публікацій 2019-2025рр. з приводу клінічних досліджень присвячених молекулярним механізмам MSI-H/dMMR та їх клінічному значенню, відібраних з Google Scholar та PubMed.

Результат: dMMR зумовлює накопичення мутацій у мікросателітних ділянках ДНК та формування гіпермутованого фенотипу[3]. MSI виявляється приблизно у 15% усіх випадках CRC, з яких 3% пов'язані із синдромом Лінча, а інші 12% спричинені гіперметилюванням промотора гену MLH1.[4] Статус MSI отримується, якщо один із генів MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 мав патологічну мутацію.[5] При мутаційному навантажені пухлини (TMB) спостерігається більш щільна інфільтрація активованих $CD8^+$ TL, за рахунок великої кількості неоантигенів, ніж у пухлинах MSS, яка має менш виражений TMB. Це свідчить, що CRC особливо схильний до цитотоксичної імунної відповіді. [6] PD-1/PD-L1 є ключовою імунною контрольною точкою, активація якої пригнічує протипухлинну Т-клітинну відповідь. Експресія PD-L1 пухлинними клітинами сприяє уникненню імунного нагляду. Коли PD-L1 зв'язується з PD-1, результатом є контргальмівна негативна петля зворотного зв'язку, в нормі вона є захисною,

що запобігає дії власної імунної системи. Деякі види раку, як CRC використовує цей негативний зворотний зв'язок, змушуючи клітини експресувати PD-L1, щоб уникнути імуномоніторингу. [7] MSI-H пухлини формують імуногенне мікрооточення, що обґрунтовує високу ефективність блокади PD-1. У дослідженнях KEYNOTE-177, було оцінено протипухлинну активність пембролізумабу порівняно з хіміотерапією ± бевацизумабом або цетуксимабом як першою лінією терапії для пацієнтів з метастазами CRC з MSI-H/dMMR. Встановлено кращі показники виживаності без прогресування при прембо у 12 та 24 місяці становили 55,3% і 48,3%, проти 37,3% і 18,6% при хіміотерапії; рівень побічних явищ, пов'язаних із лікуванням ≥3 ступеня, становив 22% проти 66% для пембро проти хіміотерапії. [8] На основі цих аналізів у 2020р. FDA схвалила пембролізумаб як основний методом першої лінії терапії. [9] Крім пембролізумабу, клінічну ефективність продемонстрували новілумаб як у режимі монотерапії так і в комбінації з іпілімумабом (інгібітор CTLA-4 TL), у дослідженнях CheckMate-142, підвищення ORR до понад 60%, а також тривалий контроль захворювання, хоча і супроводжується більшою частотою імуно-опосередкованих побічних явищ III–IV ступеня. [10]

Висновок: MSI-H та dMMR є основними молекулярними предикторами ефективності імунотерапії при CRC. Підвищене мутаційне навантаження та імуногенне мікрооточення визначають чутливість таких пухлин до блокади PD-1. Визначення MSI/dMMR-статусу має ключове значення для персоналізованого вибору терапії.

Ключові слова: мікросателітна нестабільність; дефіцит репарації неспівпадінь; MSI-H; dMMR; інгібітори PD-1; колоректальний рак.

Література:

1. International Agency for Research on Cancer. Cancer Today [Internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2026 [cited 2026 Feb 25]. Available from: https://gco.iarc.fr/today
2. Zhang X, Wu T, Cai X, Dong J, Xia C, Zhou Y, et al. Neoadjuvant Immunotherapy for MSI-H/dMMR Locally Advanced Colorectal Cancer: New Strategies and Unveiled Opportunities. Front Immunol. 2022;13:795972. doi: 10.3389/fimmu.2022.795972.
3. Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, Sidransky D, Eshleman JR, Burt RW, et al. A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of MSI in colorectal cancer. J Clin Oncol. 1998;16(11):3067-3076. doi: 10.1200/JCO.1998.16.11.3067.
4. Ionov Y, Peinado MA, Malkhosyan S, Shibata D, Perucho M. Ubiquitous somatic mutations in simple repeated sequences reveal a new mechanism for colonic carcinogenesis. Nature. 1993;363(6429):558-561. doi: 10.1038/363558a0.
5. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, de la Chapelle A, Ruschoff J, et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. J Natl Cancer Inst. 2004;96(4):261-268. doi: 10.1093/jnci/djh034.
6. Samstein RM, Lee CH, Shoushtari AN, Hellmann MD, Shen R, Janjigian YY, et al. Beyond microsatellite testing: assessment of tumor mutational burden identifies subsets of colorectal cancer who may respond to immune checkpoint inhibition. Clin Cancer Res. 2021;27(17):4680-4690. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-1072.
7. Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F, Kirilovsky A, Mlecnik B, Lagorce-Pages C, et al. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. Science. 2006;313(5795):1960-1964. doi: 10.1126/science.1129139.
8. André T, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: KEYNOTE-177. J Clin Oncol. 2021;39(3 Suppl):6. doi: 10.1200/JCO.21.00392.
9. Marcus L, Lemery SJ, Keegan P, Pazdur R. FDA Approval Summary: Pembrolizumab for the Treatment of Microsatellite Instability-High Solid Tumors. Clin Cancer Res. 2021;27(17):4680-4684. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-1830.
10. Carlino MS, Gao B, Michael M, Marshall H, Gunjur A, Chan H, et al. Nivolumab and ipilimumab combination treatment in advanced dMMR/MSI-H non-colorectal cancers: Results from a phase II trial. JAMA Oncol. 2026;12(1):39-47. doi: 10.1001/jamaoncol.2025.4721.

