

SIRT1 is able to directly deacetylate key proteins involved in the cellular stress response, such as forkhead box O (FoxO) transcription factors.

In *in vitro* study, some authors established the fact that SIRT1 activates proliferator-activated receptor coactivator-1 (PGC-1), maintaining its deacetylated active form into the nucleus, where it activates genes involved in a variety of biological processes and responses, including antioxidant protection, mitochondrial biogenesis, glucose/fatty acid metabolism, and oxidative phosphorylation (OXPHOS).

The nuclear factor B (NF-B), which is a major inducer of inflammatory responses, was the first eukaryotic transcription factor described to respond directly to H₂O₂-induced oxidative stress. NF-B deacetylated and inactivated by SIRT1 exhibits impaired downstream signalling and lowers the cellular ROS load by promoting the resolution of inflammation.

The majority of the work carried out so far on the role of sirtuins in reproductive functions has focused on SIRT1 and SIRT3, as the main redox regulators. As reported above, SIRT1 as the major nuclear deacetylase plays a pivotal role in the transcriptional response to changes in redox conditions and SIRT3, as the major mitochondrial deacetylase, acts as the *in situ* regulator of proteins which ameliorate damage in mitochondria, the major source of ROS in the cell.

Resveratrol (3,5,4-trihydroxystilbene) is the most potent *in vitro* natural SIRT1 activator. The search for a synthetic SIRT1 activator with greater efficiency, solubility and bioavailability becomes even more relevant in recent years.

Our knowledge of sirtuins has grown exponentially over the last few years. As reported above, SIRT1 as the major nuclear deacetylase plays a pivotal role in the transcriptional response to changes in redox conditions.

In search for strategies aimed at preventing oxidative threat to female fertility, an animal using the influence of SIRT1 activators/blockers, a key cellular metabolism regulator and oxidative stress, is assessed on the functional state of the ovary under conditions of experimental systemic damage.

Key words: sirtuins, SIRT1, oxidative stress.

Рецензент – проф. Костенко В. О.

Стаття надійшла 30.01.2018 року

DOI 10.29254/2077-4214-2018-1-1-142-25-30

УДК 616-006.6+615.28+547.458.88

Голотюк В. В.

ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ МОДИФІКАЦІЙ ПЕКТИНУ В КОМПЛЕКСІ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ ТЕРАПІЇ РАКУ ТОВСТОЇ КИШКИ ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» (м. Івано-Франківськ)

golotiuk@rambler.ru

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Запропоноване дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри онкології ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» «Значення клінічних, морфологічних та молекулярно-біологічних маркерів у діагностиці, прогнозуванні особливостей перебігу та результатів лікування раку органів репродуктивної системи та шлунково-кишкового тракту», № державної реєстрації 0114U005548.

Хірургічне втручання на сьогоднішній день залишається основним методом радикального лікування колоректального раку (КРР). В залежності від показів для підвищення ефективності лікування хірургічний метод може поєднуватись з хіміо- чи променевою терапією, які проводять в неoad'ювантному чи ад'ювантному режимах. Окрім того, хіміотерапію застосовують з паліативною метою у невиліковних хворих. Типові схеми ад'ювантної чи паліативної хіміотерапії КРР базуються на комбінаціях препаратів для внутрішньовенного введення: 5-флуороурацилу, лейковорину, оксаліплатину, іринотекану [9,19,24].

У якості альтернативи, хіміотерапевтичні агенти можуть прийматися перорально. У порівнянні з ін'єкціями, пероральне застосування хіміопрепаратів сприяє покращенню якості життя пацієнтів та зменшує вартість лікування через скорочення тривалості госпіталізації. Прикладами таких ліків є здебільшого похідні фторпіримідинів: тегафур (фторафур), кармофур, капецитабін (кселода) які часто призначають в поєднанні з кальцію фолінатом [6,9,23].

У випадках, коли залишаються невиліковні первинні вогнища КРР, оптимальною є доставка хіміотерапевтичних агентів локально до слизової оболонки товстої кишки. Новітні біотехнологічні ліки, зокрема препарати моноклональних антитіл, які мають пептидну чи протеїнову природу, при пероральному прийомі піддаються кислотній та ферментативній деградації у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту [6,9,13,24]. Тому, для забезпечення достатньої концентрації в товстій кишці, обов'язковою умовою є доставка ліків у адекватній локальній концентрації без передчасного їх вивільнення чи руйнування [13].

