

frequent respiratory diseases, with disturbances in the microbiocenosis of the nasopharynx]. *Lechashchiy vrach*. 2014;9:26-29. Russian.

4. Trajkov D, Mirkovska-Stojkovikj J, Petlichkovski F. Association of cytokine gene polymorphisms with chronic obstructive pulmonary disease in Macedonians. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2009;8(1):31-42.

5. Smolnikova M, Smirnova S, Freidin M and other. Immunological parameters and gene polymorphisms (C-590T IL4, C-597A IL10) in severe bronchial asthma in

children from the Krasnoyarsk region, west Siberia. *Int J Circumpolar Health*. 2013;72:72-78.

6. Miyake Y, Tanaka K, Arakawa M and other. Relationship between polymorphisms in IL4 and asthma in Japanese women: the Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2013;23(4):242-7.

7. Yang HJ. Association between the interleukin-4 gene C-589T and C-33T polymorphisms and asthma risk: a meta-analysis. *Med Res Arch*. 2013;44:127-35.



УДК 618.11-008.6-092.9:547.993:661.693

[https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.1\(part 1\).127240](https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.1(part 1).127240)

**О.А. Кондрацька¹,
Н.Г. Грушка¹,
В.Г. Каплуненко²,
С.І. Павлович¹,
В.О. Срібна¹,
Р.І. Янчій¹**

ПРОТЕКТИВНИЙ ЕФЕКТ ЦИТРАТУ ГЕРМАНІЮ ПРИ ЕНДОТОКСИН-ІНДУКОВАНИЙ ОВАРІАЛЬНІЙ ДИСФУНКЦІЇ В МИШЕЙ

Інститут фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України¹

вул. Богомольця, 4, Київ, 01024, Україна

ТОВ «Нанотехнології і наноматеріали»²

вул. Казимира Малевича, 84, Київ, 03150, Україна

Bogomoletz Institute of Physiology of NAS of Ukraine¹

Bogomoletz str., 4, Kyiv, 01024, Ukraine "Nanomaterials and Nanotechnologies" LTD²

Kazimir Malevich str., 84, Kyiv, 03150, Ukraine

e-mail: elena-shepel@ukr.net

Ключові слова: *цитрат германію, ліпополісахарид, ооцити, клітини гранульози, ушкодження ДНК, апоптоз, некроз*

Key words: *germanium citrate, lipopolysaccharide, oocytes, granulosa cells, DNA damage, apoptosis, necrosis*

Реферат. Протективний ефект цитрата германія при ендотоксин-індукованої овариальної дисфункції у мишей. Кондрацька О.А., Грушка Н.Г., Каплуненко В.Г., Павлович С.І., Срібна В.А., Янчій Р.І. Известно, что эндотоксин грамотрицательных бактерий – липополисахарид (ЛПС) вызывает нарушение репродуктивной функции у женщин. Овариальную дисфункцию при эндотоксемии воспроизводили введением ЛПС самкам мышей (3 мг/кг) и исследовали возможное протективное действие цитрата германія (Ge), полученного с помощью нанотехнологии. Введение ЛПС приводило через 24 часа к патологическим изменениям в яичниках: угнетению мейотического созревания ооцитов *in vitro*, повреждению ДНК в клетках гранулы (по оценке методом ДНК-комет) и снижению их жизнеспособности за счет усиления как некроза, так и апоптоза. Предобработка мышей цитратом Ge (100 мкг/кг, внутривентриально дважды: за 24 и 1 час до ЛПС) эффективно снижала генотоксический стресс и клеточную гибель. Инъекции цитрата Ge в условиях действия

ЛПС способствували підвищенню якості ооцитів (по результатам удлишення мейотического созревания), что может быть связано с цитопротективным действием препарата на клетки микроокружения ооцитов. Наши данные свидетельствуют о перспективности применения цитрата Ge для восстановления репродуктивной функции при эндотоксемии.