РОЛЬ МОЛЕКУЛЯРНИХ МАРКЕРІВ У ДИФЕРЕНЦІЙНІЙ ДІАГНОСТИЦІ АТИПОВИХ МЕЛАНОЦИТАРНИХ НЕВУСІВ ТА МЕЛАНОМ

Паніна А. С.

Науковий керівник: к.мед.н., доцент Труніна Т. І.
Кафедра дерматології та венерології з курсом косметології
Завідувач кафедри: д.мед.н., професор, член-кореспондент НАМН України Степаненко В. І.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: меланома – це злоякісне новоутворення меланоцитарного походження, що здатне до інвазії та метастазування. Водночас атипові меланоцитарні невуси— це утворення, які клінічними та гістологічними рисами нагадують ранні стадії меланоми, але не мають злоякісного потенціалу. Їх морфологічна схожість з меланомами значно утруднює діагностику, що є критичною, як для зменшення кількості непотрібних ексцизій у чутливих ділянках, так і для вчасної ексцизії меланом. Дослідження із застосуванням молекулярних маркерів є важливими для диференційної діагностики цих утворень, надаючи об'єктивні дані про проліферативну активність та клональність новоутворення, запобігаючи гіпо- та гіпердіагностиці.

Мета роботи: проаналізувати спільні та відмінні молекулярні маркери атипових невусів та меланом та обґрунтувати їх використання у клінічній практиці.

Матеріали та методи дослідження: суб'єктивний відбір наукових джерел, аналіз, узагальнення, порівняння та інтерпретація результатів досліджень наукових баз PubMed та ScienceDirect.

Результати: дифдіагностика меланоми та атипових невусів базується на маркерах, що визначають старіння, геномну стабільність та уникнення імунного нагляду. Атипові меланоцитарні невуси (диспластичні невуси, зокрема атипові невуси Шпіца) набувають вторинних змін, таких як гемізиготна заміна CDKN2A або часткова втрата PTEN, зберігаючи функції пригнічення пухлинного росту (нормальну експресію p53, p16) [1]. З генетичної точки зору, вони не мають поширених аберацій кількості копій при флуоресцентній гібридизації in situ. Імуногістохімія виявляє збережену експресію метиладенозинфосфатази (MTAP) та мозаїчну експресію p16, що вказує на ранню нестабільність без гомозиготних делецій 9p21 високого ризику [2,3]. Імунний профіль характеризується високою експресією дендритних клітин CD1c+, IFN-γ та IL-3, що свідчить про збереження імунного нагляду [4]. Меланома, водночас, повністю уникає клітинного старіння. Критичні маркери злоякісності включають значне зменшення або повну втрату PTEN, мутації p53 та повне пригнічення факторів старіння (p16INK4a, p15INK4b, p19). Меланоми мають нестабільні геноми зі значними аномаліями кількості копій ДНК (наприклад, втрата хромосоми 9p у Шпіцоїдній меланомі) [5]. Наявність мутацій промотора TERT є дуже характерним маркером клітинного безсмертя та прогресування до меланоми, подібної до глибоко проникаючого невуса та Шпіцоїдної меланоми [6]. Крім того, узгоджена повна втрата як p16, так і MTAP сильно корелює з гомозиготними делеціями 9p21, що підтверджує агресивну поведінку [2, 3]. Нарешті, клітини меланоми секретують екзосоми, що несуть PD-L1, які зв'язуються з рецепторами PD-1 на Т-клітинах для пригнічення їх проліферації та сприяння метастазуванню [1].

Висновки: молекулярні маркери геномної нестабільності, уникнення імунної відповіді та втрата супресорів пухлин можуть забезпечити достовірну дифдіагностику атипових невусів та меланоми.

Ключові слова: меланома, диспластичний невус, диференційна діагностика, пухлинні біомаркери.

Література:

1. Sung WW, Chang CH. Nevi, dysplastic nevi, and melanoma: Molecular and immune mechanisms involving the progression. Tzu Chi Med J. 2022;34(1):1-7. doi: 10.4103/tcmj.tcmj_158_20.
2. Huang C, Lau TW, Smoller BR. Diagnosing Cutaneous Melanocytic Tumors in the Molecular Era: Updates and Review of Literature. Dermatopathology (Basel). 2024;11(1):26-51. doi: 10.3390/dermatopathology11010005.He LJ, Hornick JL, Russell-Goldman E. Methylthioadenosine Phosphorylase (MTAP) and p16 Expression in Melanocytic Nevi and Melanoma with Molecular Correlation. Am J Dermatopathol. 2025;47(12):939-949. doi: 10.1097/DAD.0000000000003139.
3. Dyduch G, Tyrak KE, Glajcar A, Szpor J, Ulatowska-Białas M, Okoń K. Melanomas and Dysplastic Nevi Differ in Epidermal CD1c+ Dendritic Cell Count. Biomed Res Int. 2017;2017:6803756. doi: 10.1155/2017/6803756.