Загалом, розроблено 5 технологій специфічної доставки ліків до товстої кишки. Усі вони мають спільну концепцію, яка полягає у використанні фізіологічних особливостей шлунково-кишкового тракту для забезпечення активації та вивільнення ліків по досягненню ними товстої кишки. Серед них: азо-полімерна система, рН-, тиск- і час-залежні системи, а також системи доставки що базуються на діяльності мікрофлори товстого кишечника [1,14,26].

Гідрофобні азо-полімери є відносно стійкими до середовища верхнього відділу шлунково-кишкового тракту, але зазнають повільного розпаду під впливом ентеробактерій, затримуючи тим самим очікуване вивільнення ліків у специфічному місці. Проте, було доведено, що в процесі свого розпаду азо-полімерні матриці виділяють токсичні продукти, що унеможлиблює використання даних систем для довготривалого лікування [12,14].

рН-залежні системи, як правило, розробляються з використанням кишково-розчинного покриття [2]. В силу того, що рН середовищ тонкого і товстого кишківника відрізняються незначно, вибірковість вивільнення ліків з рН-залежної системи в дистальних відділах кишківника є незначною [14,26].

Час-залежні системи використовують час проходження через шлунково-кишковий тракт як інструмент налаштування доставки ліків у товсту кишку шляхом відповідного відтермінування моменту вивільнення ліків [7]. На практиці, досить важко використовувати час транзиту в якості мірила точності доставки ліків до товстої кишки. Придатність тиск-залежних систем залежить як від амплітуди коливань рівня тиску в кишечнику та тривалості перистальтичних хвиль, так і від особливостей перебігу захворювання [1,14]. Таким чином, відсоток успіху у вивільненні ліків у товстій кишці тиск-залежною системою є низьким або непередбачуваним.

У порівнянні з вищезгаданими методами, вивільнення ліків, спровоковане мікрофлорою товстої кишки, має вищий ступінь місцевої селективності. Полісахариди можуть піддаватися селективній деградації внаслідок дії ензимів товстої кишки і в якості носія ліків можуть регулювати початок вивільнення ліків у товстій кишці [12]. З використанням природних харчових полісахаридів мінімізується проблема токсичності та безпеки [16,26]. Доцільність застосування полісахаридів в якості носія ліків також обґрунтовується їх здатністю до гідратації та набухання, що створює дифузійний бар'єр в процесі їх проходження шлунково-кишковим трактом [1]. Прикладами полісахаридів, які використовують у розробці специфічних систем доставки ліків у товсту кишку є альгінат, амілоза, арабіногалактан, арабіноксилан, целюлоза, хітозан, хондроїтин сульфат, декстрин, гуарова камедь, локус ріжкового дерева, інулін, камедь карайї, ламінарин, пектин, крохмаль, трагакантова камедь, ксантанова камедь і ксилан [1,12,15,16].

Пектин є натуральним гетерополісахаридом, який містить 65% фрагментів галактуронової кислоти та ряд нейтральних цукрів, таких як рамноза, галактоза, арабіноза і ін. Він доступний у формі вільної кислоти чи простих солей натрію, калію і кальцію,

метилового ефіру, ацетилефіру, ферулового ефіру або амідованих полісахаридів [1].

Враховуючи, що пектин селективно перетравлюється мікрофлорою у товстій кишці, його доцільно застосовувати як засіб доставки специфічних для товстої кишки ліків при лікуванні КРР, як і інших захворювань товстої кишки [25]. На відміну від нерозчинних волокон целюлози, він піддається майже 100% ферментації у товстій кишці, що призводить до утворення коротколанцюгових жирних кислот, які є основним джерелом енергії для колонцитів [12,25]. Крім того, коротколанцюгові жирні кислоти здатні пригнічувати проліферацію і сприяти апоптозу пухлинних клітин *in vitro* та *in vivo*, а через зниження рН вмісту товстої кишки вони зменшують утворення вторинних жовчних солей, перешкоджають активності 7- α -дегідроксилази і знижують розчинність вільної жовчної кислоти, проявляючи за рахунок вказаних властивостей антиканцерогенний ефект [29].