Abstract. Protective effect of germanium citrate in endotoxin-induced ovarian dysfunction in mice. Kondratska O.A., Grushka N.G., Kaplunenko V.G., Pavlovych S.I., Sribna V.O., Yanchii R.I. Now it is known that endotoxin of gram-negative bacteria – lipopolysaccharide (LPS) is associated with disturbances of reproductive function in women. To simulate an ovarian dysfunction in endotoxemia and to explore a possible protective action of germanium (Ge) citrate obtained via nanotechnology we used LPS administration into female mice (3 mg/kg). Treatment with LPS caused pathological changes in mouse ovaries at 24h post-injection: an impairment of oocyte maturation in vitro, DNA damage in granulosa cells (as estimated by DNA-comet assay) and a decrease in their viability by increasing both necrosis and apoptosis. Pretreatment of mice with Ge citrate (i.p. 100 mkg/kg, 2 injections: 24 h and 1 h before LPS) was effective to reduce genotoxic stress and cell death. Ge citrate administration to LPS-treated mice significantly enhanced oocyte quality (as indicated by improvement in oocyte maturation) that may be due to cytoprotective effect of this compound on surrounding follicular cells. Our results support potential therapeutic application of Ge citrate to improve reproductive function in endotoxemia.

Дослідження останнього часу доводять, що певні розлади жіночої репродуктивної функції пов'язані з дією ендотоксину грамнегативних мікроорганізмів – ліпополісахариду (ЛПС). Ступінь циркуляторної ендотоксемії позитивно корелює із запаленням яєчників у жінок [12]. ЛПС погіршує стероїдогенез та фолікулогенез, що спричиняє оваріальну дисфункцію та безпліддя, причому цей ендотоксин може безпосередньо впливати на клітини гранульози через Toll-подібний рецептор 4 (TLR4) [15]. Дія бактерій або бактеріальних продуктів, таких як ЛПС, призводить до невдач застосування допоміжних репродуктивних технологій, включаючи ушкодження ооцитів, погіршення якості ембріонів, утруднення екстракорпорального запліднення та ускладнення вагітності [6, 12, 15].

Отже, нагальною потребою є розробка і застосування протективних та лікувальних засобів при ендотоксин-опосередкованих розладах репродуктивної функції, серед яких нині активно досліджуються органічні сполуки германію (Ge), що мають широкий спектр біологічної дії і певні протективні властивості [1, 7, 13]. Ми використовували вітчизняний препарат – цитрат Ge, отриманий методом електроімпульсної нанотехнології [3], який характеризується екологічною безпекою, високою чистотою та біодоступністю. Було показано, що вживання цим препаратом сприяло покращенню імунологічних показників щурів, у тому числі їх фертильності і молочності самиць [1, 4, 10]. У представленій роботі ми застосовували розчин цитрату Ge на моделі ендотоксемії з метою дослідження його впливу на ушкоджену функцію яєчників у мишей.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Дослідження проводили на статевозрілих самицях мишей лінії Альбіно (масою 18-22 г).

При роботі дотримувались Міжнародних принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин Ради Європи (Страсбург, 1986). Системну ендотоксемию моделювали за допомогою внутрішньоочеревиного (в/о) введення ЛПС (E. coli 0111:B4, Sigma, USA) у дозі 3 мг/кг маси миші. Через 24 год. тварин піддавали ефірному наркозу й вилучали матеріал для досліджень. Водний розчин цитрату Ge (ТОВ "Нанотехнології і наноматеріали", Київ, Україна) доводили до необхідного об'єму фізіологічним розчином – ФР (0,4 мл/20 г маси миші) і застосовували в/о в дозі 100 мг/кг, двічі: за 24 год. та за 1 год. до введення ЛПС. Контрольними були тварини, яким вводили ФР.

Клітини яєчників мишей виділяли неферментативно (механічно). Мейотичне дозрівання ооцитів досліджували при їх культивуванні в стерильних умовах у середовищі DME з 15 ммоль/л NEPEP, при 37°C. Через 2-4 год. культивування підраховували ооцити, що перебували на стадії метафази I – розчинення зародкового пухирця, а після 20 год. – на стадії метафази II – формування першого полярного тільця.

Оцінку життєздатності та шляхів загибелі клітин гранульози проводили безпосередньо після їх виділення методом прижиттєвого подвійного фарбування флуоресцентними барвниками нуклеїнових кислот Хехст 33342 і йодиду пропідіума (Sigma-Aldrich, USA), як описано нами раніше [14]. Апоптоз оцінювали за вираженою конденсацією хроматину та його периферичним розташуванням, ущільненням та фрагментацією ядер. Клітини з ушкодженими мембранами (із зафарбованими йодидом пропідіума червоними ядрами) рахували як некротичні. Клітини без ушкодження плазматичної мембрани та без апоптотичних змін ядер рахувались як живі. Використовували відеосистему передачі

зображення на комп'ютер з люмінесцентного мікроскопа "Люам І-1" (імерсійний об'єктив $\times 90$), аналізували не менше ніж 200 клітин.

