



**Національний
університет
біоресурсів і
природокористування
України**

**Факультет
ветеринарної
медицини**

НДІ Здоров'я тварин



**«ЄДИНЕ ЗДОРОВ'Я – 2022»
Матеріали Міжнародної наукової конференції**



**22-24 вересня 2022 р.
НУБіП України, м. Київ**

УДК 636.09:615.356

ВИКОРИСТАННЯ РЕТИНОЇДІВ У ВЕТЕРИНАРНІЙ МЕДИЦИНІ

Клименко С.В., 3 курс

Ланова Г.О., 3 курс

Науковий керівник – Деркач Ірина Михайлівна, канд. вет. наук, доцент

*Національний університет біоресурсів і природокористування України,
м. Київ*

На основі вітаміну А розроблено багато природних і синтетичних сполук як потенційних фармакологічних агентів для використання при лікуванні захворювань, починаючи від раку та закінчуючи акне. Фізіологічна роль ретиноїдів у статевому розвитку самців і самок дуже складна, а відповідні дані про токсичність зазвичай суперечливі. Ці сполуки необхідні для підтримки репродукції, включаючи сперматогенез, оогенез, зачаття, формування плаценти та ембріогенез. При цьому їх дефіцит супроводжується ембріональними дефектами, а його надмірне споживання викликає тератогенні ефекти [1].

Ретиноїди відомі як багатообіцяючі протипухлинні засоби у людей. Однак було лише кілька повідомлень щодо впливу ретиноїдів на рак собак.

Протипухлинну дію ретиноїдів на інгібування росту клітин та індукцію апоптозу мастоцитоми собаки досліджували *in vitro*. Хоча чутливість цих клітин відрізнялася між собою, зростання трьох клітинних ліній пухлини інгібувалося залежно від дози доданих ретиноїдів. При лікуванні ними апоптотична фракція пухлинних клітин становила близько 30 %, тоді як у клітинах контролю їх було менше 5 %. Ці дані свідчать про те, що ретиноїди можуть бути потенційним допоміжним хіміотерапевтичним засобом для лікування мастоцитоми у собак [2].

Ретиноїди проявляють свою дію шляхом зв'язування з внутрішньоклітинними рецепторами. Описано два типи рецепторів ретиноїдів: рецептор ретиноєвої кислоти (RAR) і рецептор ретиноїду X (RXR), а також їх підтипи: α , β і γ . За допомогою імуногістохімії оцінювали експресію ретиноїдних рецепторів тканин собак із шкірною лімфомою. Імунофенотип пухлини визначали за допомогою імуногістохімічних маркерів CD_{79a} (В-клітин) і CD₃ (Т-клітин).

29 із 30 собак були CD₃-позитивними, з яких одна – CD_{79a}-позитивною. При цьому одна собака була негативною до всіх рецепторів. Таким чином, ретиноїдними

рецепторами, що експресуються з найбільшою частотою, були RAR β (87 % випадків), RXR α і RXR γ (77 % випадків). Експресія RAR γ не спостерігалася. Висока експресія ізоформ RAR β , RXR α і RXR γ вказує на те, що вони можуть бути придатними мішенями для терапії шкірної лімфоми собак [3].

Кількома методами була визначена експресія ретиноїдних рецепторів у нормальних легенях свиней. Вестерн-блот показав експресію всіх 6 підтипів ретиноїдних рецепторів у легенях, дані імуногістології вказали на диференціальну експресію ретиноїдних рецепторів в епітелії дихальних шляхів, ендотелії судин, альвеолярних макрофагах і альвеолярній перегородці. Електронна мікроскопія виявила ядерну локалізацію ретиноїдних рецепторів у нейтрофілах і легеневих внутрішньосудинних макрофагах. Рецептори ретиноєвої кислоти підтипу α були локалізовані в цитоплазматичних вакуолях моноцитів. Вище наведені дані вказують на конститутивну (відбувається в клітині незалежно від зовнішніх умов) експресію ретиноїдних рецепторів у легенях свиней [4].

