

мали їх взагалі. Крім того, у 14 із 15 пацієнтів значно знизилася частота крововиливів у суглоби (менше 2 випадків протягом 12 місяців). Валоктокоген роксапарвовек використовує змінений безпечний аденоасоційований вірус для транспорту в гепатоцити функціональної копії гену, що відповідає за утворення VIII фактору зсідання крові. Препарат в цілому переноситься добре, у жодного учасника дослідження не встановлено появи імунних інгібіторів до VIII фактору зсідання. Наразі у групі з 15 хворих, які використовували різні дози препарату, проводиться оцінка безпечності та ефективності його застосування. Публічна презентація даних щодо проведених 3-річних випробувань очікується у середині 2020 р. Затвердження цього препарату, може стати проривом у терапії гемофілії А.

Незважаючи на поступову появу на фармацевтичному ринку, доступність геннотерапевтичних препаратів є обмеженою через високу вартість, яка стає на заваді їх широкому застосуванню.

Висновки. На сьогодні генна терапія зарекомендувала себе як перспективний метод лікування деяких захворювань. Вона здатна дати людству потужний інструмент для переходу медицини на якісно інший рівень, адже дозволяє при однократному застосуванні препарату отримати потенційно стійкий лікувальний ефект. Однак, не слід забувати і про можливі загрози, що виникають при використанні геннотерапевтичних препаратів.

ДОСЛІДЖЕННЯ ВМІСТУ ДЕЯКИХ ПРОТЕЇНОГЕННИХ АМІНОКИСЛОТ У ХВОРИХ НА РОЗПОВСЮДЖЕНИЙ ПСОРИАЗ

Гура Ю.І.

Науковий керівник: доц. Галузінська Л.В.
Національний фармацевтичний університет
yuliagura25@gmail.com

Вступ. Серед різних метаболічних порушень особливе місце належить порушенням білкового обміну, які практично не досліджені при псоріазі. З відомих етіопатогенетичних факторів розвитку псоріазу заслуговує на увагу вивчення метаболічних процесів, пов'язаних з обміном незамінної амінокислоти триптофану, з якої в кишечнику під впливом мікрофлори синтезуються токсичні продукти – індолоцтова кислота, скатол, індол. Ці метаболіти після всмоктування в тонкому кишечнику поступають в печінку, де піддаються детоксикації, шляхом утворення парних нетоксичних продуктів з глюкуроною або сірчаною кислотою, після чого виводяться з сечею. З іншого боку, ентерохромафінні клітини тонкого кішечнику синтезують з L-триптофану більш ніж 90% усього серотоніну. Крім того, L-триптофан є субстратом утворення коферментних форм НАД⁺ і НАДФ⁺, які приймають участь в окисно-відновлювальних реакціях і процесах, пов'язаних з відновлювальними синтезами. Метаболізм L-триптофану супроводжується синтезом гормону - мелатоніну в епіфізі, медіатора серотоніну і 5-гідроксиіндолацетату (серотонінів шлях обміну триптофану, приймає участь в індукції диференціювання та проліферації швидко оновлюючих тканин).

Метою даного дослідження було вивчення вмісту деяких протеїногенних амінокислот у хворих на псоріаз.

Результати та їх обговорення. Вивчення обміну L-триптофану виявило зміни вмісту його ключових метаболітів у сироватці крові хворих на псоріаз з прогресивною стадією перебігу. Ці порушення супроводжувались значним підвищенням вмісту L-триптофану, серотоніну, 5-оксіндолоцтової кислоти (5-ОІОК), індикану на фоні зниження активності основного ферменту кінуренінового шляху обміну – триптофан-2,3-діоксигенази (ТДО), через який відбувається синтез коферментної форми НАД⁺. Відомо, що основним механізмом, що впливає на активність ТДО є зміна вмісту вільного L-триптофану. Дослідження виявили зниження активності ТДО і

