

- and IP-10 release in MCF-7 via PIAS3 and STAT3 signalling and causes increased lymphocyte migration / Z.Wang, J.Han, Y.Cui [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun.- 2013.- Vol.439 (3).- P.384-349.
- MicroRNA-34a Suppresses Cell Proliferation by Targeting LMTK3 in Human Breast Cancer MCF-7 Cell Line /G.Zhao, J.Guo, D.Li //DNA Cell Biol.- 2013.- Vol.32 (12).- P.699-707.
- MiR-125b acts as a tumor suppressor in breast tumorigenesis via its novel direct targets ENPEP, CK2-?, CCNJ, and MEGF9 /A.Feliciano A.J.Castellvi, A.Artero-Castro [et al.] //PLoS One.- 2013.- Vol.8(10).- P.76247.
- MiR-129-5p is required for histone deacetylase inhibitor-induced cell death in thyroid cancer cells /P.Brest, S.Lassalle, V.Hofman [et al.] // Endocrine - Related Cancer.- 2011.- Vol.18(6).- P.711-719.
- MiRNA-497 regulates cell growth and invasion by targeting cyclin E1 in breast cancer /Q.Luo, X.Li, Y.Gao [et al.] // Cancer Cell Int.- 2013.- Vol.13(1).- P.95.
- MiR-720 inhibits tumor invasion and migration in breast cancer by targeting TWIST1 /L.Z.Li, C.Z.Zhang, L.L.Liu [et al.] //Carcinogenesis.- 2013.- Vol.35 (2).- P.469-478.
- Systematic Screen Identifies miRNAs That Target RAD51 and RAD51D to Enhance Chemosensitivity /J.Huang, Y.Wang, K.Dhillon [et al.] //Mol Cancer Res.- 2013.- Vol.11(12).- P.1564-1573.
- The HER2-miR125a5p/miR125b loop in gastric and esophageal carcinogenesis /M.Fassan, M.Pizzi, S.Realdon //Hum Pathol.- 2013.- Vol.44(9).- P.1804-1810.
- Tumor suppressive function of mir-205 in breast cancer is linked to HMGB3 regulation /O.Elgamal, J.Park, Y.Gusev [et al.] //PLoS One.- 2013.- Vol.8(10).- P.76402.
- MiR-222 and miR-29a contribute to the drug-resistance of breast cancer cells / S.Zhong,W.Li, Z.Chen [et al.] //Gene.- 2013.- Vol.531 (1).- P.8-14.
- The microRNA-based molecular classification of non-BRCA1/2 hereditary breast tumours /M.Tanic, E.Andrjys, S.Rodriguez-Pinilla [et al.] //Br. J. Cancer.- 2013.- Vol.109(10).- P.2724-2734.

Барасій А.А., Шатова О.П.

РОЛЬ МІКРО-РНК ПРИ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Резюме. Представлені результати аналізу функцій мікроРНК в нормі і при пухлинному рості. Описано численні фактори, які впливають на експресію мікроРНК. Автори виділяють різні онкотипи раку молочної залози (РМЗ) залежно від рівня експресії різних мікроРНК. Встановлено зміни рівнів мікроРНК при метастазуванні та пухлинній прогресії. Безумовно, вивчення даної молекули - це пошук нових цілей для терапії та нові знання в розумінні канцерогенезу.

Ключові слова: мікроРНК, рак молочної залози, експресія естрогенових рецепторів.

Barasii A.A., Shatova O.P.

ROLE OF MICRO-RNA WITH BREAST CANCER

Summary. The results of the function analysis of miRNAs in normal and tumor growth are presented. There are numerous factors that affect the expression of micro-RNAs. The authors identify various oncotypes of breast cancer (BC) depending on the level expression different micro-RNAs. They represented the change in the levels of microRNA in tumor progression and metastasis. Definitely, the study of this molecule is a search for new targets for therapy and new knowledge in the understanding of carcinogenesis.

Key words: micro-RNA, breast cancer, estrogen receptor expression.

Статья поступила в редакцию 29.04.2014 г.

Барасій Анастасія Андріївна - студентка 6 курсу Донецького національного медичного університету ім. М. Горького; +38 095 064-04-33; barasii91@mail.ru

Шатова Ольга Петрівна - к. мед. н., доцент кафедр хімії Донецького національного медичного університету ім. М. Горького; shatova.op@gmail.com

© Заїчко Н.В., Юрченко П.О., Мельник А.В., Штатсько О.І.