4. Cho-Vega JH. A diagnostic algorithm for atypical spitzoid tumors: guidelines for immunohistochemical and molecular assessment. Mod Pathol. 2016;29(7):656-670. doi: 10.1038/modpathol.2016.70.
5. Gerami P, Scolyer RA, Xu X, Elder DE, Abraham RM, Fullen D, et al. Risk assessment for atypical spitzoid melanocytic neoplasms using FISH to identify chromosomal copy number aberrations. Am J Surg Pathol. 2013;37(5):676-684. doi: 10.1097/PAS.0b013e3182753de6.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ РАКУ СЕЧОВОГО МІХУРА ТА ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ СУЧАСНИХ БІОМАРКЕРІВ У ДІАГНОСТИЦІ

Первунінський Т. А.

Науковий керівник: к.пед.н., доцентка Постернак Н. О.
Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології
Завідувач кафедри: к.біол.н., доцентка Яніцька Л. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: рак сечового міхура є одним із найбільш поширених злоякісних новоутворень сечостатевої системи та характеризується високими показниками захворюваності, рецидивування та значними економічними витратами на лікування [1,2]. Сучасні дослідження свідчать, що розвиток уротеліальної карциноми є складним багатоступеневим процесом, який включає генетичні мутації, епігенетичні зміни та порушення регуляції клітинних сигнальних шляхів [3,4]. Встановлено існування різних молекулярних шляхів канцерогенезу, зокрема пов'язаних із мутаціями генів FGFR3 та TP53, які визначають біологічну гетерогенність пухлин [5,6]. Незважаючи на активний пошук молекулярних маркерів, питання їх клінічної валідності та використання для ранньої діагностики залишаються актуальними [7-9].

Мета роботи: провести аналітичне узагальнення сучасних літературних даних щодо молекулярно-генетичних механізмів розвитку раку сечового міхура та визначити перспективні напрями пошуку діагностичних і прогностичних біомаркерів.

Задачі. 1. Проаналізувати та узагальнити сучасні наукові джерела щодо епідеміологічних особливостей раку сечового міхура, ключових генетичних та епігенетичних механізмів канцерогенезу уротеліальних пухлин. 2. Охарактеризувати роль основних молекулярних маркерів (мутації генів, мікроРНК, транскрипційні фактори) у розвитку та прогресуванні раку сечового міхура. 3. Визначити перспективні напрями подальших досліджень у галузі молекулярної діагностики та таргетної терапії раку сечового міхура.

Матеріали та методи дослідження: аналітичний огляд наукових публікацій за 2019-2025 рр., присвячених молекулярній патології та біомаркерам раку сечового міхура методами систематизації, порівняльного аналізу та узагальнення результатів досліджень щодо ролі генетичних мутацій, транскрипційних факторів та мікроРНК у канцерогенезі уротеліальних пухлин [4, 8-9].

Результати: аналіз досліджень показав, що молекулярний патогенез раку сечового міхура реалізується через декілька альтернативних шляхів пухлинної трансформації. Одним із ключових є шлях, асоційований із мутаціями гена FGFR3, який характерний для неінвазивних пухлин із відносно сприятливим прогнозом [5, 6]. Інший шлях пов'язаний із мутаціями гена TP53, що супроводжуються геномною нестабільністю та формуванням інвазивних форм карциноми [5]. Значну роль у прогресуванні пухлин відіграють епігенетичні механізми, зокрема метилування ДНК та зміни експресії мікроРНК [3, 9]. Окремі дослідження підтверджують перспективність використання панелей циркулюючих мікроРНК як неінвазивних діагностичних маркерів, які підвищують чутливість раннього виявлення захворювання [9]. Також встановлено важливість сигнальних шляхів PI3K/AKT та MAPK у регуляції проліферації та апоптозу пухлинних клітин [4, 8].

Висновки: рак сечового міхура характеризується значною молекулярною гетерогенністю, що зумовлює необхідність інтеграції генетичних та епігенетичних маркерів у клінічну практику. Перспективними напрямами подальших досліджень є створення мультибіомаркерних панелей, розвиток методів рідинної біопсії та розробка таргетної терапії з урахуванням молекулярного профілю пухлини. Аналітичне узагальнення сучасних даних є підґрунтям для впровадження персоналізованих підходів до діагностики та прогнозування перебігу раку сечового міхура.

Ключові слова: рак сечового міхура, молекулярні маркери, канцерогенез, діагностика.

Література:

