

Ю. І. Фещенко, В. І. Коржов, М. О. Полянська, В. М. Жадан, С. Г. Опімах ПРО МОЖЛИВОСТІ КОРЕКЦІЇ ДЕЯКИХ БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ КРОВІ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ЕМФІЗЕМІ ЛЕГЕНЬ

ДУ «Національний інститут фізіотрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН України»

ПРО МОЖЛИВОСТІ КОРЕКЦІЇ ДЕЯКИХ БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ КРОВІ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ЕМФІЗЕМІ ЛЕГЕНЬ

Ю. І. Фещенко, В. І. Коржов, М. О. Полянська, В. М. Жадан,
С. Г. Опімах
Резюме

Емфізема легень є складною гетерогенною патологією. Незалежно від причин виникнення вона характеризується зниженням еластичних властивостей легеневої тканини, деструкцією міжальвеолярних перегородок, їх капілярної сітки, збільшенням повітряного простору легень дистальніше термінальних бронхіол. Оксидативний стрес вважається одним із ключовим механізмів патогенезу при емфіземі легень, тому дослідження використання цитофлавіну, компоненти якого є природними метаболітами організму з антиоксидантними властивостями, при емфіземі легень в експерименті є актуальними.

Метою роботи було дослідження впливу цитофлавіну на оксидантно-антиоксидантну систему крові при експериментальній емфіземі легень.

Матеріали та методи. Експериментальну папаїнову емфізему легень у білих щурів відтворювали шляхом одноразового під легким ефірним наркозом інтратрахеального введення 0,5 мл розчину папаїну («Merck KGaA», Німеччина) у дозі 100 мг/кг маси тіла. Дослідження проведено на 4 групах тварин. Перша група — інтактні тварини, 2 група — інтактні тварини, що отримували цитофлавін, третя — з експериментальною емфіземою легень, 4 група тварин — з емфіземою легень, що отримували цитофлавін. Цитофлавін в дозі 100 мг/кг по сукцинату (1 мл/кг) вводили тваринам внутрішньобрюшинно щоденно протягом 21 дня. Визначали кількість малонового діальдегіду, активність каталази та вміст церулоплазміну в крові досліджуваних тварин.

Результати. Встановлено, що при емфіземі легень в крові експериментальних тварин вміст малонового діальдегіду на 18,63 % вищий, ніж у здорових тварин. У тварин з емфіземою легень активність каталази і вміст церулоплазміну в крові нижчий, ніж в групі інтактних тварин на 29,2 % і 19,8 % відповідно. У тварин з емфіземою легень застосування цитофлавіну призводить до зниження вмісту малонового діальдегіду, а також сприяло відновленню активності каталази і вмісту церулоплазміну в крові до його значень у інтактних тварин, що не отримували препарат.

Висновок. Цитофлавін призводить до пригнічення вільнорадикального окиснення, до підвищення антиоксидантної активності і зниження ендогенної інтоксикації при експериментальній емфіземі легень.

Ключові слова: емфізема легень, оксидантно-антиоксидантна система, експеримент

Укр. пульмонол. журнал. 2023;31(3):23–26.

Фещенко Юрій Іванович
Директор ДУ «Національний інститут фізіотрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України»
Академік НАМН України, професор
10, вул. М. Амосова, 03680, Київ,
Тел.: 380 44 275-04-02, факс: 380 44 275-21-18, admin@ifp.kiev.ua

THE POSSIBILITIES OF CORRECTION OF SOME BLOOD BIOCHEMICAL INDICATORS IN EXPERIMENTAL PULMONARY EMPHYSEMA

Y. I. Feshchenko, V. I. Korzhov, M. O. Polianska, V. M. Zhadan,
S. G. Opimakh
Abstract

Pulmonary emphysema is a complex heterogeneous pathology. Regardless of the causes of its occurrence, it is characterized by a decrease in the elastic properties of the lung tissue, the destruction of the alveolar walls, their capillary network, and an increase in the air space of the lungs distal to the terminal bronchioles. Oxidative stress is considered one of the key mechanisms of the pathogenesis of pulmonary emphysema, therefore research on the use of cytoflavin, the components of which are natural metabolites of the body with antioxidant properties, is relevant in experimental pulmonary emphysema.

The aim of this study is to evaluate the effect of cytoflavin on the oxidant-antioxidant system of blood in experimental pulmonary emphysema.