УДК: 547.436: 616.833

Заїчко Н.В., Юрченко П.О., Мельник А.В., Штатсько О.І.

Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова МОЗ України, кафедра біологічної та загальної хімії (вул. Пирогова, 56, Вінниця, Україна, 21018)

БІОХІМІЧНІ АСПЕКТИ НЕЙРОТОКСИЧНОЇ ДІЇ ГІПЕРГОМОЦИСТЕЇНЕМІЇ

Резюме. Гіпергомоцистеїнемія (ГГЦ) асоціюється з розвитком нейроваскулярних, нейродегенеративних та психічних захворювань. Нейротоксична дія ГГЦ опосередковується через активацію іонотропних та метаболічних глутаматних рецепторів, оксидативний стрес, гіпометилування, модифікацію протеїнів, порушення нейромедіаторного та нуклеотидного обміну, розлади епігенетичної регуляції в тканинах мозку. Нейротоксичний ефект ГГЦ може реалізуватись через порушення обміну гідрогенсульфіду (біологічно-активного метаболіту гомоцистеїну) в тканинах мозку, що є перспективним напрямком подальших досліджень.

Ключові слова: гомоцистеїн, гіпергомоцистеїнемія, гідрогенсульфід, мозок, нейротоксичність.

Гіпергомоцистеїнемію (ГГЦ) розглядають як незалежний фактор ризику нейроваскулярних та нейродегенеративних захворювань - церебральної мікроангіопатії, інсультів, судинної деменції, хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона, когнітивних розладів, депресії [Пен-тюк та ін., 2003; Herrmann, Obeid, 2011; Petras et al., 2014;

Kwon et al., 2014]. Питання чи є високий рівень гомоцистеїну (ГЦ) патогенетичним чинником, чи лише маркером неврологічної патології і досі залишається дискусійним [Herrmann, Obeid, 2011]. З одного боку, чисельні експериментальні дослідження in vitro та in vivo переконливо свідчать про нейротоксичну дію високих

рівнів ГЦ та нейропротекторний ефект гіпогеміостатичних засобів. З іншого боку, корекція ГГЦ не завжди дає очікуваний результат в клінічних умовах.

Метою даної роботи є аналіз та узагальнення сучасної наукової нової інформації про механізми нейротоксичної дії ГГЦ.

В цілісному організмі патогенетична дія ГГЦ реалізується на рівні генному, протеому та метаболому і включає [Пентюк та ін., 2003]: 1) порушення процесів метилування ДНК, протеїнів та інших сполук в результаті накопичення потужного інгібітора метилтрансферази S-аденозилгеміостатеїну; 2) хімічну модифікацію протеїнів та зміну їх активності внаслідок інкорпорації в них ГЦ чи його тіолактону (S- та N-геміостатеїнування) чи трансляційного включення S-нітрозогеміостатеїну в протеїни; 3) індукцію оксидативного стресу в наслідок аутооксидативної дії ГЦ і генерації O₂, гідроксильного, тільних радикалів, пероксинітриду; 4) порушення продукції біологічно-активних молекул та вазодилататорів (NO, аденозину, ацетилхоліну) та зменшення чутливості клітин-мішеней до них. Практично на всіх цих механізмах ґрунтується нейротоксична дія ГГЦ, але є і специфічні шляхи її реалізації.

ГЦ та глутаматні рецептори. ГГЦ-індуковані ураження мозку пов'язують з підвищенням глутаматергічної ексайтотоксичності. ГЦ є ендogenous агоністом глутаматних рецепторів іонотропного та метаботропного типу, що експресуються в нейронах, астроцитах та гліальних клітинах. Крім того, в мозку ГЦ може перетворюватись у більш потужні ексайтотоксичні інтермедіати - геміостатеїнову кислоту та геміостатеїнсульфінат [Shi et al., 2003]. Ключовою мішенню для ГЦ та його похідних виступають іонотропні N-метил-D-аспартатні (NMDA) рецептори, які опосередковують процеси пам'яті та навчання. ГЦ як агоніст взаємодіє з глутаматним сайтом NMDA-рецепторів, стимулює інтрацелюлярне надходження кальцію (Ca²⁺), активує кальцій-кальмодулінзалежну кіназу (CaMKII) та інші кінази (p38 MAPK, ERK), що включає механізми нейроапоптозу (ексайтотоксичний ефект) [Lipton et al., 1997; Ziemska et al., 2003; Poddar et al., 2013]. За низьких концентрацій гліцину в тканинах мозку ГЦ може справляти нейропротекторний ефект, оскільки є антагоністом гліцинового сайту NMDA-рецепторів [Lipton et al., 1997]. В культурі нейрональних клітин за фізіологічних концентрацій гліцину (10 мкМ) ГЦ проявляє токсичний ефект лише у надвисоких (мілімолярних) концентраціях. За високих концентрацій гліцину, що буває при травмі мозку, інсульті, ексайтотоксичний ефект ГЦ виникає у фізіологічному діапазоні концентрацій (10-100 мкМ) [Lipton et al., 1997]. ГЦ має слабкі властивості ексайтотоксину порівняно з глутаматом (EC₅₀ 17,4 та 0,17 мМ, відповідно), але в присутності гліцину (50 мкМ) нейротоксичність ГЦ посилюється [Ziemska et al., 2003]. ГЦ в концентрації 1000 мкМ знижував активність нейронів гіпокампу та індукував їх апоптоз [Fang et al., 2014].