підвищення рівня L-триптофану. За таких метаболічних умов слід очікувати падіння синтезу НАД⁺ і НАДФ⁺, потрібних для підвищення відновлювальних процесів, проліферації та диференціювання епітеліальних клітин при псоріазі. Інгибування активності цього ферменту здійснюється за типом зворотнього зв'язку кінцевими продуктами кінуренінового шляху обміну L-триптофану – НАД⁺ і НАДФ⁺, тоді як його активація поєднана із зростанням вмісту продукту окислення L-триптофану. Дослідження виявили активацію серотонінового шляху обміну L-триптофану. Більша частина метаболіту L-триптофану – серотоніну піддається окислювальному дезамінуванню з утворенням 5-ОІУК. Підвищення у сироватці крові серотоніну в 2,3 раза, мелатоніну в 11,3 раза на фоні менш суттєвого зростання в 1,6 раза вмісту 5-ОІУК свідчить про зниження активності мітохондріальної моноамінооксидази (МАО), пригнічення процесів дезамінування та знешкодження біогенних моноамінів. Рівень індикану в сироватці крові хворих на розповсюджений псоріаз становив $4,15 \pm 0,42$ мкм/л, що значно перевищує показники контрольної групи - $2,23 \pm 0,10$ мкм/л. Такі дані свідчать про порушення структурно-метаболічних процесів, пов'язаних з травленням, можливо на фоні зміни культуральних і морфологічних властивостей мікробіоценозу кишечника за рахунок активації детоксикаційної функції гепатоцитів печінки, що супроводжувалось зростанням індикану у сироватці крові. Відомо, що одним із метаболітів L-триптофану є 3-гідроксіантранілова кислота, яка має виражені антиоксидантні властивості, здатність відновлювати α -токоферол, асоційований з ЛПНЩ. Виходячи з цього, можна припустити, що інгибування ТДО здатне внести свій внесок у стан оксидантно-антиоксидантної рівноваги, а саме у бік підвищення активності вільнорадикальних процесів, перекисного окислення ліпідів і окислювальної модифікації білків, що відмічається при псоріазі. Підвищення вмісту індикану у хворих на прогресивну стадію псоріазу порівняно з показниками умовно-здорових осіб вказує про порушення структурно-метаболічних процесів, пов'язаних з діяльністю шлунково-кишкового тракту на фоні можливих змін мікробіоценозу.

Дослідження вмісту амінокислот у плазмі крові хворих на прогресивну стадію псоріазу виявило значний його дисбаланс. Найбільш виражені зміни було зареєстровано для амінокислот, що беруть участь в циклі синтезу сечовини (зниження аргініну, орнітину) та у транспортуванні аміаку (зниження глутаміну, аспарагіну). Такі порушення можуть призвести до інгибування синтезу сечовини та накопичення аміаку. Останній є токсичним продуктом обміну білків, біогенних моноамінів, азотистих основ тощо. Про порушення цих метаболічних процесів свідчить зростання аміаку в сироватці хворих на розповсюджений псоріаз ($p < 0,05$). Крім того, виявлена динаміка змін вмісту сечовини, орнітину, аргініну, глутаміну, аспарагіну та аміаку свідчать про недостатність функціональної активності систем детоксикації токсичних продуктів азотистого обміну. Враховуючи, що синтез сечовини є головною ланкою з утилізації аміаку, що відбувається в мітохондріях гепатоцитах, можна судити про значні структурно-метаболічні порушення енергетичного обміну та процесів знешкодження ендogenous токсичних метаболітів.

Рівень L-триптофану, субстрату для синтезу гормону мелатоніну, нейромедіатору серотоніну, кофакторів НАД⁺ і НАДФ⁺, а також індукторів диференціювання та проліферації 5-ОІУК, вірогідно зростає, порівняно з контролем, на 81,8%. Вміст у крові хворих незамінної амінокислоти треоніну підвищувався, а серіну – знижувався. Ці дві амінокислоти метаболічно пов'язані між собою. Динаміка змін цих амінокислот у хворих на розповсюджений псоріаз свідчить про активацію процесів, пов'язаних із синтезом глюкози із неуглеводних компонентів. Підвищення в плазмі крові оксипроліну в прогресивну стадію псоріазу свідчить про структурно-метаболічні порушення з боку сполучної тканини.

