

Summary

BIOMINERALIZATION IN TISSUES OF HUMAN BODY

Moskalenko R.A.

Key words: physiological biomineralization, pathological biomineralization, hydroxyapatite, calcite, organic-mineral aggregates.

Biom mineralization is a process of minerals formation by living organisms in the conditions of biominerals formation and growth from a supersaturated aqueous solution, involving organic matrix, which has a cell origin. During last decades the interest in the study of human pathological biomineralization has greatly increased due to the increasing incidence of pathology, associated with this phenomenon. The combination of pathological biomineralization with the common cardiovascular pathology, atherosclerosis, which ranks the leading place in the people mortality and is known as the "diseases of civilization", as well as the diseases of the thyroid gland, kidneys, gallbladder, prostate, salivary glands determinates the necessity to develop new methods of prevention, diagnosis and treatment of these diseases. The aim of the work is to perform the analysis and synthesis of data reported to establish the role of biomineralization in the tissues of the human body. Biominerals formation has undergone considerable changes during the evolution process. Of course, like any useful compensatory adaptive reaction, biomineralization has its pathological reflection: many diseases are complicated by its excessive or untimely manifestations. Studying the role of biomineralization processes in the physiological conditions and in pathology will give an opportunity to understand and identify therapeutic strategies for regulating biomineralization processes. Only after that the ways of preventing or blocking of biominerals formation in the human body must be developed. This can be explained by the fact that in many cases the biominerals development is a protective response to injury by pathogenic factors, therefore inhibition of biomineralization can be rather harmful in some cases (hypercalcification in the case of complicated atherosclerosis, psammomma bodies and stromal calcification of papillary thyroid cancer, osteoblast bone metastases). In the most cases, the development of pathological biomineralization damages an organism, significantly reduces the quality and length of patients life, that's why methods of its preventing and blocking requires in-depth study.

УДК [616-002.2:615] - 071

Недоборенко В.М.

ХРОНІЧНЕ ЗАПАЛЕННЯ НИЗЬКОЇ ІНТЕНСИВНОСТІ ТА КВЕРЦЕТИН: ВІД МОЛЕКУЛЯРНОГО МЕХАНІЗМУ ДО КЛІНІЧНОГО ЗНАЧЕННЯ.

ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія»

Впродовж останнього десятиріччя в терапевтичних науках визначається провідна роль хронічного запалення низької інтенсивності (ХЗНІ) як патофізіологічної основи захворювань, пов'язаних з порушенням метаболізму, та терапія їх не завжди ефективна, незважаючи на арсенал протизапальних лікарських засобів. В даній оглядовій статті описаний протизапальний ефект впливу кверцетину від молекулярного механізму до клінічного застосуванню препарату, з акцентом дії через складові каскаду запальної реакції, пов'язаних з ядерним транскрипційним фактором NF-κB.

Ключові слова: хронічне запалення низької інтенсивності, кверцетин, ядерний транскрипційний фактор κB

Дана робота є фрагментом планової НДР кафедри внутрішньої медицини №3 з фтизіатрією ВДНЗУ «УМСА» НДІ ГІОРПФ № 0114U000784 «Розробка стратегії використання епігенетичних механізмів для профілактики та лікування хвороб, пов'язаних із системним запаленням».

Вступ

Одним із визначень поняття «запалення» є серія клітинних та гуморальних реакцій, спрямованих на захист організму від різних пошкоджень, у тому числі інфекції, та в кінцевому підсумку призводить до відновлення функціональної і морфологічної цілісності уражених тканин [1].

Запальні реакції, викликані інфекцією або травмою, полягають в тому, що процес виникає гостро та характеризується підвищенням рівня цитокінів запалення в крові в десятки, можливо й в сотні разів, але триває недовго. По закінченню всі показники повертаються до норми.

Хоча запалення є корисним в забезпеченні захисту від інфекційних чинників, воно може стати безконтрольним при патогенезі хронічних за-

пальних неінфекційних захворювань [2].