ГЦ та його інтермедіати також можуть взаємодіяти з

іншими іонотропними (не-NMDA) рецепторами глутамату - AMPA-рецепторами та кайнатними (KARs) рецепторами, які є іонними каналами для Na⁺ та K⁺, передають швидкі збуджуючі сигнали у синапсах, опосередковують судомний ефект [Mares et al., 2004]. Ін'єкція ГЦ в гіпокамп щурів викликала зростання концентрації глутамату; підвищення експресії субодиниць NR1/NR2B NMDA-рецепторів та GluR2/3 субодиниці AMPA-рецепторів; збільшення рівня фосфорильованих NMDA-рецепторів та зниження рівня фосфорильованих AMPA-рецепторів, що асоціювалось із депресивними змінами поведінки тварин [Liu et al., 2013]. Нейротоксичність ГЦ реалізується і через активацію метаботропних глутаматних рецепторів I групи (mGluR), з якими пов'язують синаптичну пластичність, координацію рухів та просторове навчання. В присутності антагоністів mGluR (LY367385) зменшуються ГГЦ-індуковані порушення в мозку *in vitro* та *in vivo* [Ziemska et al., 2003; Yeganeh et al., 2013]. Застосування антагоністів mGluR1 (LY367385) та mGluR5 (MPEP) потенціює нейропротекторний ефект антагоністів NMDA-рецепторів, що більш ефективно протидіє нейродегенерації за умов ГГЦ [Yeganeh et al., 2013].

ГЦ пригнічує аптейк глутамату астроцитами та блокує роботу глутаматних транспортерів, посилюючи глутаматергічну стимуляцію. Гостра ГГЦ викликала зниження аптейку глутамату в парієтальній корі головного мозку щурів, а хронічна ГГЦ не лише знижувала аптейк глутамату, а й пригнічувала експресію натрій-залежного глутамат/аспартатного транспортеру (GLT-1) та гліального глутаматного транспортеру (GLAST) [Matte et al., 2010].

ГЦ може змінювати продукцію ендogenous антагоніста іонотропних глутаматних рецепторів - кінуренінової кислоти в мозку. Залежно від концентрації DL-геміостатеїну стимулював (0,1-0,5 мМ) або інгібував (IC₅₀=6,4 мМ) синтез кінуренінової кислоти в мозковій корі у щурів [Luchowska et al., 2005]. ГГЦ спричиняє порушення іонного гомеостазу, вторинного транспорту та аптейку нейротрансмітерів через пригнічення активності мембранної Na⁺/K⁺-АТФази та Ca²⁺-АТФази [Pavlikova et al., 2011; Scherer et al., 2013].

ГЦ та оксидативний стрес. Як прооксидант ГЦ здатний підтримувати у відновленому стані іони перехідних металів - джерела електронів під час утворення активних форм кисню; індукувати окиснення ліпопротеїнів низької щільності; стимулювати експресію прооксидантних ензимів та інгібувати експресію антиоксидантних ензимів; пригнічувати синтез глутатіону; стимулювати утворення пероксинітриду [Пентюк та ін., 2003]. ГГЦ-індукований оксидативний стрес в мозку асоціюється з нейрозапальними та нейродегенеративними процесами, нейроваскулярним ремоделюванням. ГЦ (100 мкМ) викликає активацію NADPH-оксидази та індукував апоптоз в клітинах нейробластоми [Fujiki et al., 2012]. 24-годинна інкубація астроцитів з 100 мкМ ГЦ (на відміну від концентрації 10 мкМ) викликала пошкодження актинового цитоскелету клітин та порушення сітки гліаль-