Materials and methods. Experimental papain pulmonary emphysema in white rats was reproduced by a single intratracheal injection of 0,5 ml of papain solution (Merck KGaA, Germany) at a dose of 100 mg/kg body weight under light ether anesthesia. The study was conducted on four groups of animals. The 1st group — intact animals, the 2nd group — intact animals treated with cytoflavin, the 3rd — with experimental pulmonary emphysema, the 4th group — animals with pulmonary emphysema treated with cytoflavin. Cytoflavin succinate in a dose of 100 mg/kg (1 ml/kg) daily was administered to animals intraperitoneally for 21 days. The amount of malondialdehyde, catalase activity and ceruloplasmin content in the blood of the studied animals were determined.

Results. It was found that in pulmonary emphysema, the content of malondialdehyde in the blood of experimental animals was 18,63 % higher than in healthy animals. In animals with pulmonary emphysema, the activity of catalase and the content of ceruloplasmin in the blood were lower than in the group of intact animals by 29,2 % and 19,8 %, respectively. In animals with pulmonary emphysema, the use of cytoflavin led to a decrease of malondialdehyde concentration, and also contributed to the restoration of the catalase activity and the content of ceruloplasmin in the blood to the level of intact animals.

Conclusion. Cytoflavin led to the suppression of free radical oxidation, to an increase in antioxidant activity and a decrease in endogenous intoxication in experimental pulmonary emphysema.

Key words: pulmonary emphysema, oxidant and antioxidant systems, experiment.

Ukr. Pulmonol. J. 2022;31(3):23–26.

Yurii I. Feshchenko
Director of National Institute of phthysiology and pulmonology named after F. G. Yanovskii National Academy of medical sciences of Ukraine
Academician of NAMS of Ukraine, professor
03038, Kyiv, 10, M. Amosova str.
Tel.: 380 44 275 0402, fax: 380 44 275 2118, admin@ifp.kiev.ua

В організмі є різноманітні тонко збалансовані системи регуляторних механізмів, за допомогою яких забезпечується певна спрямованість та впорядкованість всіх метаболічних процесів [1, 2]. Однією з них є оксидантно-антиоксидантна. Аналіз даних літератури з питань, що стосуються цієї системи, свідчить про виняткову її

роль у підтримці функцій різних органів та біохімічних процесів в організмі в нормі та при патології [3, 4, 5]. Порушення балансу між прооксидантною та антиоксидантною системами призводить до окиснювального стресу, при якому важлива роль відводиться активним формам кисню, азоту, окисненим галогенам, що утворюються в процесі перекисного окиснення ліпідів та володіють високою реакційною здатністю [6].

Пошук можливостей корекції функцій прооксидантної та антиоксидантної систем при патології органів дихання є актуальним напрямком досліджень, особливо

© Фещенко Ю. І., Коржов В. І., Полянська М. О., Жадан В. М., Опімах С. Г., 2023

www.search.crossref.org

DOI: 10.31215/2306-4927-2023-31-3-23-26

в експериментальній і клінічній пульмонології, зокрема при емфіземі легень [7, 8, 9].

Емфізема легень є складною гетерогенною патологією. Незалежно від причин виникнення вона характеризується зниженням еластичних властивостей легеневої тканини, деструкцією міжальвеолярних перегородок, їх капілярної сітки, збільшенням повітряного простору легень дистальніше термінальних бронхіол [10].

Виділяють декілька форм емфіземи легень. На сьогодні емфізема легень визначається як деструкція газообмінних поверхонь легень (альвеол) і є патологічним поняттям. Найбільш поширеними в клінічній практиці випадками емфіземи легень у дорослих є структурні порушення легеневої тканини у пацієнтів з ХОЗЛ. Емфізема легень може бути вродженою вадою розвитку (вроджена лобарна емфізема). Інтерстиційна емфізема легень є поширеною супутньою патологією новонароджених, яка в основному пов'язана з етіологічною тріадою недоношеності, респіраторного дистрес-синдрому і штучної вентиляції легень [11, 12, 13].

Важливою ланкою патогенезу низки захворювань бронхо-легеневої системи є підвищення концентрації активних форм кисню на фоні депресії антиоксидантної системи, що зумовлює стан оксидативного стресу. Оксидативний стрес вважається ключовим компонентом запалення при ХОЗЛ взагалі і при емфіземі легень зокрема [14]. Тому дослідження активності каталази та вмісту церулоплазміну при емфіземі легень в експерименті та при використанні біологічно активного поєднання цитофлавіну, компоненти якого є природними метаболітами організму, представляє певний інтерес.