При хронічному запальному процесі рівень цитокінів підвищується в 3-5 разів та залишається підвищеним постійно [3].

Розвиток патології, що в основі має хронічний запальний процес, часто відбувається за рахунок порушення механізмів реалізації апоптозу, що призводить до його надлишкової активації чи пригнічення. Саме фактори транскрипції, зокрема нуклеарний κB (NF-κB) – один з головних показників, що опосередковує імунну та запальну відповіді та регулює апоптоз [4].

Впродовж останнього десятиріччя в терапевтичних науках визначається провідна роль хронічного запалення низької інтенсивності в розвитку багатьох, якщо не всіх, хронічних захворювань внутрішніх органів: атеросклерозу, ожиріння, цукрового діабету 2-го типу, метаболічно-

го синдрому, хронічної обструктивної хвороби легень та пухлинних процесів [5], які характеризуються підвищеною концентрацією маркерів запалення, а саме С-реактивного білку (СРБ), інтерлейкінів (ІЛ), фібриногену та молекул адгезії [6].

Хоча зв'язок між запаленням та хронічними неінфекційними захворюваннями широко визнається, але питання про причинно-наслідковий зв'язок та ступінь, в якій запалення є фактором ризику для розвитку захворювань, залишаються невирішеними. Одна з основних причин цієї невизначеності пов'язана із відсутністю специфічних біомаркерів ХЗНІ, які можуть бути використані на етапах дослідження на людях [7].

Таким чином, така запальна реакція розглядається як субклінічна складова (системна або місцева, та часто хронічна) з характерним підвищенням в плазмі крові концентрації клітинних біомаркерів запалення без будь-яких видимих клінічних ознак та має незалежну прогностичну цінність для прогнозу якості життя та здоров'я сама по собі [8].

Незважаючи на численні дослідження захворювань, в основі яких лежить ХЗНІ, терапія їх не завжди ефективна. Тому для лікування таких хвороб є потреба розробки та пошуку нових лікарських препаратів, що ефективно впливали б на зменшення медіаторів запалення в організмі, мали низький профіль токсичності та були природного походження, серед них найбільш дослідженими залишаються біофлавоноїди.

Кверцетин (3,3',4',5,7-пентагідроксифлавонон), член родини біофлавоноїдів, є одним із найбільш поширених компонентів їжі, який міститься в овочах, фруктах, чаї та вині. Кверцетин позиціонується як речовина з протизапальними, протиатеросклеротичними, антиоксидантними та антигіпертензивними властивостями [9].

Численні дослідження кверцетину показали, що він володіє сильним протизапальним ефектом, який може бути представлений на різних типах клітин (*in vitro*) та на тваринних і людських моделях (*in vivo*). Він також може мати модульовану двофазну і регулюючу дію на запалення та імунітет [10].

Дія кверцетину *in vitro*

Найбільша частина досліджень *in vitro* з використанням різних ліній клітин показали, що кверцетин є неспецифічним інгібітором протеїнази та пригнічує фактор некрозу пухлини (ФНП)-індуковану активацію NF-κB [11], що є найбільш важливим прозапальним ядерним транскрипційним фактором, що відповідає на більшу частину зовнішніх і внутрішніх стимулів та провокує запалення, активуючи або пригнічуючи транскрипцію безлічі генів, що беруть участь у запальній реакції [5].

Крім того, кверцетин може неопосередковано запобігти запаленню за рахунок збільшення активатора проліферації пероксисом рецептора С

(PPAR γ) [12], який є антагоністом NF-κB та білка активатора -1 (AP-1) транскрипційної активації запальних генів, тим самим досягається зменшення запальної експресії цитокінів.

Кверцетин пригнічує вироблення циклооксигенази (ЦОГ) і ліпоксигенази (ЛОГ) та веде до зменшення запального каскаду спровокованого ліпополісахаридами шляхом пригнічення Src- та Syk-опосередкованого фосфатидилінозитол-3-кінази фосфорилування тирозину, що в подальшому обмежує активацію передачі сигнальним шляхом через Toll-подібні рецептори 4 (TLR4) в клітинах RAW 264.7 [13].