1. Richters A, Aben KKH, Kiemeney LALM. The global burden of urinary bladder cancer: an update. World J Urol. 2020;38(8):1895-1904. doi: 10.1007/s00345-019-02984-4.
2. Saidakova N, Yatsina O, Grodzinsky V, Stus V, Polion M, Shiloh V, et al. Bladder cancer: features of epidemiology and indicators of specialized care delivery. Med Perspekt. 2021;26(2):173-180. doi: 10.26641/2307-0404.2021.2.234731.
3. Kazem M. Genetics and Epigenetics of Genitourinary Diseases. Amsterdam: Elsevier; 2024.
4. Lopez-Beltran A, Blanca A, Downes MR, Cimadamore A, Montironi R, Cheng L. Molecular pathology of bladder cancer. Histopathology. 2026;88(1):65-85. doi: 10.1111/his.15555.
5. Bakkar AA, Wallerand H, Radvanyi F, Lahaye JB, Pissard S, Lecerf L, et al. FGFR3 and TP53 gene mutations define two distinct pathways in urothelial cell carcinoma of the bladder. Cancer Res. 2003;63(23):8108-8112.
6. van Rhijn BW, Montironi R, Zwarthoff EC, Jöbsis AC, van der Kwast TH. Frequent FGFR3 mutations in urothelial papilloma. J Pathol. 2002;198(2):245-251. doi: 10.1002/path.1202.
7. Varchulová Nováková Z, Kuniaková M, Žiaran S, Harsányi Š. Molecular Biomarkers of Bladder Cancer: A Mini-Review. Physiol Res. 2023;72(Suppl 3):S247-S256. doi: 10.33549/physiolres.935187.
8. Danishuddin, Haque MA, Khan S, Kim JJ, Ahmad K. Molecular Landscape of Bladder Cancer: Key Genes, Transcription Factors, and Drug Interactions. Int J Mol Sci. 2024;25(20):10997. doi: 10.3390/ijms252010997.
9. Ahangar M, Mahjoubi F, Mowla SJ. Bladder cancer biomarkers: current approaches and future directions. Front Oncol. 2024;14:1453278. doi: 10.3389/fonc.2024.1453278.
10. Li X, Chen W, Li R, Chen X, Huang G, Lu C, et al. Bladder cancer diagnosis with a four-miRNA panel in serum. Future Oncol. 2022;18(29):3311-3322. doi: 10.2217/fon-2022-0448.

РІДИННА БІОПСІЯ ЦИРКУЛЮЧОЇ ПУХЛИННОЇ ДНК ЯК МЕТОД МОНІТОРИНГУ МІНІМАЛЬНОЇ ЗАЛИШКОВОЇ ХВОРОБИ ПРИ СОЛІДНИХ ПУХЛИНАХ

Петренко В. В.

Науковий керівник: доктор філософії, асистент кафедри Білоус В. Л.
Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології
Завідувач кафедри: к.біол.н., доцентка Яніцька Л. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: солідні новоутворення (рак легень, молочної залози, товстої кишки, простати, шлунка тощо) становлять більшість онкологічних випадків та смертей у світі [1]. Незважаючи на ефективність первинної терапії, ризик метастазування та виникнення рецидивів залишається високим, що зумовлює необхідність впровадження інноваційних діагностичних рішень для моніторингу пацієнтів у період ремісії. Традиційні методи контролю перебігу захворювання мають низку обмежень (інвазивність, неможливість частого повторного застосування). Зважаючи на це, рідинна біопсія з визначенням циркулюючої пухлинної ДНК (ctDNA) розглядається як перспективний інструмент персоналізованого онкомоніторингу. ctDNA – невеликі фрагменти ДНК, що вивільняються пухлинними клітинами в кровотік внаслідок апоптозу або у складі екзосом [2]. Цей метод дозволяє виявити молекулярні ознаки рецидиву задовго до появи клінічних симптомів, що дає змогу вчасно скоригувати тактику лікування та підвищити показники виживаності [3].

Мета роботи: дослідити діагностичне та прогностичне значення методу рідинної біопсії ctDNA як зручного та релевантного методу моніторингу мінімальної залишкової хвороби при солідних пухлинах.

Матеріали та методи дослідження: проведено аналітичний огляд сучасних наукових публікацій, присвячених використанню рідинної біопсії ctDNA для моніторингу мінімальної залишкової хвороби при солідних пухлинах. Пошук джерел здійснювали у міжнародних наукометричних базах даних (PubMed, Scopus, Web of Science) з використанням ключових слів: "*circulating tumor DNA*", "*liquid biopsy*", "*minimal residual disease*", "*solid tumors*".

Результати: аналіз публікацій на платформі PubMed засвідчує стрімку актуалізацію досліджень у даній галузі: за запитом "ctDNA" кількість наукових праць у період 2021–2026 рр. зросла більш ніж удвічі порівняно з 2016–2020 рр. (з 2 414 до 5 224 результатів), що підкреслює зацікавленість вивчення даного підходу.

Проаналізовано дослідження за участю 455 пацієнтів, що були поділені на групи: 302 особи – з контролем ctDNA, а 153 – стандартне лікування. При спостереженнях протягом 37 місяців було встановлено, що стратегія під контролем ctDNA дозволяє суттєво оптимізувати призначення ад'ювантної хіміотерапії. У цій групі лікування отримували лише 15% пацієнтів порівняно з 28% у групі стандартного контролю. Важливо, що зниження інтенсивності терапевтичного навантаження не погіршило результати лікування: показник 2-річної виживаності без рецидиву в групі ctDNA був співставним зі стандартним лікуванням, а 3-річна виживаність без рецидивів склала 86,4% у пацієнтів з позитивним результатом ctDNA, які отримували ад'ювантну хіміотерапію, та досягла 92,5% у пацієнтів із негативним результатом ctDNA, які змогли уникнути зайвого токсичного лікування [4].

Висновки: моніторинг ctDNA дозволяє виявляти молекулярні ознаки рецидиву значно раніше за методи візуалізації та вдвічі зменшити обсяг ад'ювантної хіміотерапії без ризику для виживаності.

Ключові слова: онкогенез, солідні пухлини, ctDNA, рідинна біопсія, метастазування, апоптоз пухлинних клітин.