ного фібрилярного кислого протеїну (GFAP) [Loureiro et al., 2010]. Інтрацеребральне одноразове введення мишам ГЦ (0,5 мкмоль/мкл) індукувало оксидативний стрес та нейрозапальні та нейродегенеративні зміни - підвищення рівня малонового діальдегіду, нітритів, прозапальних цитокінів (ФНП-альфа, інтерлейкіну-1 β), активності ацетилхолінерастери та iNOS, рівня гліального фібрилярного кислого протеїну та зниження рівня відновленого глутатіону; підвищення експресії нейрон-специфічної енлази, протеїну S100B та зниження експресії синаптичних протеїнів; підвищення експресії MMP9, MMP2 та зниження експресії TIMP-1, TIMP-2 [Kamat et al., 2013]. В дослідгах на тваринах показано, що навіть помірна ГЦ проявляє нейротоксичний ефект. Тривала ГЦ викликала достовірне зростання прозапальних цитокінів (ФНП- α , інтерлейкіну-1 β , інтерлейкіну-6), хемокінів (MCP-1), простагландину E2 в гіпокампі та сироватці крові; зростання рівня нітритів в гіпокампі та зниження їх рівня в сироватці крові; підвищення ацетилхолінерастери активності та вмісту цитозольної та ядерної субодиниць NF- κ B/p65 в гіпокампі [da Cunha et al., 2012]; зменшення захоплення глутамату, зниження активності супероксиддисмутази, каталази, глутатіонпероксидази в корі головного мозку [da Cunha et al., 2012b]. Хронічна ГЦ у щурів-самиць упродовж вагітності спричинила зниження експресії гліального кислого протеїну та зростання активності процесів ліпопероксидації в мозку плодів, з подальшим зниженням здатності до навчання та погіршенням довготривалої просторової пам'яті у щурят [Koz et al., 2012]. Тривала помірна ГЦ викликала втрату просторової пам'яті, зниження кількості холінергічних нейронів в мозку, ураження мікросудин кори головного мозку, порушення гематоенцефалічного бар'єру у щурів [Ehrlich et al., 2012]. Нейротоксичність ГЦ зменшується в присутності антиоксидантів: введення вітаміну С підвищувало аптейк глутамату, активність Na⁺, K⁺-АТФази, каталази та супероксиддисмутази в гіпокампі щурів з ГЦ [Machado et al., 2011]. При поєднанні ГЦ з гіперхолестеролемією значно зростають оксидативні та прозапальні зміни в корі головного мозку, поглиблюється дисфункція гематоенцефалічного бар'єру, порушуються процеси навчання та пам'яті у тварин [Pirchl et al., 2012; Sharma et al., 2014].

ГЦ та модифікація протеїнів. В організмі ГЦ частково перетворюється у тіолактон, який має високу реакційну здатність. ГЦ та його тіолактон хімічно модифікують протеїни шляхом S- та N-гомоцистеїнування, що надає їм автоімунних, протромбогенних та амілоїдогенних властивостей. N-гомоцистеїнування залишків лізину підвищує агрегаційні властивості та нейротоксичність амілоїдного β -пептиду A β (1-42) та стабілізує його розчинні олігомерні інтермедіати [Khodadadi et al., 2012]. Нокаут гену параоксонази-1 у мишей підвищує нейротоксичність тіолактону ГЦ та супроводжується порушенням експресії специфічних функціональних протеїнів головного мозку (Nrgn), протеїнів антиоксидантного за-

хисту (Prdx2, DJ-1), енергетичного обміну (Ak1), клітинного циклу (GDI1, Ran) та цитоскелету (Tbcb) [Suszynska-Zajczyk et al., 2014]. ГЦ індукує гіперфосфорилування регуляторних протеїнів мозку - тау-протеїну, Akt, NF- κ B/p65, що супроводжується порушенням пам'яті у тварин [da Cunha et al., 2012a].