При дослідженні кверцетину *In vitro* на активованих Т-лейкоцитах встановлено блокування ІЛ-12 - індукованого фосфорилування тирозину, що призводить до зменшення проліферації Т-лейкоцитів та подальше диференціювання в Th1. [14]

Під дією кверцетину відмічається значне зниження рівнів спонтанної продукції ІЛ-1β, ІЛ-6 та LT B4 (ліпідний медіатор із вираженими хемоатрактивними властивостями) моноцитами/макрофагами, виділених у жінок в менопаузі із метаболічним синдромом. [15]

Дія кверцетину *in vivo*

Кверцетин в експериментах на тваринах також підтверджує протизапальний ефект та імуномодулюючу активність в декількох моделях з захворюваннями на мишах індукованим каррагінаном та високим вмістом жирів [12].

Кверцетин показав значиму протизапальну активність в порівнянні з індометацином на морських свинках на хронічну запальну реакцію (cotton pellet granuloma). [16]

При ад'ювант - індукованому артриті (adjuvant-induced arthritis) у щурів відмічалось зменшення виділення макрофагами медіаторів запалення та зменшилися клінічні ознаки артриту у щурів яким вводили підшкірно кверцетин в порівнянні з контрольною групою. [17]

Результати дослідження впливу конканаваліну А на мишей BALB/c показують, що кверцетин може ефективно пригнічувати фіброз печінки. Крім того, це дослідження показало, що гальмівний вплив кверцетину був пов'язаний з його здатністю модулювати NF-κB та виробництво трансформуючого фактора росту бета [18].

Протягом останніх кількох років прицільно проводяться й клінічні дослідження запальних параметрів в організмі людини під дією кверцетину, але дані досліджень дискусійні.

В подвійному сліпому плацебо-контрольованому рандомізованому перехресному клінічному дослідженні за участю 93 добровольців з метаболічним синдромом було показано, що пероральний прийом кверцетину в дозі 150 мг/день значно зменшує рівень окислених ліпопротеїнів плазми крові та ФНП-б. [19]

В іншому масштабному дослідженні виявили значне зниження ФНП-б сироватки крові при до-

даванні кверцетину в аналогічній дозі, а також значне зниження СРБ у пацієнтів з підвищеним рівнем базової лінії СРБ концентрації (≥ 20 мг / л), але обидві зміни суттєво не відрізнялися від плацебо [20].

При вивченні впливу кверцетину та біофлавоноїдів на механізми прозапальної активації у пацієнтів з ішемічною хворобою серця виявлено, що він сприяє зниженню NF- κ B-опосередкованої сигналізації, що вірогідно зумовлює його протизапальну активність [21].

Застосування кверцетину у хворих на бронхіальну астму (БА) та на БА з супутньою гастроентерофагальною хворобою сприяє зменшенню системної запальної реакції шляхом зниження рівня прозапальних та підвищення протизапальних цитокінів [22].

Комплексне використання протизапальної терапії із залученням кверцетину дозволяє швидше забезпечити контроль над перебігом бронхіальної астми за рахунок впливу на патогенетичні механізми: зменшення вираженості зрушень у клітинному імунітеті (зниження CD23 та CD25), зниження продукції IL-6, лептину, лейкотрієнів та підвищення протизапального IL-10. [23]

Побічні ефекти і дані про токсичність

При дослідженнях кверцетину спостерігався вплив на мутацію генів *in vitro*, що не було підтверджено *in vivo*.

При проведенні експериментів на кроликах для визначення токсичності вводили внутрішньовенно одноразово кверцетин у дозі 100-150 мг / кг маси тіла вага. Відповідно до результатів, ніяких ознак токсичності не відмічали.