Література:

1. International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory: GLOBOCAN 2022 [Internet]. Lyon: World Health Organization; 2022. Available from: https://gco.iarc.fr. doi: 10.3322/caac.21834.
2. Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. Cancer Discov. 2022;12(1):31-46. doi: 10.1158/2159-8290.CD-21-1059.
3. Massagué J, Ganesh K. Metastasis-Initiating Cells and Ecosystems. Cancer Discov. 2021;11(4):971-994. doi: 10.1158/2159-8290.CD-21-0010.
4. Tie J, Cohen JD, Lahouel K, Lo SN, Wang Y, Kosmider S, et al.; DYNAMIC Investigators. Circulating Tumor DNA Analysis Guiding Adjuvant Therapy in Stage II Colon Cancer. N Engl J Med. 2022;386(24):2261-2272. doi: 10.1056/NEJMoa2200075.

ОНКОГЕНИ ТА ГЕНИ-СУПРЕСОРИ ПУХЛИН: МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ ПУХЛИННОЇ ТРАНСФОРМАЦІЇ КЛІТИН. СИНДРОМ ЛІ-ФРАУМЕНІ

Смірнов М. О.

Науковий керівник: к.біол.н. старший викладач Білявський С. М.
Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології
Завідувачка кафедри: к.біол.н., доцентка Яніцька Л. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: пухлинна трансформація клітини є багатоступеневим процесом, що супроводжується накопиченням генетичних і епігенетичних змін. Ключову роль у цьому процесі відіграють онкогени (ОКГ) та гени-супресори пухлин (ГСУ), дисбаланс між якими призводить до формування злоякісного фенотипу. Зустрічаються часті випадки успадкування мутованих ГСУ від одного або обох біологічних батьків, наприклад, гена-супресора *TP53*, що є базою Синдрому Лі-Фраумені (LFS). Навіть успадкування одної його копії збільшує ризик розвитку пухлини різної етіології та характеру [1].

Мета роботи: аналіз та узагальнення сучасних наукових даних щодо ролі ОКГ і ГСУ у процесах канцерогенезу, визначення їх значення для діагностики і терапії в онкології. З'ясування маркерів діагностики Синдрому Лі-Фраумені як найпоширенішого прояву мутацій гена-супресора *TP53*.

Матеріали та методи дослідження: аналіз і систематизація сучасних літературних джерел, присвячених молекулярним механізмам пухлинної трансформації клітини, участь в них ОКГ та ГСУ; узагальнення результатів опублікованих досліджень з баз даних PubMed, Google Scholar тощо.

Результати: усі види пухлин, зазвичай пов'язані з мутаціями в ОКГ, тобто модифіковану версію прото-ОКГ, генів, що беруть участь у регуляції нормального поділу та росту клітин. Навпаки, ГСУ –

гени, які регулюють поділ клітин та апоптоз в нормі, а їх мутовані копії призводять до переродження клітин та їх інвазію в організмі, сприяючи розвитку пухлин [2].

Існує тісний зв'язок між розвитком пухлини, де ключову роль у її формуванні та розвитку, окрім пригнічення апоптозу, відіграє ангіогенез. ГСУ ж блокують пухлинний ріст та сприяють нормальному розвитку клітин [3].

LFS була вперше клінічно ідентифікована у 1969 р. Ф. Лі та Дж. Фраумені-молодшим, які описали сім'ї з множинними ранніми захворюваннями раку у дітей і молодих дорослих (саркому, рак молочної залози тощо). У 1990 р. було виявлено, що зародкові варіанти TP53 стали основною причиною LFS, і це сприяло активному впровадженню генетичного тестування, ранньому виявленню пухлин та онкотерапії у людей з LFS. Це стимулювало подальші молекулярні дослідження *TP53*, який часто зустрічається у пухлинній тканині пацієнтів [4].

Класичний синдром Лі-Фраумені найчастіше проявляється саркомою, пухлинами молочних залоз, раком головного мозку, лейкемією та адренокортикальним раком, тому часто у практиці є альтернативний термін для LFS – «SBLA-синдром». Перспективним методом лікування онкопатології, пов'язаної з LFS, називають таргетну терапію та генотерапевтичний підхід. Зараз ведуться розробки генно-інженерних препаратів, які є безпечними для людини вірусними векторами, що несуть на поверхні «дикий» тип гена *TP53* [5].

Висновки: ОКГ та ГСУ є центральними регуляторами клітинного росту та диференціації, а їх мутації порушують баланс між проліферацією та апоптозом, що лежить в основі пухлинної трансформації клітини та подальшого канцерогенезу. Розуміння молекулярних механізмів їх функціонування сприяє розвитку персоналізованої медицини, таргетної терапії та ранньої молекулярної діагностики онкологічних захворювань. Молекулярні маркери діагностики Синдрому Лі-Фраумені, як найпоширенішого прояву мутацій гена-супресора *TP53*, є основою онкодіагностики та онкотерапії.

Ключові слова: онкогени, гени-супресори, протоонкогени, синдром Лі-Фраумені.