Активними компонентами цитофлавіну є бурштинова кислота, нікотинамід, рибоксин та рибофлавін-мононуклеотид.

Бурштинова кислота є двоосновною карбоною кислотою. Солі та ефіри бурштинової кислоти відносяться до сукцинатів. Сукцинат є ендogenousним внутрішньоклітинним метаболітом циклу Кребса. Солі бурштинової кислоти активують сукцинатдегідрогеназне окиснення та транспорт електронів у мітохондріях, активують і посилюють дифузію кисню та утилізацію його в тканинах, нормалізують енергетичний обмін, пригнічують перекисне окиснення ліпідів, відновлюють антиоксидантну систему [15].

Метилглюкамін, що міститься в цитофлавіні, сприяє проникненню сукцинату та інших компонентів через непошкоджену та пошкоджену клітинну мембрану та підвищує ефективність його дії [16].

Фармакологічну активність бурштинової кислоти посилюють нікотинамід, інозин та рибофлавін, створюючи виражений протиішемічний і антиоксидантний ефекти та забезпечуючи енергокоригуючу дію цитофлавіну [17, 18].

Нікотинамід — амід нікотинової кислоти. Має виражену вітамінну активність (вітамін РР). В організмі нікотинамід знаходиться в основному в складі коферментів НАД (нікотинамідаденіннуклеотид) та НАДФ (нікотинамідаденіннуклеотидфосфат).

НАД — кофермент дегідрогеназ, що беруть участь у реакціях окиснення глюкози, жирних кислот, гліцеролу,

амінокислот; є коферментом дегідрогеназ циклу Кребса (за винятком сукцинатдегідрогенази). У цих реакціях кофермент виконує функцію проміжного акцептора електронів та протонів. Крім того, він є переносником протонів і електронів у дихальному ланцюгу мітохондрій (від окиснюваного субстрату до першого комплексу ланцюга тканинного дихання), є субстратом ДНК-лігазної реакції при синтезі та репарації ДНК, а також субстратом для синтезу полі-АДФ-рибози в полі- (АДФ)-рибозилуванні білків хроматину.

НАДФН служить донором водню в реакціях синтезу жирних кислот, холестерину, стероїдних гормонів та деяких інших сполук. Є компонентом монооксигеназного ланцюга мікосомного окиснення, що виконує функцію детоксикації антибіотиків та інших чужорідних сполук [19, 20, 21].

Рибоксин — комерційна назва препарату, діючою речовиною якого є інозин. Інозин є нуклеозидом, що складається із гіпоксантину, зв'язаного із залишком рибози. Монофосфат інозину окислюється ферментом інозинмонофосфатдегідрогеназою, утворюючи монофосфат ксантину, ключового попередника в метаболізмі пуринів [22]. Інозин є попередником АТФ, підвищує активність ферментів циклу Кребса, стимулює синтез нуклеотидів [23]. Пуринові нуклеозіди, в тому числі і інозин, є природними антиоксидантами, зменшують кількість перекису водню і гідроксильних радикалів в тканинах [24, 25, 26]. Протизапальна дія інозину виявлена при використанні його при сепсисі, синдромі поліорганної дисфункції та інших захворюваннях [27, 28, 29].

Одним із важливих компонентів цитофлавіну є рибофлавін, що володіє вітамінною активністю (вітамін В₂). Біохімічний механізм дії рибофлавіну пов'язаний з його участю в процесах біологічного окиснення та енергетичного обміну [30].

Фармакологічна дія цитофлавіну при різноманітних патологічних станах обумовлена комплексним впливом на організм включених в його склад сполук [31, 32].

З огляду на властивості компонентів цитофлавіну стають зрозумілими його антиоксидантні, антигіпоксанти, мембранопротекторні та енергокорегуючі ефекти в умовах оксидативного стресу – здатність нормалізувати стани, що супроводжуються порушенням інтенсивності перекисного окиснення ліпідів, реактивувати функції антиоксидантних ферментів, стимулювати синтез білків та забезпечувати процеси утилізації вуглеводів та жирних кислот, усувати мікроциркуляторні розлади, покращувати лімфодренажну функцію, здійснювати капілярнопротективну дію [33, 34].

Мета роботи: дослідити вплив цитофлавіну на оксидантно-антиоксидантну систему крові при експериментальній емфіземі легень.

Матеріали та методи

Експериментальні дослідження проведено на 32 статевозрілих, безпородних білих щурах масою 180–200 г, які утримувались на стандартній дієті віварію. Усі роботи, що проводились з тваринами, здійснювались згідно з Європейською конвенцією про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних і інших науко-

вих цілей [35] та наказу МОЗ України № 441 від 01.11.2001 р., розробленого за правилами GLP [36].