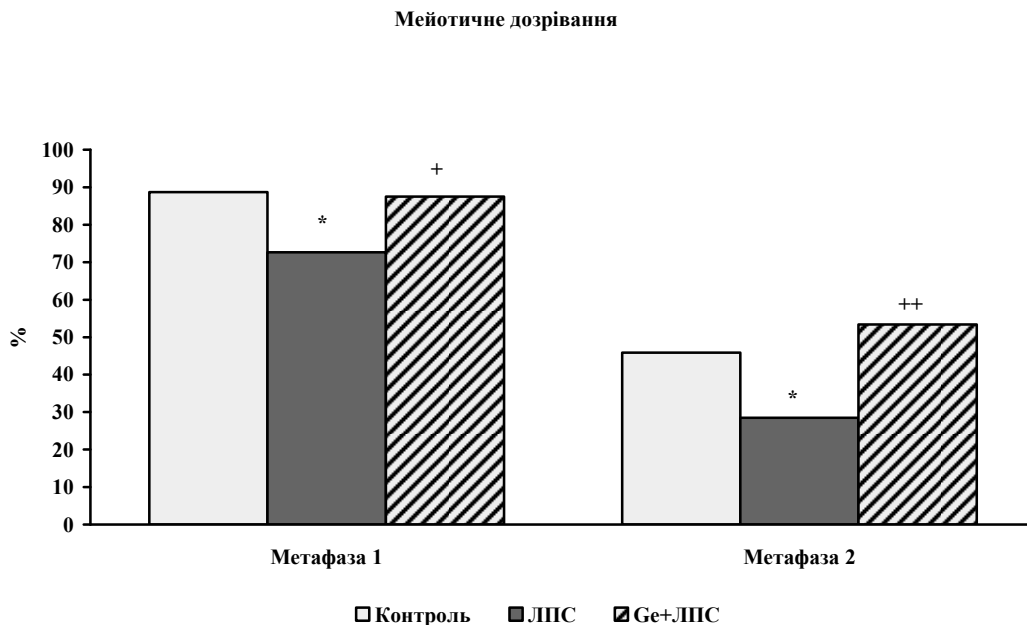
Ушкодження ДНК оцінювали методом лужного гель-електрофорезу ізольованих клітин (метод ДНК-комет) за [9], з модифікаціями, як описано раніше [2]. Аналіз не менше ніж 100 ДНК-комет на кожній електрофореграмі здійснювали візуально, використовуючи люмінесцентний мікроскоп "Люам І-1" (водно-імерсійний об'єктив $\times 30$). Їх розподіляли за загально-визнаною класифікацією (залежно від співвідношення ДНК у "голові" та "хвості" комети) на 5 класів з числовим значенням від 0 до 4 [9]. Ступінь ушкодження ДНК визначали як індекс ДНК – комет ($I_{ДК}$): $I_{ДК} = (0n_0 + 1n_1 + 2n_2 + 3n_3 + 4n_4) / \Sigma$, де $n_0 - n_4$ – число ДНК-комет кожного типу, Σ – сума підрахованих комет.

Результати обробляли в програмі GraphPad Prism version 5.00 for Windows (GraphPad Software, USA). Після перевірки на нормальність розподілу за критерієм Колмогорова-Смирнова аналіз трьох груп даних (не менше 6 мишей у кожній) проводили з використанням one-way ANOVA з подальшим множинним порівнянням за тестом Newman-Keuls. Відмінності вважали

статистично значущими при $p < 0,05$. Результати виражали як $M \pm m$ (середнє \pm стандартна похибка).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Використання ЛПС є апробованою моделлю як системних, так і органних імуноіндукованих процесів. Однак різні види й лінії лабораторних тварин, а також особливості препаратів ЛПС *E. coli* різних серотипів зумовлюють вираженість реакції на ендотоксин. Ми вводили ЛПС *E. coli* (серотип 0111:B4) в/о самицям мишей у дозі 3 мг/кг маси тіла, яка за проведеннями раніше дослідженнями спричиняла через 24 год. зміни маси тварин, ректальної температури та лейкограми крові (загальна кількість нейтрофілів зростала в 3,1 разу, паличкоядерних — у 4,0 рази, $p < 0,001$). На тлі зазначених системних змін відбувалося порушення функцій органів, зокрема яєчників. Введення ЛПС пригнічувало мейотичне дозрівання ооцитів *in vitro* (рис. 1): відсоток ооцитів, що досягли метафази I, так і метафази 2, був нижчим, ніж у контролі. У мишей, яким вводили цитрат Ge на тлі ЛПС, суттєво підвищувалася кількість ооцитів з розчиненим зародковим пухирцем та формуванням першого полярного тільця (рис. 1), тобто цей препарат сприяв покращенню оогенезу, порушеного за умов ендотоксемії.