В роботі [4] описані результати дослідження *in vitro* протиракової активності доксорубіцину стосовно лінії колоректального раку, яка зростала при введенні його в середовище у вигляді кон'югатів з тіолом пектину, отриманим в результаті реакції останнього з цистаміну гідрохлоридом.

Встановлено, що пектини і пектиколігосахариди мають здатність самостійно підвищувати частоту апоптозу у клітинній лінії HT29 аденокарциноми товстої кишки [17]. Включення пектину до харчового раціону запобігає раку товстої кишки та проявляє антипроліферативну дію у дистальному відділі товстої кишки у мишей [28]. З'ясовано, що одним з механізмів протиракової дії пектину є пригнічення біологічних функцій білку галектину-3, який експресується пухлинними клітинами, запобігає їх апоптозу та сприяє початковій адгезії ракових клітин до ендотелію та подальшій їх гомотиповій агрегації [20]. Він регулює взаємодію пухлинних клітин з білками позаклітинного матриксу в процесі росту вторинної пухлини, клоногенного виживання ракових клітин та стимулює неоангіогенез. Експресія галектину-3 у пухлинах КРР є значно вищою, ніж в інтактній кишці. Модифікований цитрусовий пектин, низькометоксильний та високометоксильний пектини вважаються антагоністами галектину-3 [12,20]. Зокрема, при пероральному введенні упродовж 20 днів мишам із імплантованим КРР модифікованого цитрусового пектину відмічали дозо-залежне зменшення розмірів пухлини. Інші автори вказують на здатність цитрусового пектину підвищувати рівень апоптозу пухлинних клітин у відповідь на хіміотерапію [8]. Таким чином, наявні дані вказують на можливість використання пектину в якості ліків, матричного засобу та терапевтичного активатора протиракових агентів.

Противухлинні властивості цитрусового пектину, модифікованого шляхом теплової обробки, як виявилось значно вищими у порівнянні з фракціонованим пектиновим порошком. Модифікація та обробка пектину температурою чи зміною рН повинні проводитись без руйнування цілісності молекулярного ланцюга і деетерифікації пектину, що може нівелю-

вати його мукоадгезивність та лікувальні властивості [8].

Низькоетерифікований пектин ферментується мікрофлорою товстої кишки швидше, ніж високоетерифікований [22]. Виявляється, що можлива лише часткова його деградація у шлунку при рН від 2 до 4 через гідроліз бокового ланцюга і у тонкій кишці при рН від 5 до 6 через β -елімінацію головного ланцюга або деетерифікацію [22]. Тим не менше, пектин є водорозчинним полімером. Матриця, зроблена з пектину, схильна до набухання, а також ерозій у водному середовищі, що призводить до передчасного вивільнення ліків у верхньому відділі шлунково-кишкового тракту, тим самим ставлячи під сумнів доцільність застосування його в якості засобу доставки ліків до товстої кишки [5].

Матриці на основі пектину розроблені як у формі одичної дози, так і у багатодозовій формі: гранули, драже, мікрочастинки. Для запобігання передчасного вивільнення ліків із пектинової матриці у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту дослідники піддавали останню поперечному зв'язуванню ди- та мультивалентними катіонами, коацервації протилежно зарядженим електролітом, змішуванню з в'язким полімером та/або сіллю кальцію, або ж покривали в'язким та стійким до рН слаблорозчинним полімером [1]. Пектин у комбінації із перехресно-зв'язуючим агентом чи полімером може використовуватися на ядрі лікарського засобу в якості стримуючої вивільнення оболонки, що наноситься у вигляді плівки чи з допомогою компресійної технології. Зокрема, може використовуватися багат шарове покриття на серцевині ліків, при цьому шари відрізняються своїм хімічним складом з метою сповільнення/модуляції вивільнення ліків у різних місцях верхнього відділу шлунково-кишкового тракту [5].

