

## **ОСНОВНІ ДОСЯГНЕННЯ**

- Виявлено низку біохімічних маркерів порушення процесу дозрівання сперматозоїдів у гіпофертильних пацієнтів із різним типом патоспермії (рівень хемілюмінесценції сперматозоїдів, вміст стабільних метаболітів циклу оксиду азоту).
- Створено методологію інтегральної оцінки стану репродуктивної функції (репродуктивного потенціалу) лабораторних тварин (патент України). Розроблена модель оцінки ступеня статевої мотивації у лабораторних тварин (патент України).
- Створено ряд експериментальних моделей патології репродуктивної функції (неонатально індукованих патоспермії (патент України), затримки статевого дозрівання (патент України), неонатально індукованої гіпофертильності з супутніми метаболічними порушеннями (патент України), порушень сперматогенезу внаслідок хронічного простатиту (патент України)).
- Досліджено дію ряду чинників та їх комбінацій (стрес, гіперестрогенізація, надмірне надходження рослинних фітоестрогенів, гіпертермія) на стан репродуктивної функції лабораторних тварин залежно від етапу онтогенезу (ембріональний, підсосний, препубертатний періоди, старі тварини).
- Доведено, що репродуктивна система тварин обох статей найбільш чутлива до дії фітоестрогенів у підсосний період, оскільки саме у такому випадку у статевозрілих особин спостерігаються найбільші відхилення від норми.
- Встановлено, що довгострокові наслідки стресу або надмірної фітоестрогенізації під час фізіологічного молочного вигодовування для репродуктивної функції дорослих тварин мало відрізняються і полягають у зменшенні репродуктивного потенціалу через погіршення перебігу сперматогенезу, статевої поведінки, життєздатності нащадків під час ембріогенезу). Сумісна дія цих чинників викликає парадоксальний ефект, який полягає у дворазовому зменшенні репродуктивного потенціалу при наявності нормальних статевої поведінки, спермограми, вмісті статевих гормонів у крові та супутніх метаболічних розладів (ожиріння, гіперглікемія, гіперхолестеринемія, гіпертригліцеридемія, зменшення вмісту стабільних метаболітів циклу оксиду азоту).
- Вперше в країні розробляються питання стану потомства батька з порушенням репродуктивної функції. Показано, що у потомства батька зі стрес-індукованими спермопатіями у прекоцепційний період, порушується сомато-статевий розвиток і змінюється реакція на стрес під час пубертату. Досліджено чутливість чоловічих статевих клітин на різних етапах сперматогенезу до стресу, що допомогло обґрунтувати терміни для результативного запліднення.
- Потомство батька, що отримувало надлишок фітоестрогенів у прекоцепційний період, характеризується погіршенням репродуктивної функції і стає чутливим до дії гормонально активних компонентів раціону.
- Досліджено специфічну активність ряду сполук (катіазин, інноваційні сполуки та з'єднання у наноформі, пробіотики) для лікування чоловічого безпліддя.

- Створено фармакологічне досьє катіазіну як засобу, що позитивно діє на чоловічу репродуктивну функцію при порушеннях різної етіології. Випробувані різні лікарські форми даної сполуки, виявлено найбільш активний оптичний енантіомер для підвищення плодючості при неонатально індукованих репродуктопатіях.

- Досліджено ефективність корекції репродуктивних розладів різної етіології (вікові (патент України), неонатально індуковані (патент України), внаслідок хронічного простатиту) за допомогою наночастинок оксидів рідкісноземельних елементів. Виявлено позитивний ефект хронічного використання цих наночастинок у тварин, що старіють (патент на винахід на спосіб корекції вікових змін). Виявлена відновлююча дія на репродуктивний потенціал та зменшуюча метаболічні розлади у самців щурів із неонатально індукованою патологією дія наночастинок ортованадату гадолінію. Ці наночастинок також позитивно впливають на перебіг сперматогенезу у щурів із хронічним простатитом. Визначено вплив композицій наночастинок ортованадатних оксидів рідкісноземельних елементів із різним форм-фактором (стрижні, зерна, сфери) і наночастинок металів наночастинок та обрана найбільш ефективна композиція на основі  $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$  у вигляді стрижнів. За умов застосування обраної композиції виявлено позитивний ефект на пошкоджену внаслідок кріотравми залозу самців щурів та відновлення її гістоструктури, зменшення інтенсивності запалення та нормалізація андрогенного статусу.

- Досліджено токсикологічні характеристики наночастинок ортованадату гадолінію та динаміку розподілу в організмі при одноразовому введенні.

- Отримано рідку лікарську форми на основі рідкісноземельних металів у формі наночастинок для перорального застосування (деклараційний патент на винахід № 121347 С2).

- Створено Гель ректальний для корекції простатиту та відновлення функції передміхурової залози (Пат. № 145632 Україна).