Експериментальну папаїнову емфізему легень у білих щурів відтворювали шляхом одноразового під легким ефірним наркозом інтратрахеального введення 0,5 мл розчину папаїну («Merck KGaA», Німеччина) — ферменту, який належить до цистеїнових протеаз та каталізує гідроліз білків і пептидів, спричиняючи таким чином руйнування легеневої тканини, у дозі 100 мг/кг маси тіла [37].

Дослідження проведено на 4 групах тварин. Перша група — інтактні тварини, 2 група — інтактні тварини, що отримували цитофлавін, третя — з експериментальною емфіземою легень, 4 група тварин — з емфіземою легень, що отримували цитофлавін.

Цитофлавін в дозі 100 мг/кг по сукцинату (1 мл/кг) вводили тваринам внутришньобрюшинно щоденно протягом 21 дня.

Визначали кількість малонового діальдегіду [38], активність каталази [39] та вміст церулоплазміну в крові досліджуваних тварин [40].

Аналіз отриманих даних виконувався з використанням методу варіаційної статистики за допомогою стандартних ліцензійних комп'ютерних програм.

Результати

Результати проведених досліджень наведені в таблиці.

Отримані дані свідчать, що застосування цитофлавіну інтактним тваринам протягом трьох тижнів призводить до суттєвого зниження на 17,1 % вмісту малонового діальдегіду в крові у порівнянні з тваринами, що не отримували препарат.

Встановлено, що при емфіземі легень в крові експериментальних тварин вміст малонового діальдегіду на 18,63 % вище, ніж у здорових тварин.

У тварин з емфіземою легень цитофлавін через 3 тижні призводить до зниження малонового діальдегіду до його значень у інтактних тварин, що не отримували препарат.

Таким чином, використання цитофлавіну з лікувальною метою при емфіземі легень протягом 3-х тижнів

Таблиця

Вміст малонового діальдегіду, активність каталази і вміст церулоплазміну в крові інтактних щурів та щурів з емфіземою легень при застосуванні цитофлавіну (M ± m, n = 8)

Групи тварин	Показники		
	Малоновий діальдегід, мкмоль/л еритроцитів	Каталаза еритроцитів, мкмоль × (с/л) ⁻¹	Церулоплазмін плазми крові, мкмоль/л
інтактні тварини	61,36 ± 2,68	61,04 ± 2,46	3,23 ± 0,12
інтактні тварини + цитофлавін	50,91 ± 2,14*	59,04 ± 4,66	3,86 ± 0,19
емфізема	79,99 ± 3,06*	43,19 ± 4,32*	2,59 ± 0,22*
емфізема + цитофлавін	62,67 ± 3,71#	70,52 ± 2,92*#	3,98 ± 0,11*#

Примітки: * — різниця показників у порівнянні з групою інтактних тварин достовірна (p < 0,05); # — різниця показників у порівнянні з групою тварин з емфіземою легень без введення цитофлавіну достовірна (p < 0,05).

сприяє відновленню кількості вторинного продукту перекисного окиснення ліпідів малонового діальдегіду в крові до вихідного рівня.

Важливими компонентами антиоксидантної системи захисту організму є каталаза та церулоплазмін. Установлено, що активність каталази і вміст церулоплазміну в крові інтактних тварин суттєво не змінюється після введення їм цитофлавіну протягом трьох тижнів.

У тварин з емфіземою легень активність каталази і вміст церулоплазміну в крові нижчий, ніж в контрольній групі на 29,2 % і 19,8 % відповідно. Введення їм цитофлавіну протягом трьох тижнів сприяло відновленню активності каталази і вмісту церулоплазміну в крові до їх рівня в інтактній групі.

Висновок

Отримані результати свідчать про те, що цитофлавін призводить до пригнічення вільнорадикального окиснення, до підвищення антиоксидантної активності і зниження ендогенної інтоксикації при експериментальній емфіземі легень.