Функціональна, специфічна для товстої кишки форма дозування не повинна дозволяти передчасне вивільнення ліків у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту. Тим не менше, вона повинна мати здатність гідратуватися, розбухати та абсорбувати багату на ензими та мікрофлору рідину у товстій кишці. В такому випадку, пектинолітичні ензими перетравлюватимуть пектинові компоненти матриці чи оболонки дозованої форми, даючи початок вивільненню ліків [1]. Зшивання пектину з іонами кальцію або іонами цинку, так само, як і коацервація чи комплексотворення з полімерами, такими як хітозан і/або Eudragit™, знижує розчинність, набухання та ступінь ерозії полімера, але підвищує механічну міцність та гідрофобність дозованої форми [30]. Підвищення гідрофобності дозованої форми внаслідок нейтралізації заряду знижує її схильність до взаємодії з розчинним середовищем, у такий спосіб знижуючи швидкість та ступінь вивільнення ліків. Зниження розчинності, набухання та ерозії, поряд із збільшення міцності внаслідок комплексної або зшитої (перехресно зв'язаної) структури мінімізують ризик розпаду дозованої форми, утворення пор та тріщин на її поверхні, і, таким чином, знижують ризик раптового вивільнення ліків з дозованої форми у навколишнє розчинне середовище. Гідрофобність специфічної

дозованої форми для товстої кишки та її здатність сповільнювати вивільнення ліків, може бути покращена шляхом покриття матриці етилцелюлозою, водостійким полімером. Механічна міцність дозованої форми може бути відкоригована та посилена за рахунок змішування пектину з гідроксипропілметилцелюлозою або декстраном. Комбінація з гідроксипропілметилцелюлозою або декстрином може підвищити гелеву в'язкість гідратованої дозованої форми. Це знижує вразливість матриці до ерозій, відтак зменшує ризик вивільнення ліків [1].

У системі доставки ліків, до складу оболонки якої входять пектин та гідрофобний полімер, перетравлення пектину веде до утворення пор, через які вивільняються ліки [11]. Фракція гідрофобного полімеру в оболонці не повинна бути надмірно високою, щоби пектин міг зволожуватися і відбувався процес ферментативного розщеплення у товстій кишці. Вона також не повинна бути надто низькою, бо це спричинить передчасне вивільнення ліків. Вважається, що оптимальний вміст пектину повинен бути менше, ніж 20% від загального складу.

Іони кальцію зазвичай використовують в якості перехресно-зв'язуючого (зшиваючого) агента у виготовленні пектинової форми дозування для товстої кишки. Включення солі кальцію до складу пектинової матриці підвищує схильність пектину до ферментації у товстій кишці людини, оскільки численні пектинази вимагають стимуляції іонами кальцію, як абсолютно необхідної умови їхньої діяльності [27]. Матриця із пектинату кальцію зменшує вивільнення ліків під час просування шлунково-кишковим трактом до товстої кишки і може забезпечити сигмовидну модель вивільнення ліків [27,31].

За минулі п'ять років, дослідження *in vivo* показали, що оральні пектинові форми дозування можуть створюватись, головним чином, шляхом покриття матриці ліків пектин-етилцелюлозою або плівкою Eudragit™ [11]. Раннє вивільнення ліків у шлунково-кишковому тракті унеможлиблюється гідрофобністю та слабкою розчинністю матриці. Більшість ліків вивільняються або акумулюються у ділянці товстої кишки кишкового тракту. З точки зору фармакокінетики, інтенсивність абсорбції ліків в товстій кишці може знижуватись внаслідок зменшення площі абсорбуючої поверхні та низького рівня проникності ліків через бар'єр товстої кишки. Тому, деякі з вивільнених ліків можуть все ще перебувати у просвіті товстої кишки через 24 години після введення пероральної матриці внаслідок сповільненого транзиту [11]. Під час проведення хіміотерапії КРР забезпечення постійної низької підтримуючої концентрації ліків у плазмі підвищує межу рівня безпеки лікування шляхом зниження пікового рівня лікувального середника у плазмі. Низька стабільна концентрація ліків у плазмі у поєднанні з пролонгованою локальною дією ліків у товстій кишці очевидно, сприятиме протираковому ефекту [11,31].