Експериментально доведено, що кверцетин не має ніяких побічних ефектів при отримання 4 г однією дозою перорально або 500 мг два рази на день протягом місяця. [24]

У 1999 році Міжнародне агентство з вивчення раку (IARC) прийшло до висновку, що кверцетин не має канцерогенного впливу на людину.

Доза, яка відповідає 150 мг / добу, значно підвищує концентрацію в плазмі крові кверцетину та демонструє біологічний ефект в організмі людини. Найбільш поширеним дозування в дослідженнях було 1000 мг / день, як правило, в два розділених прийоми.

Висновок

Враховуючи можливі опосередковані ефекти кверцетину на молекулярному, клітинному та органному рівні, потрібно продовжувати активні пошуки його клінічної ефективності у багатьох наукових лабораторіях світу.

Саме через свої ефекти та вагоме наукове підґрунтя для широкого клінічного застосування, кверцетин перетворився в фокус дослідження в галузі профілактики і лікування захворювань, особливо тих хронічних, що вимагають тривалого лікування.

Література

1. Cildir G. Chronic adipose tissue inflammation: all immune cells on the stage. / G. Cildir, S. Akincilar, V. Tergaonkar [et al.] // Trends in Molecular Medicine. – 2013. – №19. – С. 487–500.
2. Sachan Sapna Anti-inflammatory activity of quercetin in acute, sub-acute and chronic phases of inflammation in animal models [Електронний ресурс] / Sapna Sachan, Manish Pal Singh – Режим доступу до ресурсу: https://www.researchgate.net/publication/271522565_Anti-inflammatory_activity_of_quercetin_in_acute_sub-acute_and_chronic_phases_of_inflammation_in_animal_models.
3. Herder C. Low-grade inflammation, obesity, and insulin resistance in adolescents / C. Herder, S. Schneitler, W. Rathmann. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2007. – №92. – С. 4569–4574.
4. Дудник В. М. Оцінка ролі транскрипційного фактора NF- κ B в механізмах розвитку неінфекційних запальних захворювань у дітей / В. М. Дудник // Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. – 2013. – Т. 3, № 1. – С. 75–81.
5. Кайдашев И. П. NF- κ B-сигнализация как основа развития системного воспаления, инсулинорезистентности, липотоксичности, сахарного диабета 2-го типа и атеросклероза. / И. П. Кайдашев. // Международный эндокринологический журнал. – 2011. – №3. – С. 35–38.
6. Casas R. Dietary Patterns, Foods, Nutrients and Chronic Inflammatory Disorders / R. Casas, R. Estruch. // Immunome Res. – 2016. – №12. – С. 122.
7. Minihane A.M. Low-grade inflammation, diet composition and health: current research evidence and its translation / A.M. Minihane, S. Vinoy, W.R. Russell. // British Journal of Nutrition. – 2015. – №114(7). – С. 999–1012.
8. Bonaccio Marialaura A score of low-grade inflammation and risk of mortality: prospective findings from the Moli-sani study / Marialaura Bonaccio, Augusto Di Castelnuovo, George Pounis. // Haematologica. – 2016. – №101. – С. 1434–1441.