ГЦ та гіпометилування. Гіпометилування вважають важливим механізмом розвитку нейродегенерації, деменції та хвороби Альцгеймера [Herrmann, Obeid, 2011]. При ГЦ в клітинах мозку підвищується вміст S-аденозилгомоцистеїну - інгібітору метилтрансфераз, що асоціюється з гіпометилуванням ДНК, накопиченням β -амілоїду, порушенням продукції оксиду азоту та нейромедіаторів. S-аденозилгомоцистеїн дозозалежно підвищує формування β -амілоїду, збільшує експресію прекурсору β -амілоїдного протеїну та пресеніліну 1 в клітинах мікроглії, що пов'язано з гіпометилуванням промотору генів цих протеїнів [Lin et al., 2009]. При ГЦ в тканинах мозку посилюється генерація асиметричного диметиларгініну (ADMA) - інгібітору ендотеліальної та нейрональної NO-синтази, що супроводжується пошкодженням церебральних артеріол [Rodionov et al., 2010]. Рівень ADMA регулюється диметиларгінін-диметиламіногідролазою (DDAH), експресію якої інгібують високі рівні ГЦ [Liu et al., 2012]. Гіпометилування та оксидативний стрес спричиняють розлади нейромедіаторного обміну за умов ГЦ. У щурів з метоніною ГЦ знижувався рівень серотоніну та дофаміну в гомогенатах кори головного мозку, зменшувався вміст нейротрофічного фактору мозку (BDNF) в спинномозковій рідині, виникали когнітивні розлади [Gao et al., 2012]. ГЦ потенціювала зниження відношення дигідроксифенілацетат / дофамін, 5-гідроксиіндолацетат / серотонін у мозочку, гіпоталамусі та сенсомоторній корі у щурів з хронічним стресом [Javelot et al., 2014].

ГЦ та гідрогенсульфід (H₂S). H₂S - біологічно-активний метаболіт ГЦ та цистеїну, який активно синтезується та депонується в тканинах мозку за участі цистатіонін- β -синтази, цистеїнамінотрансферази та 3-меркаптопіруват-сульфуртрансферази [Kimura, 2013]. H₂S збільшує чутливість NMDA-рецепторів нейронів гіпокампу до глутамату, стимулює надходження Ca²⁺ в астроцити, збільшує синаптичну активність [Kimura, 2013]. H₂S проявляє нейропротекторні властивості і запобігає розвитку глутамат-індукованого оксидативного стресу, активує цистин-глутаматні антипортери, стимулює надходження цистеїну в мітохондрії, підвищує активність γ -глутамілцистеїнсинтетази та синтез глутатіону в нейронах та астроцитах [Kimura, 2013]. H₂S може безпосередньо взаємодіяти з нейроглобіном - гемпротеїном, який запобігає апоптозу нейронів [Brittain et al., 2008].

Особливості обміну H₂S в мозку в умовах ГЦ мало вивчені. Показано, що експозиція ендотеліальних клітин мозку мишей (bEnd3) з метоніном викликала підвищення експресії NADPH-оксидази, зниження експресії тіоредоксину-1 та посилену генерацію активних форм

кисню, а їх передінкубація з донором H_2S - NaHS зменшувала прояви оксидативного стресу [Tyagi et al., 2009]. У мишей з дефіцитом цистатіонін- β -синтази спостерігається значне підвищення проникності церебральних мікросудин, що асоціюється зі збільшенням експресії матриксних металопротеїназ MMP-2, MMP-9 та їх тканинного інгібітору TIMP-3 в мозку, в той час як введення NaHS зменшувало вказані порушення і сприяло нормалізації співвідношення MMP/TIMP в мозку [Tyagi et al., 2010]. Попереднє введення NaHS (30 мкмоль/кг інтраперітонеально) протягом 7 діб достовірно запобігало розвитку нейродегенеративних процесів та нейроваскулярної дисфункції у мишей з ГГЦ [Kamat et al., 2013].