У праці Chaurasia та ін. [3] описане виготовлення драже пектинату кальцію розміром від 20 до 30 мкм методом модифікованої емульсифікації, з використанням хлориду кальцію в якості зшиваючого агента. Ці драже володіють хорошою ефективністю інкапсу-

ляції метотрексату (до 74%) і вивільняють лише 8% ліків після 5-ти годинного витримання у змодельованій шлунковій рідині, з подальшою інкубацією у змодельованій безензимній кишковій рідині. Продемонстровано, що основна частина лікувального середника вивільнялася лише за умови присутності у змодельованій кишковій рідині пектинази або вмісту сліпої кишки. Цим дослідом автори доказали, що матриця пектинату, зшита іонами кальцію, є ефективним носієм, який дозволяє протираковим лікам вивільнитись саме у товстій кишці, використавши фізіологічні особливості середовища товстої кишки [3].

Таким чином, після модифікації, спрямованої на запобігання передчасного вивільнення ліків у верхньому відділі шлунково-кишкового тракту, мультичасткова система доставки ліків, виготовлена на основі пектинату кальцію, може слугувати ідеальним носієм для перорального введення та доставки хімотерапевтичних агентів до товстої кишки з метою лікування раку товстої кишки [18]. І кальцій, і пектин повинні бути основними формоутворюючими елементами у складі системи доставки і використовуватися як субстрат для матриці/оболонки медичних форм. Передбачається, що відтворюваність розщеплення матриці/оболонки та вивільнення ліків у товстій кишці є результатом взаємодії рН середовища і мікрофлори товстої кишки з певними визначеними фізико-хімічними параметрами та властивостями ліків, пектину та інших складових дозованої форми [1, 14].

В даний час тривають спроби багатьох дослідників створити пектинову дозовану форму доставки ліків для товстої кишки з відстроченим вивільненням ліків. Желатин, альгінат і ксилоглюкан – це лише частина полімерів, що використовуються у рецептурі пектинових систем доставки ліків [10]. Продовжуються дослідження, метою яких є створити водо-

стійкі замітники пектину, не знижуючи при цьому їхньої схильності до ферментації у товстій кишці [15].

Пектин привертає величезну увагу через багатогранність свого практичного застосування, проте, слід зазначити, що не існує чіткої картини точної комплексної структури пектину, а його фізико-хімічні та біологічні властивості різняться в залежності від джерела його походження та особливостей процесу виробництва [1, 25]. Зокрема, нещодавно виявлено здатність пектину до безпосереднього пригнічення проліферативної активності ракових клітин, яка залежала від присутності в структурі його молекул арабоногалактану II типу [21].

Висновки. Таким чином, аналіз сучасних літературних джерел показав, що пектин в різних його модифікованих формах може бути використаний в якості специфічного засобу для локальної доставки лікарських середників при лікуванні хворих на КРР. Враховуючи, що специфічна мікрофлора товстого кишечника вибірково перетравлює пектин, останній доцільно застосовувати для запобігання вивільнення медикаментів у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту. Пектин розглядають не тільки як носій лікарського засобу, але і в якості терапевтичного агента в лікуванні та профілактиці КРР.

Перспективи подальших досліджень. Подальше поглиблене вивчення властивостей пектину та оцінка зв'язку між його структурою і можливостями в аспекті створення специфічної для товстої кишки системи доставки ліків є актуальними та перспективними. Сукупна ефективність пектину як медикаментозного і/або терапевтичного підсилюючого агента у доставці специфічних для товстої кишки протиракових ліків вимагає широкої апробації в умовах клініки для її підтвердження. Створення пектинової дозованої форми доставки ліків до товстої кишки, що діятиме винятково і точно у місці КРР, є викликом для фармацевтів та онкологів.