Примітки: * – $p < 0,05$ відносно контролю – введення ФР; + – $p < 0,05$, ++ – $p < 0,01$ відносно дії ЛПС.

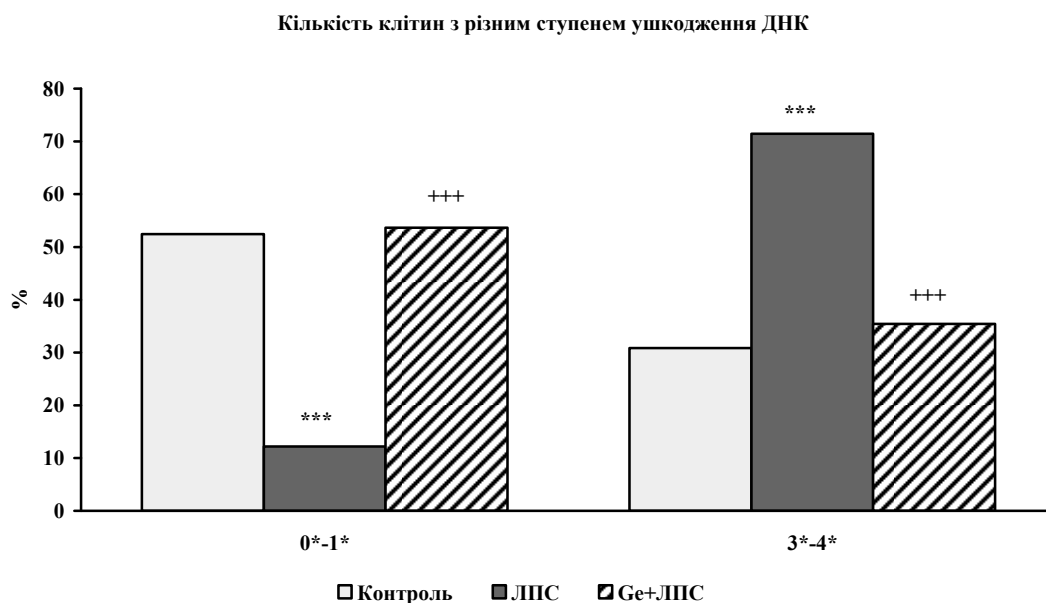
Рис. 1. Вплив введення ЛПС та цитрату Ge (Ge+ЛПС) самицям мишей на відсоток ооцитів, що досягли метафази I та метафази II

Розвиток і якість ооцитів у багатьох аспектах залежить від функціонального стану клітин їх мікрооточення. Тому, з метою визначення при-

чин порушення оогенезу, досліджували наявність пошкоджень ДНК, життєздатність та загибель клітин гранульози. Методом гель-електрофорезу

поодиноких клітин було встановлено, що введення ЛПС збільшувало інтегральний показник, що характеризує ушкодження ДНК – індекс ДНК-комет (Іднк) – з $1,56 \pm 0,23$ у контролі до $2,98 \pm 0,08$ ($p < 0,001$). За умов ендотоксемії (рис. 2) значно зростала кількість клітин з високим рівнем розривів ДНК (комети класів 3, 4). Лужна модифікація методу ДНК-комет дала можливість визначити розриви ниток ДНК, лужно-лабільні сайти та місця неповної ексцизійної репарації. Отже, отримані результати свідчать, що ендотоксемія спричиняє сильний генотоксичний

стрес клітин фолікулярного оточення ооцитів. Введення цитрату Ge призводило до суттєвого зменшення Іднк з $2,98 \pm 0,08$ за умов дії ЛПС до $1,62 \pm 0,13$ ($p < 0,001$). Відбувалось зниження відсотка клітин із сильно пошкодженою ДНК до рівня показників у контрольних тварин, тоді як відсоток клітин з інтактною або мало ушкодженою ДНК суттєво збільшувався (рис. 2), тобто застосований препарат сприяв значному послабленню генотоксичного стресу клітин яєчника, спричиненого ЛПС.



Примітки: *** – $p < 0,001$ відносно контролю – введення ФР; +++ – $p < 0,001$ порівняно з дією ЛПС.