Було досліджено вплив двох природних (ATRA та 9CRA) і двох синтетичних ретиноїдів (Am80 та HX630) з синергістом ретиноїдів (HX630) або без нього на проліферацію та диференціацію 3 клітинних ліній меланоми собаки, вирощених *in vitro*. Жодні ретиноїди не виявили значного інгібуючого впливу на ріст меланоми при окремому застосуванні, однак при лікуванні комбінацією ретиноїдів і їх синергіста спостерігалася припинення диференціації та пригнічення росту пухлинних клітин [5].

Ретиноєва кислота – активний метаболіт вітаміну А, який має протизапальні властивості при лікуванні захворювань шкіри. Ретиноїди чинять проапоптотичний ефект на імунні клітини, включаючи Т-лімфоцити та дендритні клітини [6]. Однак ретиноїди іноді виявляють антиапоптотичні властивості в легеневих епітеліальних клітинах і еозинофілах [7].

Нейтрофіли та макрофаги моноцитарного походження, виділені з крові здорових телиць ангуської породи, протягом різного часу обробляли *in vitro* транс-ретиноєвою кислотою (1 мкМ) або повністю окисленим β -каротином (8,3 мкг/мл) і оцінювали маркери клітинної смерті, антимікробну функцію та вироблення прозапального лейкотрієну В₄.

Телятам голштинської породи після 28 днів додавання до раціону повністю окисленого β -каротину було введено *Mannheimia haemolytica* (основний бактеріальний агент у комплексі респіраторних захворювань великої рогатої худоби, що спричиняє серйозне запальне пошкодження тканин, яке може призвести до дихальної недостатності та смерті багатьох тварин). Рідину бронхоальвеолярного лаважу (рідина зі стінок глибоких відділів легеневої тканини) збирали через 3 і 24 години після зараження та аналізували на маркери апоптозу.

In vitro транс-ретиноєва кислота та повністю окислений β -каротин викликали клітинно-селективний каспаза-3-залежний апоптоз нейтрофілів, який згодом посилював ефероцитоз у макрофагах (поглинання макрофагами апоптотичних клітин).

In vivo повністю окислений β -каротин посилював апоптоз лейкоцитів у

рідині бронхоальвеолярного лаважу, а також подальший ефероцитоз макрофагами без зміни кількості циркулюючих лейкоцитів [8].

Апоптоз нейтрофілів і наступний ефероцитоз макрофагами є ключовими механізмами зникнення запалення. Таким чином, використання транс-ретиноєвої кислоти та повністю окисленого β -каротину може бути новими харчовими стратегіями, які чинитимуть протизапальну дію при захворюваннях дихальних шляхів великої рогатої худоби.

Список використаної літератури

1. Yurdakok-Dikmen, Begum, Ayhan Filazi, and Sinan Ince. "Retinoids." *Reproductive and Developmental Toxicology*. Academic Press, 2022.
2. Ohashi Emi, et al. Retinoids induce growth inhibition and apoptosis in mast cell tumor cell lines. *Journal of veterinary medical science*, 68.8, 2006.
3. De Mello Souza, C. H., et al. "Immunohistochemical detection of retinoid receptors in tumors from 30 dogs diagnosed with cutaneous lymphoma." *Journal of veterinary internal medicine* 24.5, 2010.
4. Channabasappa, Shankaramurthy, Julia Ferguson, and Baljit Singh. "Expression of retinoid receptors in lungs of cattle, dogs, and pigs." *Canadian Journal of Veterinary Research* 78.3, 2014.
5. Ohashi Emi, et al. Effect of retinoids on growth inhibition of two canine melanoma cell lines. *Journal of Veterinary Medical Science*, 63.1, 2001.
6. Jin CJ, Hong CY, Takei M, et al. All-trans retinoic acid inhibits the differentiation, maturation, and function of human monocyte-derived dendritic cells. *Leuk Res* 34, 2010.
7. Ueki S, Mahemuti G, Oyamada H, et al. Retinoic acids are potent inhibitors of spontaneous human eosinophil apoptosis. *J Immunol* 181, 2008.
8. Duquette, Stephanie C., et al. "Anti-inflammatory effects of retinoids and carotenoid derivatives on caspase-3–dependent apoptosis and efferocytosis of bovine neutrophils." *American Journal of Veterinary Research* 75.12, 2014.