ЛІТЕРАТУРА

- Губський ЮІ, Ніженковська ІВ, Корда ММ, та ін. Біологічна хімія: підручник (за ред. ІВ Ніженковської). Вінниця: Нова Книга. 2021;648 с.
- Watson H. Biological membranes. *Essays Biochem.* 2015;59:43–69. doi: 10.1042/bse0590043.
- Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, et al. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:8416763. doi: 10.1155/2017/8416763.
- Fischer BM, Pavlisko E, Voynow JA. Pathogenic triad in COPD: oxidative stress, protease-antiprotease imbalance, and inflammation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2011;6:413–421. doi: 10.2147/COPD.S10770.
- Barnes PJ. Oxidative Stress in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Antioxidants (Basel).* 2022;11(5):965. doi: 10.3390/antiox11050965.
- Flieger J, Flieger W, Baj J, et al. Antioxidants: Classification, Natural Sources, Activity/Capacity Measurements, and Usefulness for the Synthesis of Nanoparticles. *Materials (Basel).* 2021;14(15):4135. doi: 10.3390/ma14154135.
- van Eeden SF, Sin DD. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease: a lung and systemic process. *Can Respir J.* 2013;20(1):27–29. doi: 10.1155/2013/509130.
- Barnes PJ. Oxidative stress-based therapeutics in COPD. *Redox Biol.* 2020;33:101544. doi: 10.1016/j.redox.2020.101544.
- Wiegman CH, Li F, Ryffel B, et al. Oxidative Stress in Ozone-Induced Chronic Lung Inflammation and Emphysema: A Facet of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Front Immunol.* 2020;11:1957. doi: 10.3389/fimmu.2020.01957.
- Фещенко ЮІ, Гаврисюк ВК, Дзюблик ОЯ, та ін. Адаптована клінічна настанова: хронічне обструктивне захворювання легень (Частина 1). Укр. пульмонолог. журнал. 2019;(2):5–18. DOI: 10.31215/2306-4927-2019-104-2-5-18.

REFERENCES

- Hubskey Yul, Nizhenkovska IV, Korda MM, et al. *Biologichna khimiya: pidruchnyk* (Biological chemistry: a textbook). Vinnytsya: Nova Knyha. 2021;648 p.
- Watson H. Biological membranes. *Essays Biochem.* 2015;59:43–69. doi: 10.1042/bse0590043.
- Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, et al. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:8416763. doi: 10.1155/2017/8416763.
- Fischer BM, Pavlisko E, Voynow JA. Pathogenic triad in COPD: oxidative stress, protease-antiprotease imbalance, and inflammation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2011;6:413–421. doi: 10.2147/COPD.S10770.
- Barnes PJ. Oxidative Stress in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Antioxidants (Basel).* 2022;11(5):965. doi: 10.3390/antiox11050965.
- Flieger J, Flieger W, Baj J, et al. Antioxidants: Classification, Natural Sources, Activity/Capacity Measurements, and Usefulness for the Synthesis of Nanoparticles. *Materials (Basel).* 2021;14(15):4135. doi: 10.3390/ma14154135.
- van Eeden SF, Sin DD. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease: a lung and systemic process. *Can Respir J.* 2013;20(1):27–29. doi: 10.1155/2013/509130.
- Barnes PJ. Oxidative stress-based therapeutics in COPD. *Redox Biol.* 2020;33:101544. doi: 10.1016/j.redox.2020.101544.
- Wiegman CH, Li F, Ryffel B, et al. Oxidative Stress in Ozone-Induced Chronic Lung Inflammation and Emphysema: A Facet of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Front Immunol.* 2020;11:1957. doi: 10.3389/fimmu.2020.01957.
- Feshchenko Yul, Havrysiuk VK, Dzyublyk OYa, et al. *Adaptovana klinichna nastanova: khronichne obstruktywne zakhvoryuvannya legen (Chastyina 1)* (Adapted clinical guideline: chronic obstructive pulmonary disease (Part 1)). *Ukr. pulmonol. zhurnal.* 2019;(2):5–18. DOI: 10.31215/2306-4927-2019-104-2-5-18.