Рис. 2. Вплив введення ЛПС та цитрату Ge (Ge+ЛПС) на відсоток фолікулярних клітин з низьким рівнем пошкодження ДНК (комети класів 0 та 1) та клітин із сильним ушкодженням ДНК (комети класів 3 та 4)

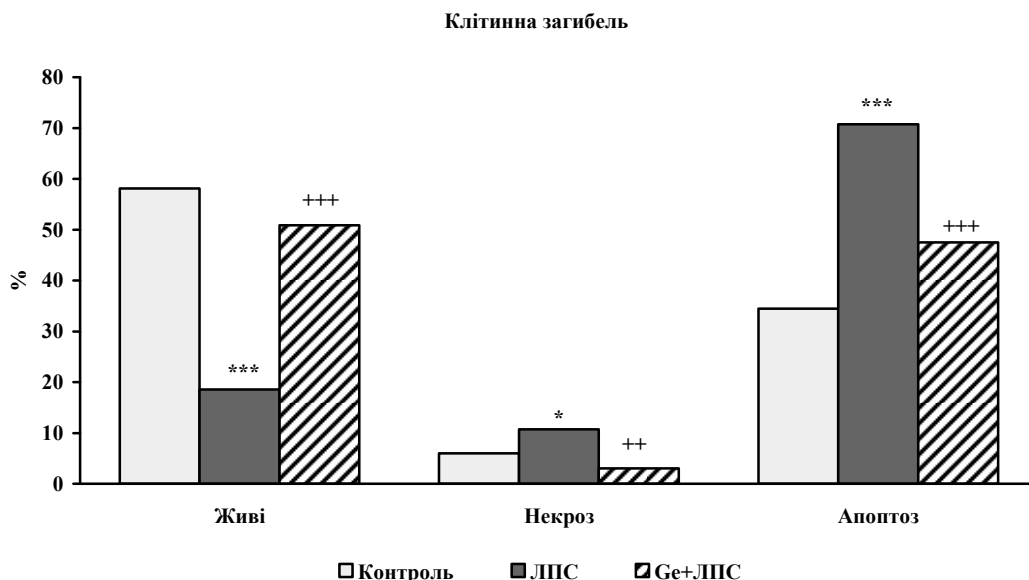
Як відомо, при змінах у ДНК відбувається її репарація або (при сильному ушкодженні й неможливості репарації) запускається процес елімінації клітини. За умов надмірних порушень та недостатності ресурсів клітини її загибель відбувається не апоптозом (більш фізіологічним шляхом), а за некротичним шляхом – із розривом плазматичної мембрани та виходом прозапального та імуногенного клітинного вмісту назовні. Ми встановили, що при дії ЛПС значно зменшувався відсоток живих клітин гранульози через посилення як некрозу, так і апоптозу (рис. 3). Введення цитрату Ge покращувало життєздатність клітин. За таких умов рівень апоптозу і, що особливо важливо, рівень загибелі клітин за прозапальним некротичним шляхом суттєво зменшувався (рис. 3). Таким чином, наші досліджен-

ня засвідчили виражену цитопротективну дію цитрату Ge при ендотоксемії: як на рівні ДНК (збереження генетичного апарату), так і на рівні посилення життєздатності клітин та зменшення їх загибелі.

Відомо, що ЛПС є лігандом TLR4, який експресований переважно на клітинах вродженого імунітету і викликає їх активацію та синтез прозапальних чинників, серед яких активні форми кисню та азоту, що спричиняють оксидативний та нітрозативний стрес клітин [6, 15]. Наслідком цього є пошкодження ДНК та клітинна загибель, що може бути одним з механізмів розладів функцій яєчників, як виявлених у цьому дослідженні при ендотоксемії, так і за інших моделей ушкодження репродуктивної функції [5, 8, 11, 14]. За ЛПС-індукованого

запалення цитопротективна дія цитрату Ge може бути пов'язана з його антиоксидантними властивостями, що підтверджується послабленням перекисного окиснення ліпідів при застосуванні сполук Ge, у тому числі й цитрату [1, 7, 10]. Це

не виключає і прямої позитивної дії на функції ооцитів та фолікулярних клітин, оскільки показано, що препарати Ge прямо впливають на функціональний стан імуноцитів та інших клітин, а також на рівень експресії генів [7, 10, 13].



Примітки: * – $p < 0.05$, *** – $p < 0.001$ відносно контролю – введення ФР, ++ – $p < 0.01$, +++ – $p < 0.001$ по відношенню до дії ЛПС.