Література:

1. National Cancer Institute. Tumor suppressor genes [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute; 2023 [cited 2026 Feb 27]. Available from: https://www.cancer.gov
2. Dakal TC, Dhabhai B, Pant A, Moar K, Chaudhary K, Yadav V, et al. Oncogenes and tumor suppressor genes: functions and roles in cancers. MedComm. 2024;5(6):e582. doi: 10.1002/mco2.582.
3. Kontomanolis EN, Koutras A, Syllaios A, Schizas D, Mastoraki A, Garmpis N, et al. Role of Oncogenes and Tumor-suppressor Genes in Carcinogenesis: A Review. Anticancer Res. 2020;40(11):6009-6015. doi: 10.21873/anticanres.14622.
4. Li FP, Fraumeni JF Jr. Soft-tissue sarcomas, breast cancer, and other neoplasms. A familial syndrome? Ann Intern Med. 1969;71(4):747-752. doi: 10.7326/0003-4819-71-4-747.
5. National Cancer Institute. Li-Fraumeni syndrome [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute; 2024 [cited 2026 Feb 27]. Available from: https://www.cancer.gov

ГЛІОБЛАСТОМА: МОЛЕКУЛЯРНА ГЕТЕРОГЕННІСТЬ І ТЕРАПЕВТИЧНІ МІШЕНІ

Хмара А. О.

Науковий керівник: к.біол.н., старший викладач Білявський С. М.
Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології
Завідувачка кафедри: к.біол.н., доцентка Яніцька Л. В.
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: гліобластома характеризується високою агресивністю, швидким прогресуванням та низькою виживаністю хворих. Її молекулярна гетерогенність (генетична, епігенетична та мікросередовищна) зумовлює резистентність до стандартної терапії та часті рецидиви. Розкриття внутрішньої варіативності пухлини є основою для персоналізованих терапевтичних стратегій [1].

Мета роботи: здійснити всебічний аналіз молекулярної гетерогенності гліобластоми з метою виявлення перспективних терапевтичних мішеней, оцінити їх клінічне значення. Розглянути інноваційні

стратегії терапії, що спрямовані на покращення виживаності пацієнтів, зменшення рецидивів та оптимізацію клінічного менеджменту пухлини.

Матеріали та методи дослідження: проведено оглядовий аналіз сучасних наукових джерел щодо молекулярних профілів, сигнальних шляхів та потенційних терапевтичних мішеней розвитку гліобластоми з баз даних PubMed, Google Scholar, їх узагальнення.

Результати: гліобластома демонструє виражену молекулярну гетерогенність: різні ділянки пухлини відрізняються генетичними профілями, епігенетичними модифікаціями та взаємодією з мікросередовищем, що зумовлена хромотрипсисом, метилюванням ДНК та гіпоксією [1,2].

Ключові сигнальні шляхи: рецепторні тирозинкінази (RTK) з ампліфікацією EGFR; шлях PI3K/AKT/mTOR; шляхи відповіді на пошкодження ДНК (ATRX, TP53). Мутації TP53 підвищують експресію PD-L1, а втрата ATRX сприяє залученню макрофагів M2 [3].

Серед хаб-генів, що мутують, виділяються DUSP1, FYN, FLNC, FN1, G3BP1, MYO1B та WLS. Ген FLNC відіграє центральну роль у прогресії пухлини [4].

Клінічно це проявляється в медіані загальної виживаності близько 15 місяців за стандартним Stupp-протоколом. Рецидиви виникають часто через гіпоксію, перфузійну неоднорідність та перехід у мезенхімальний підтип, що є найбільш агресивним та резистентним [2].

Серед потенційних мішеней в терапії – інгібітори сигнальних шляхів та антиангіогенна терапія бевацизумабом (Avastin), моноклональним антитілом IgG1, однак монотерапія недостатня через швидку адаптацію пухлини (альтернативні шляхи ангіогенезу), посилення інвазивності та побічні ефекти: гіпертензія (до 30–40%), тромбози, кровотечі, протеїнурія [5].

Імунотерапія відкриває нові перспективи в лікуванні гліобластоми, зокрема, персоналізована аутологічна дендритна вакцина DCVax-L [6].

Онколітичний вірус G47 (Teserpaturev), генетично модифікований герпесвірус, вводиться безпосередньо в пухлину і вибірково руйнує її клітини, завдяки лізису та експресії антигенів [7].

CAR-T-клітинна терапія, спрямована проти антигенів EGFRvIII або IL13Rα2, у ранніх випробуваннях показує тимчасову стабілізацію захворювання (від 1–6+ місяців) та зменшення пухлини на МРТ [3].

Перепрограмування макрофагів, асоційованих з пухлиною (з M2 на M1), разом із цитокінами, наприклад IL-7, посилює Т-клітинну атаку, що є особливо важливо, бо гліобластома постійно еволюціонує, активно прогресує і проявляє стійкість до лікування.

Висновки: молекулярна гетерогенність гліобластоми – це головна причина, чому пухлина швидко стає стійкою до ліків і рецидивує. Тому потрібен комплексний терапевтичний підхід – персоналізовані мішені, комбінації різних ліків і сучасна імунотерапія. Виявлені ключові шляхи (EGFR, PI3K, FLNC) та імунні методи (вакцини на кшталт DCVax-L, онколітичні віруси типу G47, CAR-T) вже дають надію на довше життя і кращий контроль хвороби.

Ключові слова: гліобластома, молекулярна гетерогенність, терапевтичні мішені, імунотерапія, EGFR, CAR-T.