Література

1. Amidon S, Brown JE, Dave VS. Colon-targeted oral drug delivery systems: design trends and approaches. *AAPS Pharm Sci Tech.* 2015;16(4):731-41.
2. Beloqui A, Coco R, Memvanga PB, Ucar B, des Rieux A, Pr at V. pH-sensitive nanoparticles for colonic delivery of curcumin in inflammatory bowel disease. *Int J Pharm.* 2014 Oct 1;473(1-2):203-12.
3. Chaurasia M, Chourasia MK, Jain NK, Jain A, Soni V, Gupta Y, et al. Methotrexate bearing calcium pectinate microspheres: a platform to achieve colon-specific drug release. *Curr Drug Deliv.* 2008 Jul;5(3):215-9.
4. Cheewatanakornkool K, Niratisai S, Manchun S, Dass CR, Sriamornsak P. Thiolated pectin-doxorubicin conjugates: Synthesis, characterization and anticancer activity studies. *Carbohydr Polym.* 2017 Oct 15;174:493-506.
5. Chourasia MK, Jain SK. Pharmaceutical approaches to colon targeted drug delivery systems. *J Pharm Pharm Sci.* 2003;6(1):33-66.
6. Farkouh A, Scheithauer W, Buchner P, Georgopoulos A, Schueller J, Gruenberger B, et al. Clinical pharmacokinetics of capecitabine and its metabolites in combination with the monoclonal antibody bevacizumab. *Anticancer Res.* 2014 Jul;34(7):3669-73.
7. Gazzaniga A, Maroni A, Sangalli ME, Zema L. Time-controlled oral delivery systems for colon targeting. *Expert Opin Drug Deliv.* 2006 Sep;3:583-97.
8. Glinsky VV, Raz A. Modified citrus pectin anti-metastatic properties: one bullet, multiple targets. *Carbohydr Res.* 2009;344:1788-91.
9. Henaine AM, Chahine G, Salameh P, Elias E, Massoud M, Hartmann D, et al. Management of metastatic colorectal cancer: Current Treatments and New Therapies. *J Med Liban.* 2015 Oct-Dec;63(4):218-27.
10. Itoh K, Yahaba M, Takahashi A, Tsuruya R, Miyazaki S, Dairaku M, et al. In situ gelling xyloglucan/pectin formulations for oral sustained drug delivery. *Int J Pharm.* 2008 May 22;356(1-2):95-101.
11. Jain A, Gupta Y, Jain SK. Potential of calcium pectinate beads for target specific drug release to colon. *J Drug Targeting.* 2007;15(4):285-94.
12. Jain SK, Jain A. Target-specific drug release to the colon. *Expert Opin Drug Deliv.* 2008;5(5):483-98.
13. Komatsu Y, Harada K, Fukushima H, Yuki S. New molecular targeting drugs for metastatic colorectal cancer. *Nihon Rinsho.* 2014;72(1):120-6.
14. Kumar P, Mishra B. Colon targeted drug delivery systems – an overview. *Curr Drug Deliv.* 2008;5(3):186-98.

15. Liu J, Zhang L, Jia Y, Hu W, Zhang J, Jiang H. Preparation and evaluation of pectin-based colon-specific pulsatile capsule in vitro and in vivo. Arch Pharm Res. 2012 Nov;35(11):1927-34.
16. Liu Y, Zhou H. Budesonide-loaded guar gum microspheres for colon delivery: preparation, characterization and in vitro/in vivo evaluation. Int J Mol Sci. 2015;16(2):2693-704.
17. Lu WQ, Wang F, Liu HY. Influence of oxaliplatin combined with LCP on proliferation and apoptosis of colon cancer cell line HT29. Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi. 2013;16(1):84-8.
18. Maestrelli F, Cirri M, Corti G, Mennini N, Mura P. Development of enteric-coated calcium pectinate microspheres intended for colonic drug delivery. Eur J Pharm Biopharm. 2008 Jun;69:508-18.
19. Midgley RS, Merrie A, Kerr DJ. Colorectal cancer: a multidisciplinary approach. Clinical gastroenterology and hepatology. 2005;60:421-30.
20. Nakahara S, Raz A. Regulation of cancer-related gene expression by galectin-3 and the molecular mechanism of its nuclear import pathway. Cancer Metastasis Rev. 2007;26:605-10.
21. Prado SBRD, Ferreira GF, Harazono Y, Shiga TM, Raz A, Carpita NC, et al. Ripening-induced chemical modifications of papaya pectin inhibit cancer cell proliferation. Sci Rep. 2017 Nov 29;7(1):16564.
22. Saito D, Nakaji S, Fukuda S, Shimoyama T, Sakamoto J, Sugawara K. Comparison of the amount of pectin in the human terminal ileum with the amount of orally administered pectin. Nutrition. 2005 Sep;21:914-9.
23. Sakamoto J, Oba K, Matsui T, Kobayashi M. Efficacy of oral anticancer agents for colorectal cancer. Dis Colon Rectum. 2006 Oct;49:82-91.
24. Sanz-Garcia E, Grasselli J, Argiles G, Elez ME, Taberero J. Current and advancing treatments for metastatic colorectal cancer. Expert Opin Biol Ther. 2016;16(1):93-110.
25. Song M, Garrett WS, Chan AT. Nutrients, foods, and colorectal cancer prevention. Gastroenterology. 2015;148(6):1244-60.
26. Szente V, Zelkó R. Site-specific drug delivery systems. I. Colon targeted delivery. Acta Pharm Hung. 2007;77(3):185-89.
27. Wei X, Sun N, Wu B, Yin C, Wu W. Sigmoidal release of indomethacin from pectin matrix tablets: Effect of in situ crosslinking by calcium cations. Int J Pharm. 2006 Aug 2;318:132-8.
28. Wikiera A, Irla M, Mika M. Health-promoting properties of pectin. Postepy Hig Med Dosw (Online). 2014;68:590-6.
29. Wong JM, de Souza R, Kendall CW, Emam A, Jenkins DJ. Colonic health: fermentation and short chain fatty acids. J Clin Gastroenterol. 2006;40:235-43.
30. Wong TW, Nurjaya S. Drug release property of chitosan-pectinate beads and its changes under the influence of microwave. Eur J Pharm Biopharm. 2008;69:176-88.
31. Wu B, Deng D, Lu Y, Wu W. Biphasic release of indomethacin from HPMC/pectin/calcium matrix tablet: II. Influencing variables, stability and pharmacokinetics in dogs. Eur J Pharm Biopharm. 2008 May;69:294-302.

ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ МОДИФІКАЦІЙ ПЕКТИНУ В КОМПЛЕКСІ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ ТЕРАПІЇ РАКУ ТОВСТОЇ КИШКИ

Голотюк В. В.

Резюме. Альтернативою парентеральному введенню хіміотерапевтичних препаратів при лікуванні хворих на колоректальний рак все частіше застосовують лікарських форм для перорального прийому. У такий спосіб можна досягнути зменшення дози лікарських препаратів та системних побічних ефектів. Враховуючи, що специфічна мікрофлора товстого кишечника вибірково перетравлює пектин, останній може бути використаний в якості специфічного засобу для локальної доставки лікарських середників, запобігаючи їх вивільненню у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту. Пектин розглядають не тільки як носій лікарського засобу, але і в якості терапевтичного агента в лікуванні і профілактиці колоректального раку.

Ключові слова: пектин, колоректальний рак, лікування, хіміотерапія.

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ МОДИФИКАЦИЙ ПЕКТИНА В КОМПЛЕКСЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ РАКА ТОЛСТОЙ КИШКИ

Голотюк В. В.

Резюме. Альтернативой парентеральному введению химиотерапевтических препаратов при лечении больных колоректальным раком все чаще становится применения лекарственных форм для перорального приема. Таким образом можно достичь уменьшения дозы лекарственных препаратов и системных побочных эффектов. Учитывая, что специфическая микрофлора толстого кишечника выборочно переваривает пектин, последний может быть использован в качестве специфического средства для локальной доставки лекарственных средств, предотвращая их высвобождение в верхних отделах желудочно-кишечного тракта. Пектин рассматривают не только как носитель лекарственного средства, но и в качестве терапевтического агента в лечении и профилактике колоректального рака.

Ключевые слова: пектин, колоректальный рак, лечение, химиотерапия.

PROSPECTS OF APPLICATION OF PECTIN MODIFICATIONS IN THE COMPLEX MEDICAMENT THERAPY OF COLORECTAL CANCER

Golotiuk V. V.

Abstract. Colorectal cancer is one of the most common cancer globally. It occupies the fourth place in the structure of total cancer incidence. The basic treatment for colon cancer is surgery combined with chemotherapy or radiotherapy. Usually chemotherapy is provided by injection route. Alternative to the usual chemotherapy might be oral intake of chemotherapeutic agents. In this way can be achieved the reduce of drug dose, systemic side effects and increased efficiency.

In general, 5 technologies for the specific delivery of drugs to the colon have been developed. All of them have a common concept that involves the use of physiological features of the gastrointestinal tract to provide activation

and release of drugs to achieve colon. Among them: azo-polymer system, pH, pressure- and time-dependent systems, as well as delivery systems based on the activity of the colon microflora.