Рис. 3. Вплив введення ЛПС та цитрату Ge (Ge+ЛПС) на життєздатність, некротичну та апоптотичну загибель клітин гранульози. За віссю ординат - відсоток живих клітин і клітин з морфологічними проявами апоптозу або некрозу

ВИСНОВКИ

1. При введенні ЛПС мишам (модель ендотоксемії) відбувалися патологічні зміни в яєчнику: погіршувалося мейотичне дозрівання ооцитів, спостерігалось ушкодження ДНК клітин гранульози, зменшення їх життєздатності та посилення некрозу й апоптозу.

2. Цитрат Ge, застосований на тлі ендотоксемії, чинив виражений цитопротективний ефект

на клітини гранульози: послаблював генотоксичний стрес, значно зменшував загибель та підвищував життєздатність клітин.

3. Введення цитрату Ge покращувало якість ооцитів (за даними мейотичного дозрівання), що, принаймні частково, пов'язано з його протективною дією на клітини мікрооточення ооцитів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гематологічні і біохімічні показники організму щурів F2 у період тривалого впоювання нано-Ge цитрату / Р.С. Федорук, У.І. Тесарівська, М.І. Храбко [та ін.] // Біол. тварин. – 2017. – Т. 19, № 3. – С. 115-121. doi: <http://dx.doi.org/10.15407/animbiol19.03.115>

2. Грушка Н.Г. Вплив інгібітора полі (АДФ-рибозо) полімерази 4-гідроксиквіназоліну на загибель імунокомпетентних клітин за умов імунокомплексної патології у мишей / Н.Г. Грушка // Фізіол. журнал. – 2017. – Т.63, №1. - С.43-45. doi: <https://doi.org/10.15407/fz63.01.043>

3. Пат. України № 38391. Спосіб отримання карбоксилатів металів «Нанотехнологія отримання карбоксилатів металів» / М.В. Косінов, В.Г. Каплуненко

МПК (2006): C07C 51/41, C07F 5/00, C07F 15/00, C07C 53/126 (2008.01), C07C 53/10 (2008.01), A23L 1/00, B82B 3/00. Опубл. 12.01.2009, бюл. № 1/2009.

4. Ріст, розвиток і репродуктивна функція самиць щурів та життєздатність їх приплоду за впоювання різних доз цитрату германію / Р.С. Федорук, М.І. Храбко, М.М. Цап, О.Е. Марцинко // Біологія тварин. – 2016. – Т. 18, № 3. – С. 97-106. doi: <http://dx.doi.org/10.15407/animbiol18.03.097>

5. Срібна В.О. Однориткові розриви ДНК клітин фолікулярного оточення ооцитів, тимуса і лімфатичних вузлів за умов експериментального імунокомплексного ушкодження та застосування антиоксиданта /

В.О. Срібна, Н.Г. Грушка, Р.І. Янчій // Вісник проблем біології і медицини. – 2016. – Вип. 2(3). – С. 195-199.

6. Эндотоксиновая агрессия в патогенезе хронических воспалительных заболеваний органов малого таза и бесплодия или антиэндотоксиновое направление их лечения / Г.Г. Энукидзе, И.А. Аниховская, А.А. Марачев, М.Ю. Яковлев // Физиология человека. – 2006. – Т. 32, № 3. – С. 117-123. doi: 10.1134/S0362119706030169

7. Advances in Effect of Germanium or Germanium Compounds on Animals – A Review / L. Li, T. Ruan, Y. Lyu, B. Wu // Journal of Biosciences and Medicines. – 2017. – Vol. 5 – P. 56-73. doi: 10.4236/jbm.2017.57006

8. Ceria nanoparticles boost activity of aged murine oocytes / N.Y. Spivak, E.A. Shepel, N.M. Zholobak [et al.] // Nano Biomed. Eng. – 2012. – Vol. 4, № 4. – P. 188-194. doi: 10.5101/nbe.v4i4.p188-194

9. Collins A.R. The comet assay for DNA damage and repair: principles, applications, and limitations / A.R. Collins // Mol Biotechnol. – 2004. – Vol. 26, N 2. – P. 50-55. doi: 10.1385/MB:26:3:249

10. Dolaychuk O.P. Physiological Reactivity and Antioxidant Defense System of the Animal Organism Induced by Germanium, Chromium, and Selenium "Nano-aquacitrates" / O.P. Dolaychuk, R.S. Fedoruk, S.J. Kropyvka // Agricultural Science and Practice. – 2015. – № 2. – P. 50-55. doi: 10.15407/agrisp2.02.050

11. Inhibition of poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) protects against experimental immune complex-induced ovarian failure in mice / E. Shepel, N. Grushka, N. Makogon [et al.] // Int J Health Sci Res. – 2016. – Vol. 6, N 11. – P. 103-108.