Література:

1. Patel AP, Tirosh I, Trombetta JJ, Shalek AK, Gillespie SM, Wakimoto H, et al. Single-cell RNA-seq highlights intratumoral heterogeneity in glioblastoma. Science. 2014;344(6190):1396-1401. doi: 10.1126/science.1254257.
2. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. N Engl J Med. 2005;352(10):987-996. doi: 10.1056/NEJMoa043330.
3. Muir M, Gopakumar S, Tringale K, Piccioni D, VandenBerg S, Kesari S, et al. Glioblastoma multiforme: novel therapeutic targets. Expert Opin Ther Targets. 2020;24(7):605-614. doi: 10.1080/14728222.2020.1771808.
4. Tan AC, Ashley DM, López GY, Malinzak M, Friedman HS, Khasraw M. Management of glioblastoma: State of the art and future directions. CA Cancer J Clin. 2020;70(4):299-312. doi: 10.3322/caac.21613.
5. Chinot OL, Wick W, Mason W, Henriksson R, Saran F, Nishikawa R, et al. Bevacizumab plus radiotherapy–temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. N Engl J Med. 2014;370(8):709-722. doi: 10.1056/NEJMoa1308345.
6. Liau LM, Ashkan K, Tran DD, Campian JL, Demuth JE, Oliver K, et al. First results on survival from a large Phase III trial of DCVax-L in glioblastoma. J Transl Med. 2023;21(1):163. doi: 10.1186/s12967-023-04140-3.
7. Todo T, Ito H, Ino Y, Ohtsu H, Oshima Y, Yamamoto M, et al. Oncolytic herpes virus G47Δ for residual or recurrent glioblastoma: a phase II trial. Nat Med. 2022;28(8):1630-1639. doi: 10.1038/s41591-022-01897-x.

МОЛЕКУЛЯРНІ ОСНОВИ АНГІОГЕНЕТИЧНИХ ПОРУШЕНЬ ПРИ СУДИННИХ МАЛЬФОРМАЦІЯХ І ЇХ ТЕРАПЕВТИЧНА КОРЕКЦІЯ

Шубіна Л. Ю.

Науковий керівник: к.пед.н., доцентка Постернак Н. О.
Кафедра медичної біохімії та молекулярної біології
Завідувач кафедри: к.біол.н., доцентка Яніцька Л. В.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: сучасні досягнення молекулярної генетики дозволили встановити ключову роль мутацій у генах регуляції ангіогенезу, що обумовлює необхідність детального вивчення молекулярних механізмів розвитку судинних мальформацій та обґрунтування застосування таргетної терапії.

Мета дослідження: проаналізувати сучасні дані щодо молекулярно-генетичних механізмів розвитку судинних мальформацій та узагальнити сучасні підходи до їх таргетного лікування.

Матеріали та методи дослідження: системний аналіз і узагальнення сучасних наукових публікацій та оглядових джерел із молекулярної біології, медичної генетики та клінічної фармакології.

Задачі. 1. Проаналізувати генетичні чинники розвитку судинних мальформацій. 2. Охарактеризувати роль сигнальних шляхів PI3K/AKT/mTOR та RAS/MAPK у патогенезі судинних аномалій. 3. Узагальнити сучасні підходи до таргетної терапії судинних мальформацій та визначити перспективи застосування молекулярно-орієнтованого лікування в клінічній практиці.

Результати: сучасні молекулярно-генетичні дослідження довели, що судинні мальформації є наслідком соматичних або гермінальних мутацій у генах, які регулюють сигнальні шляхи контролю ангіогенезу та клітинного росту [1, 2]. Встановлено, що ключову роль у патогенезі відіграють два внутрішньоклітинні каскади: **PI3K/AKT/mTOR та RAS/RAF/MEK/ERK**, які забезпечують баланс між проліферацією, диференціацією, міграцією та апоптозом ендотеліальних клітин [1, 2]. Показано, що повільноплинні судинні мальформації найчастіше асоційовані із соматичними активуючими мутаціями в генах фосфоінозитидного сигналінгу (передусім *PIK3CA*), що призводить до конститутивної активації PI3K та подальшої гіперактивації каскаду AKT/mTOR, що призводить до посилення білкового синтезу; інгібування апоптозу; надмірну проліферацію ендотеліальних клітин; формування структурно незрілих судин [2, 3]. Важливо, що для цієї групи патологій характерний **соматичний мозаїцизм**, який пояснює варіабельність клінічних проявів [2]. Натомість швидкоплинні судинні мальформації, зокрема артеріовенозні, пов'язані з порушенням регуляції сигнального шляху RAS/MAPK. Мутації в генах негативних регуляторів RAS (зокрема *RASA1*) або компонентів MAPK-каскаду призводять до постійної активації ERK-залежної транскрипції, що стимулює неконтрольовану проліферацію судинного ендотелію; порушення артеріовенозної специфікації; формування патологічних шунтів [1, 2]. Розшифрування цих молекулярних механізмів стало основою для формування концепції таргетної терапії [2, 4]. Зокрема, інгібітори mTOR (сиролімус) демонструють ефективність при PI3K-залежних мальформаціях, оскільки знижують клітинну проліферацію та ангіогенез [3, 4]. Для патологій, асоційованих з активацією MAPK-каскаду, перспективним напрямом є застосування інгібіторів MEK, які блокують патологічну передачу сигналу на рівні ERK [4]. Отже, молекулярна стратифікація судинних мальформацій поступово стає основою персоналізованої терапії [2, 4].

Висновок: проведений аналіз дозволив перейти від симптоматичних методів лікування до патогенетично-обґрунтованої таргетної терапії, спрямованої на блокування ключових ланок клітинного сигналінгу, що є визначальним фактором розвитку персоналізованих підходів до лікування судинних мальформацій та підвищення їх терапевтичної ефективності.