9. Ishizawa Keisuke Pharmacology in Health Food: Metabolism of Quercetin In Vivo and Its Protective Effect Against Arteriosclerosis / Keisuke Ishizawa, Masanori Yoshizumi, Yoshichika Kawai [et al.] // J. of Pharmacol. Sci. – 2011. – №115. – С. 466–470.
10. Chirumbolo S. The role of quercetin, flavonols and flavones in modulating inflammatory cell function / S. Chirumbolo // Inflamm. Allergy Drug Targets. – 2010. – № 9. – С. 263–285.
11. Manjeet K.R. Quercetin inhibits LPS-induced nitric oxide and tumor necrosis factor-alpha production in murine macrophages / K.R. Manjeet, B. Ghosh // Int. J. Immunopharmacol. – 1999. – № 21. – С. 435–443.
12. Li Yao Quercetin, Inflammation and Immunity / Yao Li, Jiaying Yao. // Nutrients. – 2016. – №8. – С. 167.
13. Endale M. Quercetin disrupts tyrosine-phosphorylated phosphatidylinositol 3-kinase and myeloid differentiation factor-88 association, and inhibits MAPK/AP-1 and IKK/NF- κ B-induced inflammatory mediators production in RAW 264.7 cells. / M. Endale, S.C. Park, S. Kim // Immunobiology. – 2013. – № 218. – С. 1452 – 1467.
14. Muthian G. Quercetin, a flavonoid phytoestrogen, ameliorates experimental allergic encephalomyelitis by blocking IL-12 signaling through JAK-STAT pathway in T lymphocyte. / G. Muthian, J.J. Bright // J. Clin. Immunol. – 2004. – № 24. – С. 542 – 552.
15. Глушко Л. В. Вплив кверцетину на прозапальну активність моноцитів периферійної крові у жінок з метаболічним синдромом у менопаузі / Л. В. Глушко, А. Х. Насралла, С. В. Федоров // Вісник фармації. – 2013. – № 4. – С. 79–81.
16. Kaidama W. Anti-Inflammatory Activity of Quercetin in Acute and Chronic Phases of Inflammation in Guinea Pigs / W. Kaidama // American Journal of Phytomedicine and Clinical Therapeutics. – 2015. – №3. – С. 129 – 136.
17. Mamani-Matsuda M. Therapeutic and preventive properties of quercetin in experimental arthritis correlate with decreased macrophage inflammatory mediators / M.Mamani-Matsuda, T.Kauss, A. Al-Kharrat // Biochem. Pharmacol. – 2006. – №72. – С. 1304–1310.
18. Wan Y. Inhibitory effect of liposomal quercetin on acute hepatitis and hepatic fibrosis induced by concanavalin A / Y.Wan // Brazilian Journal of Medical and Biological Research. – 2014. – №47. – С. 655–661.
19. Роговский В.С. Перспективы применения препаратов кверцетина для профилактики и лечения атеросклероза / В.С. Роговский, А.И. Матюшин, Н.Л. Шимановский // Международный медицинский журнал. — 2011. — Т. 17, № 3. — С. 114–118.
20. Egert, S. Quercetin reduces systolic blood pressure and plasma oxidised low-density lipoprotein concentrations in overweight subjects with a high-cardiovascular disease risk phenotype: a double-blinded, placebo-controlled cross-over study. / S. Egert, A. Bosy-Westphal, J. Seiberl // British Journal of Nutrition. – 2009. – №102. – С. 1065–1074.
21. Порівняння впливу ресвератролу та кверцетину на механізми прозапальної активації у пацієнтів з ішемічною хворобою серця [Електронний ресурс] – Режим доступу до ресурсу: <http://geront.kiev.ua/library/psid/t25/suppl/p105.pdf>.