- Створено технологію корекції репродуктивного стану особин чоловічої статі хворих на простатит за допомогою комбінованого застосування простатиліну та вітаміну D (КПКВК: 6561040) (2021) Державний реєстраційний номер: 0621U000144 / № Держреєстрації НДДКР: 0119U102387

- Створено технологію корекції репродуктивного здоров'я особин чоловічої статі, які мають гонадопатії, за допомогою комбінованого застосування холекальциферолу та Трібестану (2023) Державний реєстраційний номер: 0623U000022 / № Держреєстрації НДДКР: 0119U102387

- На підґрунті спряженого визначення функціонального стану панкреатичних бета-клітин *in vivo* та *in vitro* (модель ізольованих острівців Лангерганса) поглиблена уява про роль засобів гормональної та негормональної природи, що змінюють інтенсивність білкового синтезу, в

регуляції та модуляції інсулін-продукуючого апарату підшлункової залози (кінетика утворення інсуліну та його виділення).

- Встановлено закономірності формування протягом онтогенезу епігенетично-обумовлених порушень глюкозного та ліпідного гомеостазу, а також оксидативного статусу у щурів-нащадків, отриманих від стресованих матерів з гестаційною інсуліновою недостатністю та оцінено можливість їх фармакологічної корекції.

- Проведено розробку та апробацію нових моделей цукровий діабет 2 типу із залученням епігенетичних складових розвитку, що дозволить проводити оцінку сполук із очікуваною терапевтичною антидіабетичною дією за рахунок впливу на механізми формування “гіперглікемічної пам’яті”, що натеper є новим перспективним напрямом світового фармакологічного пошуку.

- Сумісно з кафедрою ендокринології та дитячої ендокринології ХМУ та лабораторією токсикології, патології та генетики Національного інституту охорони здоров’я та довкілля (м. Білтховен, Нідерланди) визначено комплексний взаємозв’язок параметрів гомеостазу заліза (феритин, трансферин, гаптоглобін, загальне залізо та ін.) із складовими метаболічного синдрому, хронічного запалення й гормональними продуктами адипоцитів (лептин, резистин, адипонектин та ін.) у хворих на цукровий діабет 2 типу.

- Доведено мультифакторний генез інсулінорезистентності, як і модулюючий вплив гіперглікемії та сполученої з нею ліпотоксичності на фізіологічний прямий характер зв’язку адипонектину з чутливістю до інсуліну у хворих на цукровий діабет 2 типу.

- Створена колекція ДНК хворих на цукровий діабет 2 типу та колекція ДНК зразків популяційної вибірки, які є матеріалом для довготривалих генетичних досліджень.

- Вперше визначено функціональне значення однонуклеотидних поліморфізмів в локусах генів адипонектину та параоксонази для формування підвищеного кардіоваскулярного ризику на тлі метаболічного дисбалансу (глюко- та ліпотоксичності), як і реактивності щодо доповнюючої антидіабетичної терапії у хворих на цукровий діабет 2 типу в східноукраїнській популяції.

- Проведено дослідження з оцінки в східноукраїнській популяції хворих на цукровий діабет 2 типу функціональної значущості однонуклеотидних поліморфізмів гена лептину, рецептора лептину, адипонектину, фактора некрозу пухлин-альфа, інтерлейкіну-6 та білка p53 (*TNF- $\alpha$*  -308 G>A (rs1800629); *ADIPOQ* 11377 C>G (rs 266729); *ADIPOQ* 11391 G>A (rs 17300539); *ADIPOQ* 276 G>T (rs 1501299); *ADIPOQ* 45 T>G (rs 2241766); *LEP* 2548 G>A (rs7799039); *LEP* -2548G/A (rs7799039); *LEPR* 223 Q>R (rs1137101); *IL6* -174 G>C (rs1800795); *TP53* P72RC/G (rs1042522)). Оцінено вплив досліджених поліморфізмів на ризик розвитку мікро- та макросудинних ускладнень та встановлено поліморфні вагіанти, які підвищують ризик розвитку серцевої недостатності, ішемічної хвороби серця

та нейропатії у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу східноукраїнської популяції обох статей.

- Доведено генетичну обумовленість терапевтичної ефективності препаратів омега-3 поліненасичених жирних кислот у хворих на цукровий діабет 2 типу східноукраїнської популяції.

- Сумісно з відділом медичної хімії ШПЕП проводиться пошук біологічно активних речовин, що впливають на основні патогенетичні ланки цукрового діабету 2 типу та його ускладнень. На підставі результатів проведеного мішень-спрямованого пошуку сполук з антидіабетичними властивостями – потенційних інгібіторів ферменту  $11\beta$ -гідроксистероїд-дегідрогенази-1 та активаторів сіртуїну-1 триває дослідження специфічної антидіабетичної активності перспективних лікарських засобів, серед яких виявлено нетоксичні речовини з антиоксидантною, антигіперглікемічною, гіпотензивною, гіполіпідемічною, протизапальною дією, що гальмують прояви інсулінорезистентності різного генезу (за умов переддіабету та діабету) та сприяють регенерації панкреатичних бета-клітин.

- На моделях метаболічної пам'яті у щурів, які відповідають ключовим механізмам розвитку порушень вуглеводного обміну в людській популяції, оцінено комплексні антидіабетичні властивості оригінальної перспективної сполуки-активатору сіртуїну-1 пірабентіну за умов короткочасного та довготривалого перорального введення та визначено здатність впливати на параметри вуглеводного обміну, інсулінорезистентність, розвиток ожиріння та артеріальний тиск на рівні препарату порівняння метформіну, або навіть з більшою ефективністю.