Дослідження рівнів вмісту деяких глікогенних та кетогенних амінокислот в плазмі крові свідчить про підвищення лейцину, ізoleyцину, тирозину, фенілаланіну, лізину, гістидіну, валіну при зменшенні вмісту проліну. Підвищення кетогенних амінокислот може бути поєднано з активацією синтезу кетонів тіл, тоді як глікогенних із синтезом глюкози, що свідчить про наявність енергетичних порушень у хворих на псоріаз. Зменшення в пулі амінокислот проліну може бути пов'язано з активацією вільно радикальних процесів у сполучній тканині при

підвищенні кератинізації та проліферації епідермісу. Динаміка змін вмісту кетогенних і глікогенних амінокислот вказує на підвищення як катаболічних процесів, так і тих, що пов'язані з анаболічними синтезами.

Аналіз дослідження сірковмісних амінокислот виявив підвищення в плазмі крові цистеїну, метіоніну, цистатіаміну у хворих на розповсюджений псоріаз, що може бути пов'язано з активацією в організмі оксидантно-антиоксидантних процесів, структурно-метаболічних порушень біологічних мембран, білків. Це може свідчити про мембранну-молекулярну патологію та розвиток в організмі ендогенної інтоксикації.

Отже, серед факторів порушення амінокислотного обміну можуть бути спадкові або нейроендокринні розлади, соматичні захворювання, інфекційні агенти, токсичні речовини, білковий дефіцит та інші. Чисельні дані свідчать, що зміна показників білкового обміну потенціє розвиток метаболічних розладів вуглеводного, нуклеїнового, водно-сольового та ліпідного обмінів, формує ті чи інші вторинні маніфестні ознаки хвороби.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИЙ ПІДБІР ДОЗИ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ КОМПОЗИЦІЇ ПАРАЦЕТАМОЛУ З ГЛЮКОЗАМІН N-АЦЕТИЛОМ У СПІВВІДНОШЕННІ 4:1

Зупанець І.В., Колісник Т.С., Зимін С.М., Шебеко С.К.

Науковий керівник: проф. Рубан О.А.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

ivzupanets@gmail.com

Вступ. Майже 20% мешканців території Європи страждають на хронічний біль (ХБ) слабкої чи помірної інтенсивності. Згідно з міжнародними рекомендаціями (ВООЗ, Medscape, Німецьке товариство загальної та сімейної медицини тощо) та «Уніфікованим клінічним протоколом паліативної медичної допомоги при хронічному больовому синдромі в Україні», препаратами першої лінії є засоби на основі парацетамолу (ПАР), метамізолу, напроксену та ібупрофену. Вибір ПАР обумовлений меншою кількістю побічних ефектів, насамперед таких, як гастро- та кардіотоксичність. Проте суттєвим недоліком ПАР є гепатотоксичність у великих дозах та/або при тривалому лікуванні. За даними літератури, комбінування ПАР з глюкозамін N-ацетилом (ГА) зменшує гепатотоксичність та потенціє аналгетичний ефект ПАР.

Вибір співвідношення 4:1 парацетамолу з глюкозаміном обумовлений попередніми фармакологічними дослідженнями.

Метою роботи був вибір доз комбінації парацетамолу та глюкозамін N-ацетилу у співвідношенні 4:1.

Матеріали та методи: модель запальної гіпералгезії за методом Рендалла-Селітто; аналгезиметр Ugo Basile 37215 (Ugo Basile, Італія), 1 % розчин λ -карагеніну (Sigma, США). Була використана субстанція парацетамолу у вигляді мікрокапсул вкритих желатиною оболонкою під патентованою назвою «Actimask Acetaminophen» компанії SPI Pharma, США, та глюкозамін N-ацетил (БХФЗ, Україна). 35 безпородних лабораторних щурів; комп'ютерні програми обробки даних STAT та Excel.

Результати та обговорення. Щури були поділені на 5 груп по 7 тварин у кожній, з яких групи 1–4 одержували у ході експерименту досліджувані тест-зразки (табл. 1), а групу 5 використовували як групу контрольної патології. Дози були обрані емпіричним шляхом та основані на ефективній дозі парацетамолу. Вони становили 25, 50, 100, 150 мг/кг маси щура за сумою діючих речовин. Згідно методики дослідження було виміряно поріг больової чутливості (ПБЧ) щурів до введення карагеніну. Через одну годину після введення розчину запального агента досліджуваним групам 1–4 були введені робочі розчини тест-зразків. Через три години від початку