11. Demir OF, Hangul M, Kose M. Congenital lobar emphysema: diagnosis and treatment options. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019;14:921–928. doi:10.2147/COPD.S170581.
12. Gronbach J, Ehrhardt H, Zimmer KP, et al. Early Pulmonary Interstitial Emphysema in Preterm Neonates-Respiratory Management and Case Report in Nonventilated Very Low Birth Weight Twins. *AJP Rep.* 2018;8(2):e99–e105. doi:10.1055/s-0038-1648253.
13. Фещенко ЮІ, Полянська МО, Коржов ВІ, та ін. Історія вивчення емфіземи легень як нозологічної форми: огляд літератури. *Укр. пульмонол. журнал.* 2023;31(1):42–48. DOI: 10.31215/2306-4927-2023-31-1-42-48.
14. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2023 report). 2023. Available at: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/> (last accessed 31.07.2023).
15. Giorgi-Coll S, Amaral AI, Hutchinson PJA, et al. Succinate supplementation improves metabolic performance of mixed glial cell cultures with mitochondrial dysfunction. *Sci Rep.* 2017;7(1):1003. doi: 10.1038/s41598-017-01149-w.
16. Bul'on VV, et al. Correction of consequences of posts ischemic reperfusion brain damages with cytoflavin. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2000,129:128–130.
17. Asadullaev MM, Saidvaliev FS, Shermukhamedova FK, et al. Assessment of multimodal effect of cytoflavin in the acute brain stroke in patients with metabolic syndrome. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2012;112(10):24–27.
18. Коваленко АЛ. Фармакологическая активность янтарной кислоты и ее лекарственные формы. *Врач.* 2000;4:26–27.
19. Александрова ЕВ, Шкода АС, Юрченко ДН, Левич СВ. Биохимические основы витаминологии: учеб. пособ. для самостоятельной работы иностранных студентов фарм. фак. по специальности 7.12020101 «Фармация». Запорожье: Изд-во ЗГМУ. 2015;129 с.
20. Murray RK, Granner DK, Mayes PA, et al. Harper's Illustrated Biochemistry. 26th edition. The McGraw-Hill Companies, Inc. 2003;693 p.
21. Koolman J, Roehm KH. Color Atlas of Biochemistry. Thieme Verlagsgruppe, New York. 2005;476 p.
22. Knorre DG, Myzina SD. Biochemistry: A manual for universities. — Nova Science Books and Jrnls, New York. 1998;459 p.
23. Poliakova VV, Raksha NH, Drahan LP, et al. Effect of riboxine on processes of lipid peroxidation and activity of antioxidant enzymes in thymocytes of rats with radiation injury. *Ukr Biokhim Zh (1999).* 2010;82(4):48–52.
24. Srinivasan S, Torres AG, Ribas de Pouplana L. Inosine in Biology and Disease. *Genes (Basel).* 2021;12(4):600. doi: 10.3390/genes12040600.
25. Haskó G, Sitkovsky MV, Szabó C. Immunomodulatory and neuroprotective effects of inosine. *Trends Pharmacol Sci.* 2004;25(3):152–157. doi: 10.1016/j.tips.2004.01.006.
26. Gudkov SV, Shtarkman IN, Smirnova VS, et al. Guanosine and inosine display antioxidant activity, protect DNA in vitro from oxidative damage induced by reactive oxygen species, and serve as radioprotectors in mice. *Radiat Res.* 2006;165(5):538–545. doi: 10.1667/RR3552.1.
27. Liaudet L, Mabley JG, Soriano FG, Pacher P, Marton A, Haskó G, Szabó C. Inosine reduces systemic inflammation and improves survival in septic shock induced by cecal ligation and puncture. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(7):1213–1220. doi: 10.1164/ajrccm.164.7.2101013.
28. Dachir S, Shabashov D, Trembovler V, et al. Inosine improves functional recovery after experimental traumatic brain injury. *Brain Res.* 2014;1555:78–88. doi: 10.1016/j.brainres.2014.01.044.
29. Zai L, Ferrari C, Dice C, et al. Inosine augments the effects of a Nogo receptor blocker and of environmental enrichment to restore skilled forelimb use after stroke. *J Neurosci.* 2011;31(16):5977–5988. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4498-10.2011.
30. Zhernakova NI, Gorbach TV, Romashchenko OV, et al. Age-related features of Cytoflavin effectiveness during experimental myocardial ischemia. *Bull Exp Biol Med.* 2014;156(6):785–788. doi: 10.1007/s10517-014-2450-z.
31. Kartashova EA, Romantsov MG, Sarvilina IV. The study of the effectiveness of drug prevention mechanisms of cardiovascular aging by cytoflavin. *Adv Gerontol.* 2014;27(4):737–745.