Ключові слова: сигнальний шлях, таргетна терапія, судинні мальформації.

Література:

1. Mansur A, Radovanovic I. Vascular malformations: An overview of their molecular pathways, detection of mutational profiles and subsequent targets for drug therapy. Front Neurol. 2023;14:1099328. doi: 10.3389/fneur.2023.1099328.
2. Morin G, Galasso I, Canaud G. Vascular malformations: from genetics to therapeutics. EMBO Mol Med. 2026;18(1):1-21. doi: 10.1038/s44321-025-00344-x.
3. Zheng YY, Hua C, Lin XX. PI3K/AKT/mTOR axis in vascular malformations: from molecular insights to targeted clinical trials. Orphanet J Rare Dis. 2025;20:624. doi: 10.1186/s13023-025-04115-2.

4. Seront E, Hermans C, Boon LM, Vikkula M. Targeted therapies for vascular malformations: current state of the art. J Thromb Haemost. 2024;22(11):2961-2975. doi: 10.1016/j.jtha.2024.07.013.

ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ ПРЕДИКТОРИ СУДИННОЇ ІНВАЗІЇ У ФОЛІКУЛЯРНИХ НЕОПЛАЗІЯХ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

Якимович Ю. С., Моргач Д. С.

Науковий керівник: асистент Бурлака С. І.
Кафедра патологічної анатомії
Завідувач кафедри: д.мед.н., професор Гичка С. Г.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Актуальність: диференційна діагностика між фолікулярною аденомою (ФА) та фолікулярною карциномою щитоподібної залози (ФКЩЗ) є складною, тому що верифікація карциноми спирається виключно на виявленні інвазії в капсулу або кровоносні судини. Визначення «справжньої» ангіоінвазії є суб'єктивним і супроводжується міжоператорською варіабельністю через важкість відмежування її від гістологічних імітацій. Водночас кількість вогнищ судинної інвазії (≥4) є незалежним фактором ризику гематогенного метастазування, насамперед у легені та кістки [1, 2].

Стандартне гістологічне фарбування обмежене у випадках «мінімально інвазивних» форм, де важко відрізнити справжній пухлинний ембол від артефактів підготовки препарату. Труднощі диференціації між справжнім пухлинним емболом та артефактами призводять до гіпер- або гіподіагностики злоякісності [3]. Використання імуногістохімічного (ІГХ) методу дозволяє візуалізувати не лише структурні компоненти судинної стінки, а й біологічну взаємодію пухлини з компонентами крові. Якщо тромбоцити, що експресують CD61, присутні разом з внутрішньосудинними пухлинними клітинами, вони можуть служити маркером судинної інвазії та допомагати в діагностиці ФКЩЗ [1].

Мета роботи: оцінити можливості ІГХ-маркерів CD31, CD34, D2-40 та CD61 у верифікації судинної інвазії та пухлинно-асоційованих тромбозів

Матеріали та методи дослідження: проаналізовано сучасні джерела [1, 2, 3] щодо використання ІГХ-маркерів при фолікулярних неоплазіях. Оцінювали діагностичну цінність маркерів ендотелію (CD31, CD34), лімфатичних судин (D2-40) та тромбоцитарної ланки (CD61) у контексті ризику метастазування.

Результати: аналіз сучасних підходів до діагностики фолікулярних неоплазій щитоподібної залози вказує, що диференціація ФА та ФКЩЗ є складним завданням. Остаточний діагноз ФКЩЗ ґрунтується на виявленні капсулярної або судинної інвазії. Оцінка «справжньої» ангіоінвазії супроводжується міжоператорською варіабельністю.

ФКЩЗ схильний до гематогенного метастазування на відміну від папілярного раку, який метастазує лімфогенно. Використання маркерів CD31 і CD34 для візуалізації ендотелію та D2-40 для ідентифікації лімфатичних судин дозволило виявити, що інвазія відбувається переважно у венозні судини. CD31 є більш специфічним, тому що дає менше фонового фарбування та чіткіше окреслює судинну стінку.

CD61 дозволяє виявити пухлинні емболи, пов'язані з інтраваскулярними пухлинними клітинами, що є типовою ознакою злоякісності.

Висновки: поєднане застосування ІГХ-маркерів CD61 та CD31 є найбільш об'єктивним методом верифікації судинної інвазії. Впровадження цієї мультимаркерної моделі дозволяє виділити групу високого ризику (ймовірність віддалених метастазів до 35%) та обрати персоналізовану тактику лікування [1].

Ключові слова: ФКЩЗ, диференційна діагностика, судинна інвазія, імуногістохімія, ІГХ-маркери, гематогенне метастазування

Література:

1. Cracolici V, Parilla M, Henriksen KJ, Cipriani NA. An Evaluation of CD61 Immunohistochemistry in Identification of Vascular Invasion in Follicular Thyroid Neoplasms. Head Neck Pathol. 2020;14(2):399-405. doi: 10.1007/s12105-019-01048-8.
2. Lin X, Zhu B, Liu Y, Silverman JF. Follicular thyroid carcinoma invades venous rather than lymphatic vessels. Diagn Pathol. 2010;5:8. doi: 10.1186/1746-1596-5-8.
3. Mete O, Asa SL. Pathological definition and clinical significance of vascular invasion in thyroid carcinomas of follicular epithelial derivation. Mod Pathol. 2011;24(12):1545-1552. doi: 10.1038/modpathol.2011.119.