12. Metabolic endotoxaemia-a potential novel link between ovarian inflammation and impaired progesterone production / K. Tremellen, N. Syedi, S. Tan, K. Pearce // Gynecol Endocrinol. – 2015. – Vol. 31, N 4. – P. 309-312. doi: 10.3109/09513590.2014.994602

13. Nakamura T. The Oral Intake of Organic Germanium, Ge-132, Elevates α -Tocopherol Levels in the Plasma and Modulates Hepatic Gene Expression Profiles to Promote Immune Activation in Mice / T. Nakamura, T. Takeda, Y. Tokuji // Int. J. Vitam. Nutr. Res. – 2014. – Vol. 84, N 3-4. – P. 183-195. doi: 10.1024/0300-9831/a000205

14. Poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor, 3-aminobenzamide, protects against experimental immune ovarian failure in mice / N. Makogon, T. Voznesenskaya, T. Bryzgina [et al.] // Reprod. Biol. – 2010. – Vol. 10, N 3. – P. 215-226.

15. Shimizu T. Molecular and cellular mechanisms for the regulation of ovarian follicular function in cows / T. Shimizu // J. Reprod. Dev. – 2016. – Vol. 62, N 4. – P. 323-329. doi: 10.1262/jrd.2016-044

REFERENCES

1. Fedoruk RS, Tesarivska UI, Khrabko MI, Tsap MM, Dolaychuk OP, Kropyvka SI. [Haematological and biochemical parameters of the F2 rats organism in a period of prolonged watering of nano-Ge citrate]. Biol. Tvarin. 2017;19(3):115–21. Ukrainian. doi: <http://dx.doi.org/10.15407/animbio19.03.115>

2. Grushka NG. [The effect of poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor 4-hydroxyquinazoline on death of immune cells under immune complex-mediated injury in mice]. Fiziol. Zh. 2017;63(1):43-50. Ukrainian. doi: <https://doi.org/10.15407/fz63.01.043>

3. Kosinov MV, Kaplunenko VH. [Pat. of Ukraine N 38391. 2009. IPC (2006): C07C 51/41, C07F 5/00, C07F 15/00, C07C 53/126 (2008.01), C07C 53/10 (2008.01), A23L 1/00, B82B 3/00. Method for metal carboxylates obtaining "Nanotechnology of obtaining metal carboxylates"]. Publ. 12.01.2009. Ukrainian.

4. Fedoruk RS, Khrabko MI, Tsap MM, Martsynko OE. [Growth, development and reproductive function of female rats and their offspring viability at the conditions of the watering of different doses of citrate germanium]. Biol.Tvarin. 2016;18(3):97-106. Ukrainian. doi: <http://dx.doi.org/10.15407/animbio18.03.097>

5. Sribna V, Grushka N, Yanchiy R. [DNA single-strand breaks of follicular cells surrounding the oocyte, thymic and lymph nodes cells under the conditions of experimental immune complex-mediated inflammation and antioxidant treatment]. Visnyk Probl Biol Med. 2016; 2(3):195-99. Ukrainian.

6. Enukidze G, Anikhovskaya I, Marachev A, Yakovlev M. [Endotoxin aggression in the pathogenesis of chronic inflammatory diseases of small pelvis organs and infertility, or an antiendotoxin approach to their treatment]. Fiziol Cheloveka. 2006;32(3):117-23. Russian. doi: 10.1134/S0362119706030169

7. Li L, Ruan T, Lyu Y, Wu B. Advances in Effect of Germanium or Germanium Compounds on Animals – A Review. Journal of Biosciences and Medicines. 2017;5:56-73. doi: 10.4236/jbm.2017.57006

8. Spivak NYa, Shepel EA, Zholobak NM, Shcherbakov AB, et al. Ceria nanoparticles boost activity of aged murine oocytes. Nano Biomed. Eng. 2012;4(4), 188-94. doi: 10.5101/nbe.v4i4.p188-194

9. Collins AR. The comet assay for DNA damage and repair: principles, applications, and limitations. Mol Biotechnol. 2004;26(3):249-61. doi: 10.1385/MB:26:3:249

10. Dolaychuk OP, Fedoruk RS, Kropyvka SJ. Physiological Reactivity and Antioxidant Defense System of the Animal Organism Induced by Germanium, Chromium, and Selenium "Nanoaquacitrates". Agricultural science and practice. 2015;2:50-55. doi: 10.15407/agrisp2.02.050

11. Shepel E, Grushka N, Makogon N, Voznesenskaya T, Yanchii R. Inhibition of poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) protects against experimental immune complex-induced ovarian failure in mice. Int J Health Sci Res. 2016;6(11):103-8.