Список літератури

- Метаболізм гомоцистеїну та його роль у патології /О.О.Пентюк, М.Б.Луцюк, І.І.Андрушко [та ін.] //Укр. біохім. журнал.- 2003.- Т.75, №1.- С.5-17.
- Acute homocysteine administration impairs memory consolidation on inhibitory avoidance task and decreases hippocampal brain-derived neurotrophic factor immunoccontent: prevention by folic acid treatment /C.Matt?, L.O.Pereira, T.M.Dos Santos [et al.] // Neuroscience.- 2009.- Vol.163, №4.- P.1039-1045.
- Behavioral and neurochemical effects of dietary methyl donor deficiency combined with unpredictable chronic mild stress in rats /H.Javelot, M.Messaoudi, C.Jacquelin //Behav Brain Res.- 2014.- Vol.261.- P.8-16.
- Brittain T. The interaction of human neuroglobin with hydrogen sulphide / T.Brittain, Y.Yosaatmadja, K.Henty // IUBMB Life.- 2008.- Vol.60, №2.- P.135-138.
- Chronic hyperhomocysteinemia increases inflammatory markers in hippocampus and serum of rats /A.A.da Cunha, A.G.Ferreira, S.O.Loureiro [et al.] // Neurochem. Res.- 2012.- Vol.37, №8.- P.1660-1669.
- Cognitive and neurochemical alterations in hyperhomocysteinemic rat /L.Gao, X.N.Zeng, H.M.Guo [et al.] //Neurol. Sci.- 2012.- Vol.33, №1.- P.39-43.
- Dual effect of DL-homocysteine and S-adenosylhomocysteine on brain synthesis of the glutamate receptor antagonist, kynurenic acid /Luchowska E., Luchowski P., Paczek R. [et al.] //J. Neurosci. Res.- 2005.- Vol.79, №3.- P.375-382.
- Effect of N-homocysteinylolation on physicochemical and cytotoxic properties of amyloid β -peptide /S.Khodadadi, G.H.Riaz, S.Ahmadian [et al.] //FEBS Lett.- 2012.- Vol.586, №2.- P.127-131.
- Ehrlich D. Chronic vascular risk factors (cholesterol, homocysteine, ethanol) impair spatial memory, decline cholinergic neurons and induce blood-brain barrier leakage in rats in vivo / D.Ehrlich, C.Humpel //J. Neurol. Sci.- 2012.- Vol.322, №1-2.- P.92-95.
- Evidence that AKT and GSK-3 β pathway are involved in acute hyperhomocysteinemia /A.A. da Cunha, A.P.Horn, J.B.Hoppe [et al.] // Int. J. Dev. Neurosci.- 2012.- Vol.30, №5.- P.369-374. (a)
- Fang M. Camk2b protects neurons from homocysteine-induced apoptosis with the involvement of HIF-1 α signal pathway /M.Fang, C.Feng, Y.X.Zhao [et al.] //Int. J. Clin. Exp. Med.- 2014.- Vol.7, №7.- P.1659-1668.
- Gingko biloba extract inhibits oxidative stress and ameliorates impaired glial fibrillary acidic protein expression, but can not improve spatial learning in offspring from hyperhomocysteinemic rat dams /Koz S.T., Baydas G., Koz S. [et al.] // Phytother. Res.- 2012.- Vol.26, №7.- P.949-955.
- H_2S protects against methionine-induced oxidative stress in brain endothelial cells /N.Tyagi, K.S.Moshal, U.Sen [et al.] //Antioxid. Redox. Signal.- 2009.- Vol.11, №1.- P.25-33.
- Herrmann W. Homocysteine: a biomarker in neurodegenerative diseases /W.Herrmann, R.Obeid //Clin. Chem. Lab. Med.- 2011.- Vol.49, №3.- P.435-441.
- Homocysteine alters glutamate uptake and Na^+, K^+ -ATPase activity and oxidative status in rats hippocampus: protection by vitamin C /F.R.Machado, A.G.Ferreira, A.A. da Cunha [et al.] // Metab. Brain Dis.- 2011.- Vol.26, №1.- P.61-67.
- Homocysteine as a predictor of early neurological deterioration in acute ischemic stroke /H.M.Kwon, Y.S.Lee, H.J.Bae [et al.] //Stroke.- 2014.- Vol.45, №3.- P.871-873.
- Homocysteine has anti-inflammatory properties in a hypercholesterolemic rat model in vivo /M.Pirchl, C.Ullrich, B.Sperner-Unterweger [et al.] //Mol Cell Neurosci.- 2012.- Vol.49, №4.- P.456-463.
- Homocysteine induced SH-SY5Y apoptosis through activation of NADPH oxidase in U251MG cells /Y.Fujiki, Y.Hirashima, S.Seshimo [et al.] //Neurosci Res.- 2012.- Vol.72, №1.- P.9-15.
- Homocysteine induces cytoskeletal remodeling and production of reactive oxygen species in cultured cortical astrocytes /S.O.Loureiro, L.Rom?o, T.Alves [et al.] //Brain Res.- 2010.- Vol.1355.- P.151-164.
- Hydrogen sulfide attenuates neurodegeneration and neurovascular dysfunction induced by intracerebral-administered homocysteine in mice /P.K. Kamat, A.Kalani, S.Givvimani [et al.] //Neuroscience.- 2013.- Vol.252.- P.302-319.
- Hydrogen sulfide mitigates matrix metalloproteinase-9 activity and neurovascular permeability in hyperhomocysteinemic mice /N.Tyagi, S.Givvimani, N.Qipshidze [et al.] // Neurochem. Int.- 2010.- Vol.56, №2.- P.301-307.
- Hyperhomocysteinemia as a risk factor for the neuronal system disorders / M.Petras, Z.Tatarkova, M.Kovalska [et al.] //J. Physiol. Pharmacol.- 2014.- Vol.65, №1.- P.15-23.
- Inactivation of the paraoxonase 1 gene affects the expression of mouse brain proteins involved in neurodegeneration / J.Suszynska-Zajczyk, M.Luczak, L.Marczak [et al.] //J. Alzheimers. Dis.- 2014.- Vol.42, №1.- P.247-260.
- Kimura H. Physiological role of hydrogen sulfide and polysulfide in the central nervous system //Neurochem Int.- 2013.- Vol.63, №5.- P.492-497.
- Lin H.C. S-Adenosylhomocysteine increases beta-amyloid formation in BV-2 microglial cells by increased expressions of beta-amyloid precursor protein and presenilin 1 and by hypomethylation of these gene promoters /H.C.Lin, H.M. Hsieh, Y.H.Chen [et al.] //Neurotoxicology.- 2009.- Vol.30ю- P.622-627.
- Liu H. Modulation of hippocampal glutamate and NMDA/AMPA receptor by homocysteine in chronic unpredictable mild