22. Попадинець І. Р. Клініко-імунологічна ефективність застосування кверцетину у хворих на бронхіальну астму з супутньою гастрофазальною рефлексною хворобою / І. Р. Попадинець, Р. І. Яцишин // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2013. – №3. – С. 229–233.
23. Фадеева Г.А. Клініко-імунологічна ефективність застосування кверцетину у хворих на бронхіальну астму у поєднанні із вісцеральним ожирінням / Г.А. Фадеева // Вісник Сумського державного університету. Серія Медицина. — 2009. — №2, Т.1. — С. 162-167.
24. Lamson D. Antioxidants and cancer, part 3: quercetin. / D. Lamson, M. Brignall. // Alternative Medicine Review. – 2000. – №5. – С. 196–204.

Реферат

ХРОНИЧЕСКОЕ ВОСПАЛЕНИЕ НИЗКОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ И КВЕРЦЕТИН: ОТ МОЛЕКУЛЯРНОГО МЕХАНИЗМА К КЛИНИЧЕСКОМУ ЗНАЧЕНИЮ

Недоборенко В.М.

Ключові слова: хронічне запалення низької інтенсивності, кверцетин, ядерний транскрипційний фактор кВ

Последнее десятилетие в терапевтических науках определяется ведущая роль хронического воспаления низкой интенсивности как патофизиологической основы заболеваний, связанных с нарушением метаболизма, и терапия их не всегда эффективна, несмотря на арсенал противовоспалительных лекарственных средств. В данной обзорной статье описан противовоспалительный эффект влияния кверцетина от молекулярного механизма к клиническому применению препарата, с акцентом действия через составляющие каскада воспалительной реакций, связанных с ядерным транскрипционным фактором кВ.

Summary

CHRONIC INFLAMMATION OF LOW INTENSITY AND QUERCETIN: FROM MOLECULAR MECHANISMS TO ITS CLINICAL SIGNIFICANCE

Nedoborenko V.M.

Key words: low-grade chronic systemic inflammation, quercetin, nuclear transcription factor NF-κB

Over the last decade internal medicine has determined the leading role of low-grade chronic systemic inflammation as a pathophysiological basis of diseases associated with metabolic disorders. Their treatment is not always effective despite the range of anti-inflammatory drugs. This review article describes an anti-inflammatory effect of quercetin from the molecular mechanism to its the clinical application focusing the attention on the constituents of the cascade of inflammatory reactions associated with nuclear transcription factor NF-κB.

УДК: 612.115:616.24-001

Павленко Г.П., Сухомлин Т.А., Петренко Р.В.

РОЛЬ ТРОМБОЦИТІВ У ФІЗІОЛОГІЇ ТА ПАТОЛОГІЇ ЛЕГЕНЬ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Стаття присвячена актуальній проблемі фізіології – вивченню впливу тромбоцитів на дихальну систему. Проведено аналіз сучасної літератури вітчизняних та закордонних авторів та представлені основні ефекти тромбоцитів у легенях. Тромбоцити – головні ефекторні клітини в гемостазі, які мають додаткові функції, наприклад, забезпечують цілісність та репарацію судин. Вони відіграють важливу роль у запаленні та можуть впливати на імунні реакції. Нещодавні відкриття встановили нові дані щодо впливу тромбоцитів на біологію легень. Легені є резервуаром для мегакаріоцитів, клітин-попередників тромбоцитопоезу. Тромбоцити роблять внесок в патогенез багатьох захворювань легень, включаючи гострий респіраторний дистрес-синдром, бронхіальну астму, хронічне обструктивне захворювання легень, пневмонію, легенеу гіпертензію та рак легень. Цей огляд висвітлює їх потенційну роль в розвитку захворювань дихальної системи.

Ключові слова: легені, тромбоцити, ендотелій, запалення, адгезія

Щохвилини через легеневий кровотік проходить велика кількість тромбоцитів. Хоча основною функцією тромбоцитів є гемостатична, в літературі з'являється все більше даних про їх участь у різних фізіологічних процесах, які не пов'язані із запобіганням кровотеч. Тромбоцити в легенях підтримують функціонування аерогематичного бар'єру, впливають на вазореактивність, ангіогенез та репарацію ендотелію судин [16,28,34]. Водночас, тромбоцити відіграють важливу роль у розвитку патологічних змін в легенях при гострому респіраторному дистрес-синдромі, легеневої гіпертензії, бронхіальній астмі, легеневого фіброзі, пневмонії тощо

[3,7,15,37]. Доведено, що тромбоцити беруть участь у розвитку легеневого запалення та імунної відповіді, виділяючи як прозапальні, так і протизапальні фактори [24,31]. Клінічні та експериментальні дослідження вказують на пошкодження тромбоцитів при деяких легеневи хворобах. Існують дані, які свідчать про тромбоцитопоез та руйнування тромбоцитів у легенях [5,22]. Цей огляд присвячено новим дослідженням про внесок тромбоцитів у розвиток легеневи захворювань та їх роль у фізіології легень.

В нормі тромбоцити циркулюють через легені в неактивній формі і демонструють незначну взаємодію з легневим мікроциркуляторним ру-