32. Егорова МС, Гармаш ЮЮ. Современные цитопротекторы (антигипоксанта, антиоксиданты): в чем феномен популярности в кардиологии и неврологии? *Український медичний часопис.* 2017;1:72–76.
33. Krylov VN, Deryugina AV, Antipenko EA. Stress-protective effect of cytoflavin on chronic cerebral ischemia in rats. *Eksp Klin Farmakol.* 2016;79(9):29–32.
34. Тиураєва ІІ, Куранова МЛ, Гончар ІВ, et al. The energy-corrective and antioxidative effect of cytoflavin in the posts ischemic period of human dermal fibroblasts in vitro. *Cell Tiss Biol.* 2012;6:367–375. <https://doi.org/10.1134/S1990519X1204013X>.
35. Європейська конвенція про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей. Страсбург, 18 березня 1986 р. Документ 994-137 від 18.02.1986. Режим доступу: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/994_137#Text (дата звернення 25.07.2023).
36. Про затвердження порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів: наказ МОЗ України № 441 від 01.11.2001 року. МОЗ України. Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0972-01#Text> (дата звернення 18.08.2023).
37. Серебровская МТ, Шишканов ВВ, Айтуков МТ. Сурфактантная система легких при экспериментальной папаиновой эмфиземе. Патол физиология и эксперим терапия. 1982;5:63–64.
38. Орехович ВН(ред), и др. Современные методы в биохимии: учебное пособие. Москва: Медицина. 1977;392 с.
39. Королюк МА, и др. Метод определения активности каталазы. Лаб дело. 1988;1:16–18.
40. Мжельская ТИ, и др. Активность церулоплазмينا сыворотки крови при прогрессирующих заболеваниях центральной нервной системы. Лаб дело. 1989;11:12–16.
- 10.31215/2306-4927-2019-104-2-5-18.
11. Demir OF, Hangul M, Kose M. Congenital lobar emphysema: diagnosis and treatment options. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019;14:921–928. doi:10.2147/COPD.S170581.
12. Gronbach J, Ehrhardt H, Zimmer KP, et al. Early Pulmonary Interstitial Emphysema in Preterm Neonates-Respiratory Management and Case Report in Nonventilated Very Low Birth Weight Twins. *AJP Rep.* 2018;8(2):e99–e105. doi:10.1055/s-0038-1648253.
13. Feshchenko Yul, Polianska MO, Korzhov VI, et al. The history of the study of pulmonary emphysema as a nosological form (a literature review). *Ukr. pulmonol. zhurnal.* 2023;31(1):42–48. DOI: 10.31215/2306-4927-2023-31-1-42-48.
14. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2023 report). 2023. Available at: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/> (last accessed 31.07.2023).
15. Giorgi-Coll S, Amaral AI, Hutchinson PJA, et al. Succinate supplementation improves metabolic performance of mixed glial cell cultures with mitochondrial dysfunction. *Sci Rep.* 2017;7(1):1003. doi: 10.1038/s41598-017-01149-w.
16. Bul'on VV, et al. Correction of consequences of posts ischemic reperfusion brain damages with cytoflavin. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2000,129:128–130.
17. Asadullaev MM, Saidvaliev FS, Shermukhamedova FK, et al. Assessment of multimodal effect of cytoflavin in the acute brain stroke in patients with metabolic syndrome. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2012;112(10):24–27.
18. Kovalenko AL. *Farmakologicheskaya aktivnost yantarnoy kisloty i yeye lekarstvennyye formy* (Pharmacological activity of succinic acid and its dosage forms). *Vrach.* 2000;4:26–27.
19. Aleksandrova YeV, Shkoda AS, Yurchenko DN, et al. *Biokhimicheskiye osnovy vitaminologii: ucheb. posob. dlya samostoyatel'noy raboty inostrannykh studentov farm. fak. po spetsial'nosti 7.12020101 «Farmatsiya»* (Biochemical foundations of vitaminology: textbook. allowance for independent work of foreign students of farm. fak. specialty 7.12020101 «Pharmacy»). *Zaporozhye: Izd-vo ZGMU.* 2015;129 p.
20. Murray RK, Granner DK, Mayes PA, et al. Harper's Illustrated Biochemistry. 26th edition. The McGraw-Hill Companies, Inc. 2003;693 p.
21. Koolman J, Roehm KH. Color Atlas of Biochemistry. Thieme Verlagsgruppe, New York. 2005;476 p.
22. Knorre DG, Myzina SD. Biochemistry: A manual for universities. — Nova Science Books and Jrnls, New York. 1998;459 p.
23. Poliakova VV, Raksha NH, Drahan LP, et al. Effect of riboxine on processes of lipid peroxidation and activity of antioxidant enzymes in thymocytes of rats with radiation injury. *Ukr Biokhim Zh (1999).* 2010;82(4):48–52.