12. Tremellen K, Syedi N, Tan S, Pearce K. Metabolic endotoxaemia-a potential novel link between

ovarian inflammation and impaired progesterone production. *Gynecol Endocrinol.* 2015;31(4):309-12. doi: 10.3109/09513590.2014.994602

13. Nakamura T, Takeda T, Tokuji Y. The Oral Intake of Organic Germanium, Ge-132, Elevates α -Tocopherol Levels in the Plasma and Modulates Hepatic Gene Expression Profiles to Promote Immune Activation in Mice. *Int J Vitam Nutr Res.* 2014;84(3-4):183-95. doi: 10.1024/0300-9831/a000205

14. Makogon N, Voznesenskaya T, Bryzgina T, Sukhina V, Grushka N, Alexeyeva I. Poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor, 3-aminobenzamide, protects against experimental immune ovarian failure in mice. *Reprod Biol.* 2010;10(3):215-26.

15. Shimizu T. Molecular and cellular mechanisms for the regulation of ovarian follicular function in cows. *J Reprod Dev.* 2016;62(4):323-9. doi: 10.1262/jrd.2016-044.



УДК 616-022.854.2-08: 615.37:612.112:577.112

[https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.1\(part 1\).127241](https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.1(part 1).127241)

Є.В. Корецкая

ДИНАМИКА РІВНЯ ЦИТОКІНІВ ПІД ВПЛИВОМ ДІАЛІЗАТУ ЛЕЙКОЦИТІВ ЛІОФІЛІЗОВАНОГО (ІМОДИНУ) НА ФОНІ АЛЕРГОСПЕЦИФІЧНОЇ ІМУНОТЕРАПІЇ (АСІТ) ПІЛКОВИМИ АЛЕРГЕНАМИ У ХВОРИХ НА ПОЛІНОЗ

КЗ «Дніпропетровське клінічне об'єднання швидкої медичної допомоги» ДОР»

консультативно-діагностичний центр

вул. В. Антоновича, 65, Дніпро, 49006, Україна

PI "Dnipropetrovsk Clinical Association of Emergency Medical Care"

Consultative and diagnostic center

V. Antovoycha str., 65, Dnipro, 49006, Ukraine

e-mail: el.kor.allergy@gmail.com

Ключові слова: *поліноз, алергоспецифічна імунотерапія, діалізат лейкоцитів ліофілізованого (Імодину)*

Key words: *pollinosis, allergen-specific immunotherapy, dialysate leukocyte lyophilized*

Реферат. Динамика уровня цитокинов под влиянием диализата лейкоцитов лиофилизированного (Имодина) на фоне алергоспецифической иммунотерапии (АСИТ) пыльцевыми аллергенами у больных поллинозом. Корецкая Е.В. Проведен анализ IL-4, INF- γ под влиянием диализата лейкоцитов лиофилизированного (Имодина) на фоне АСИТ пыльцевыми аллергенами у больных поллинозом. Обследовано 104 человека обоего пола, страдающих поллинозом, средний возраст составил $34,3 \pm 1,0$ год. Все пациенты ранее получали АСИТ. Показано, что до начала лечения у половины больных поллинозом ($n=58$ ($55,8 \pm 4,9$)%) уровень IL-4 в крови превышал норму. Уровень INF- γ в сыворотке крови, напротив, был пониженным и выходил за пределы референтного интервала. После предсезонной АСИТ на фоне диализата лейкоцитов лиофилизированного (Имодин) отмечалось существенное снижение содержания в сыворотке крови IL-4 по сравнению с исходным уровнем – в 1,7 раза, или на 40,2% ($p < 0,001$). Содержание IL-4 в сыворотке крови пациентов основной группы после лечения было на 32,0% ниже, чем у пациентов группы контроля ($p < 0,001$). Уровень INF- γ повысился в 2,4 раза у пациентов основной группы и в 1,9 раза – в группе контроля. Итак, на фоне