Висновки та перспективи подальших розробок

Таким чином, одним із важливих механізмів реалізації нейротоксичної дії ГГЦ можуть бути порушення метаболізму H_2S в ЦНС. Водночас залишається багато відкритих питань: чи змінюється ефективність нейропротекторів за умов ГГЦ, чи впливають нейропротектори на обмін H_2S в ЦНС, чи впливають модулятори обміну H_2S на ефективність нейропротекторів.

Вивчення патогенетичної ролі ГГЦ з акцентом на обмін H_2S є перспективним напрямком подальших досліджень і дозволить оптимізувати стратегію корекції патології ЦНС у майбутньому.

- stress-induced rat depression /H.Liu, L.M.Wen, H.Qiao [et al.] //Sheng Li Xue Bao.- 2013.- Vol.65, №1.- P.61-71.
- Mares P. Excitatory aminoacids and epileptic seizures in immature brain /P.Mares, J.Folbergrov, H.Kubov //Physiol Res.- 2004.- Vol.53, Suppl.1.- P.115-124.
- Mild hyperhomocysteinemia reduces the activity and immunocontent, but does not alter the gene expression, of catalytic ? subunits of cerebral Na⁺,K⁺-ATPase / E.B.Scherer, S.O.Loureiro, F.C.Vuaden [et al.] //Mol. Cell. Biochem.- 2013.- Vol.378, №1-2.- P.91-97.
- Neuroprotective effects of NMDA and group I metabotropic glutamate receptor antagonists against neurodegeneration induced by homocysteine in rat hippocampus: in vivo study /F.Yeganeh, F.Nikbakht, S.Bahmanpour [et al.] //J. Mol. Neurosci.- 2013.- Vol.50, №3.- P.551-557.
- Neurotoxicity associated with dual actions of homocysteine at the N-methyl-D-aspartate receptor /S.A.Lipton, W.K.Kim, Y.B.Choi [et al.] //Proc. Natl. Acad. Sci. USA.- 1997.- Vol.94, №11.- P.5923-5928.
- Overexpression of dimethylarginine dimethylaminohydrolase protects against cerebral vascular effects of hyperhomocysteinemia /R.N.Rodionov, H.Dayoub, C.M.Lynch [et al.] //Circ. Res.- 2010.- Vol.106, №3.- P.551-558.
- Physical exercise reverses glutamate uptake and oxidative stress effects of chronic homocysteine administration in the rat / M.J.da Cunha, A.A.da Cunha, A.G.Ferreira [et al.] //Int. J. Dev. Neurosci.- 2012.- Vol.30, №2.- P.69-74. (b)
- Poddar R. Novel crosstalk between ERK MAPK and p38 MAPK leads to homocysteine-NMDA receptor-mediated neuronal cell death /R.Poddar, S.Paul /J. Neurochem.- 2013.- Vol.124, №4.- P.558-570.
- Protection of DDAH2 overexpression against homocysteine-induced impairments of DDAH/ADMA/NOS/NO pathway in endothelial cells /L.H.Liu, Z.Guo, M.Feng [et al.] //Cell. Physiol. Biochem.- 2012.- Vol.30, №6.- P.1413-1422.
- Response of secretory pathways Ca(2+) ATPase gene expression to hyperhomocysteinemia and/or ischemic preconditioning in rat cerebral cortex and hippocampus /M.Pavlikova., M.Kovalska, Z.Tatarkova [et al.] //Gen. Physiol. Biophys.- 2011.- Vol.30, Spec.No.- P.61-69.
- Sharma B. Salutary effect of NF?B inhibitor and folacin in hyperhomocysteinemia-hyperlipidemia induced vascular dementia /B.Sharma, N.Singh //Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.- 2012.- Vol.38, №2.- P.207-215.
- Zieminska E. Role of group I metabotropic glutamate receptors and NMDA receptors in homocysteine-evoked acute neurodegeneration of cultured cerebellar granule neurons /E.Zieminska, A.Stafiej, J.W.Lazarewicz //Neurochem Int.- 2003.- Vol.43, №4-5.- P.481-492.