24. Srinivasan S, Torres AG, Ribas de Pouplana L. Inosine in Biology and Disease. *Genes (Basel).* 2021;12(4):600. doi: 10.3390/genes12040600.
25. Haskó G, Sitkovsky MV, Szabó C. Immunomodulatory and neuroprotective effects of inosine. *Trends Pharmacol Sci.* 2004;25(3):152–157. doi: 10.1016/j.tips.2004.01.006.
26. Gudkov SV, Shtarkman IN, Smirnova VS, et al. Guanosine and inosine display antioxidant activity, protect DNA in vitro from oxidative damage induced by reactive oxygen species, and serve as radioprotectors in mice. *Radiat Res.* 2006;165(5):538–545. doi: 10.1667/RR3552.1.
27. Liaudet L, Mabley JG, Soriano FG, Pacher P, Marton A, Haskó G, Szabó C. Inosine reduces systemic inflammation and improves survival in septic shock induced by cecal ligation and puncture. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(7):1213–1220. doi: 10.1164/ajrccm.164.7.2101013.
28. Dachir S, Shabashov D, Trembovler V, et al. Inosine improves functional recovery after experimental traumatic brain injury. *Brain Res.* 2014;1555:78–88. doi: 10.1016/j.brainres.2014.01.044.
29. Zai L, Ferrari C, Dice C, et al. Inosine augments the effects of a Nogo receptor blocker and of environmental enrichment to restore skilled forelimb use after stroke. *J Neurosci.* 2011;31(16):5977–5988. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4498-10.2011.
30. Zhernakova NI, Gorbach TV, Romashchenko OV, et al. Age-related features of Cytoflavin effectiveness during experimental myocardial ischemia. *Bull Exp Biol Med.* 2014;156(6):785–788. doi: 10.1007/s10517-014-2450-z.
31. Kartashova EA, Romantsov MG, Sarvilina IV. The study of the effectiveness of drug prevention mechanisms of cardiovascular aging by cytoflavin. *Adv Gerontol.* 2014;27(4):737–745.
32. Yegorova MS, Garmash YuYu. *Sovremennyye tsitoprotektory (antigipoksanty, antioksidanty): v chem fenomen populyarnosti v kardiologii i nevrologii* (Modern cytoprotectors (antihypoxants, antioxidants): what is the phenomenon of popularity in cardiology and neurology?) *Ukrayinskiy medychnyy chasopys.* 2017;1:72–76.
33. Krylov VN, Deryugina AV, Antipenko EA. Stress-protective effect of cytoflavin on chronic cerebral ischemia in rats. *Eksp Klin Farmakol.* 2016;79(9):29–32.
34. Tiuriaeva II, Kuranova ML, Gonchar IV, et al. The energy-corrective and antioxidative effect of cytoflavin in the posts ischemic period of human dermal fibroblasts in vitro. *Cell Tiss Biol.* 2012;6:367–375. <https://doi.org/10.1134/S1990519X1204013X>.
35. *Yevropeyska konventsiya pro zakhyst khrebetnykh tvaryn, shcho vykorystovuyut'sya dlya doslidnykh ta inshykh naukovykh tsiley* (European Convention on the Protection of Vertebrate Animals Used for Research and Other Scientific Purposes). *Strasburh, 18 bereznya 1986 r. Dokument 994-137 vid 18.02.1986.* Available at: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/994_137#Text (data zvernennya 25.07.2023).
36. *Pro zatverdzhennya poriyadku provedennya doklinichnoho vyvchennya likarskykh zasobiv* (On the approval of the procedure for conducting preclinical studies of medicinal products: order of the Ministry of Health of Ukraine): *nakaz MOZ Ukrainy № 441 vid 01.11.2001 roku.* MOZ Ukrainy. Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0972-01#Text> (data zvernennya 18.08.2023).
37. Serebrovskaya MT, Shishkanov VV, Aytukov MT. *Surfaktantnaya sistema legkikh pri eksperimental'noy papainovoy emfizeme* (Surfactant system of the lungs in experimental papain emphysema). *Patol fiziologiya i eksprim terapiya.* 1982;5:63–64.
38. Orekhovich VN (red), et al. *Sovremennyye metody v biokhimii: uchebnoye posobiye* (Modern methods in biochemistry: textbook). *Moskva: Meditsina.* 1977. 392 s
39. Korolyuk MA, et al. *Metod opredeleniya aktivnosti katalazy* (Method for determining catalase activity). *Lab delo.* 1988;1:16–18
40. Mzhel'skaya TI, et al. *Aktivnost tseruloplazmina syvratki krovi pri progressoruyushchikh zabolevaniyakh tsestral'oy nervnoy sistemy* (Serum ceruloplasmin activity in progressive diseases of the central nervous system). *Lab delo.* 1989;11:12–16.