Pectin can be used as colon-specific drug delivery agent, because colonic microflora can selectively digest it. So this leads to the prevention of drug release in the upper gastrointestinal tract. Unlike insoluble cellulose fibers, it undergoes almost 100% fermentation in the colon, leading to the formation of short-chain fatty acids, which are the main source of energy for colon cysts. In addition, short-chain fatty acids can suppress proliferation and promote tumor cell apoptosis in vitro and in vivo, and because of lowering the pH of the colon, they reduce the formation of secondary bile salts, impede the activity of 7- α -dehydroxylase, and reduce the solubility of free bile acid, showing account of the indicated properties anti-carcinogenic effect. Therefore pectin can be considered not only as drug carrier but also as therapeutic agent for use in the prevention and acting against colorectal cancer.

The pectin-based matrices are developed in the form of a unit dose, as well as in a multi-dosage form: granules, pills, microparticles. To prevent the premature release of drugs from the pectin matrix in the upper gastrointestinal tract, the researchers were subjected to the last transverse coupling of di- and multivalent cations, coaccessing with an oppositely charged electrolyte, mixing with a viscous polymer and/or calcium salt, or coated by pH-resistant and weakly soluble polymer. Pectin, in combination with a crosslinking agents or polymers, can be used on the nucleus of the drug surface as a suppressive releasing membrane in the form of a film or applied by compression technology. In particular, a multi-layer coating on the core of the drug may be used, with the layers having different chemical composition to slow down/modulate the release of drugs in various locations of the upper gastrointestinal tract.

Currently many researchers are trying to create a pectin dosage form for the delivery of drugs with delayed releasing effect. Gelatin, alginate and xyloglucan are just some of the polymers used in the formulation of pectin delivery systems.

Thus, the analysis of the current literature data determined that further in-depth study of the pectin properties and an assessment of the link between its structure and capabilities in the aspect of creating a colon-specific drug delivery system are relevant and promising. The combined efficacy of pectin as a drug and/or therapeutic enhancer in delivering colon-specific anti-cancer drugs requires extensive testing in the clinic to confirm it. Creating a pectin dosage form of drug delivery to the colon, acting exclusively and precisely at the site of colorectal cancer is a challenge for pharmacists and oncologists.

Key words: pectin, colon cancer, treatment, chemotherapy.

Рецензент – проф. Крижанівська А. Є.
Стаття надійшла 31.12.2017 року

DOI 10.29254/2077-4214-2018-1-1-142-30-34

УДК 616.31:616-056.5

Гордієнко Л. П.

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ ІНДЕКСОМ МАСИ ТІЛА І ПАТОЛОГІЧНИМИ ЗМІНАМИ В ОРГАНАХ ПОРОЖНИНИ РОТА

Вищий державний навчальний заклад України

«Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава)

hordiienko_lp@ukr.net

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Робота виконана відповідно до теми науково-дослідної роботи кафедри біологічної та біоорганічної хімії Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія» «Механізми розвитку патологічних змін в органах порожнини рота за різних умов та їх корекція», № державної реєстрації 0113U005913.

Вступ. В останні роки значна кількість наукових публікацій присвячена вивченню змін у органах і тканинах порожнини рота за умов ожиріння, що пов'язано з тенденцією до збільшення кількості людей з даною патологією, оскільки надмірна вага та ожиріння не тільки значно знижують якість життя, але і є фактором ризику у розвитку основних хронічних захворювань [10,17,18,29,30]. Загалом відомо, що ожиріння, спричиняючи глибокі

метаболічно-гормональні зміни, створює патогенетичну основу розвитку метаболічного синдрому, цукрового діабету 2-го типу, артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця, захворювань системи травлення, нервових та церебральних розладів, порушень репродуктивної функції, онкологічних захворювань тощо. Сьогодні доведено, що надмірна вага та ожиріння є вагомими чинниками ризику для стоматологічного здоров'я осіб будь-якого віку [2,6,7,30,31,32,33].

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я 1,9 мільярда людей у віці 18 років і старше страждають на надмірну вагу, з них 600 мільйонів хворі на ожиріння, при цьому зберігається тенденція до зростання даних показників [35]. Характерні для сучасного суспільства малорухливий спосіб життя, нераціональне харчування зі збільшенням кількості рафінованих продуктів, постійні психологічні стреси