Заичко Н.В., Юрченко П.А., Мельник А.В., Штатко Е.И.

БИОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НЕЙРОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ

Резюме. Гипергомоцистеинемия (ГГЦ) ассоциируется с развитием нейроваскулярных, нейродегенеративных и психических заболеваний. Нейротоксическое действие ГГЦ опосредуется через активацию ионотропных и метаботропных глутаматных рецепторов, оксидативный стресс, гипометилирование, модификацию протеинов, нарушения нейромедиаторного и нуклеотидного обмена, расстройства эпигенетической регуляции в тканях мозга. Нейротоксический эффект ГГЦ может реализоваться через нарушения обмена гидрогенсульфида (биологически активного метаболита гомоцистеина) в тканях мозга, что является перспективным направлением дальнейших исследований.

Ключевые слова: гомоцистеин, гипергомоцистеинемия, гидроген сульфид, мозг, нейротоксичность.

Zaichko N.V., Yurchenko P.O., Melnik A.V., Shtatko O.I.

BIOCHEMICAL ASPECTS OF HYPERHOMOCYSTEINEMIA NEUROTOXICITY

Summary. Hyperhomocysteinemia (HHC) is associated with the development of neurovascular, neurodegenerative and psychiatric diseases. The neurotoxic effects of HHC is mediated through ionotropic and metabotropic glutamate receptors activation, oxidative stress, hypomethylation, modification of proteins, disorders of neurotransmitter and nucleotide metabolism, epigenetic regulation disorders in the brain. HHC neurotoxicity can be realized through hydrogen sulfide dimetabolism (biologically active metabolite of homocysteine) in the brain that is perspective direction for future research.

Key words: homocysteine, hyperhomocysteinemia, hydrogen sulfide, brain, neurotoxicity.

Стаття надійшла до редакції 22.04.2014 р.

Заїчко Наталія Валентинівна - д. мед. н., доцент, завідувач кафедри біологічної та загальної хімії ВНМУ ім.М.І.Пирогова; nzaichko@mail.ru

Юрченко Петро Олександрович - асистент кафедри біологічної та загальної хімії; +38 0432 35-53-22

Мельник Андрій Володимирович - к. мед. н., доцент кафедри біологічної та загальної хімії ВНМУ; +38 0432 57-02-69

Штатко Олена Іванівна - к. мед. н., доцент кафедри біологічної та загальної хімії ВНМУ імені М.І. Пирогова; +38 0432 57-02-69

© Ткач А.А.

УДК: 616.33-006. 018. 7

Ткач А.А.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна)

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ПАЛІАТИВНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РАК ЛЕГЕНЬ З МЕТОЮ ПОКРАЩЕННЯ ЯКОСТІ ЖИТТЯ

Резюме. У статті піднято питання вдосконалення роботи існуючих закладів охорони здоров'я з метою можливості надання в них паліативної допомоги, створення в Україні розгалуженої системи хоспісів. Метою дослідження був аналіз літературних даних щодо основних напрямків паліативної допомоги хворим на рак легень з метою покращення якості життя таких пацієнтів.

Ключові слова: рак легень, паліативна допомога, система медичної допомоги, хоспіс, радикальне лікування.