



**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
КАФЕДРА КЛІНІЧНОЇ ЛАБОРАТОРНОЇ ДІАГНОСТИКИ,  
МІКРОБІОЛОГІЇ ТА БІОЛОГІЧНОЇ ХІМІЇ**



**MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE  
NATIONAL UNIVERSITY OF PHARMACY  
DEPARTMENT OF CLINICAL LABORATORY DIAGNOSTICS,  
MICROBIOLOGY AND BIOLOGICAL CHEMISTRY**



**ЗБІРНИК  
публікацій  
II Міжнародної науково-практичної  
*online* конференції  
«СУЧАСНІ ДОСЯГНЕННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ,  
КЛІНІЧНОЇ, ЕКОЛОГІЧНОЇ БІОХІМІЇ ТА  
МОЛЕКУЛЯРНОЇ БІОЛОГІЇ»**

**BOOK  
of publications  
of II International scientific and practical  
*online* conference  
"MODERN ACHIEVEMENTS OF EXPERIMENTAL,  
CLINICAL, ENVIRONMENTAL BIOCHEMISTRY AND  
MOLECULAR BIOLOGY"**

**07 листопада 2025 р.  
м. Харків, Україна  
November 07, 2025  
Kharkiv, Ukraine**

- Biochimie. – 2020. – Vol. 170. – P. 10-20.  
<https://doi.org/10.1016/j.biochi.2019.12.001>
5. Impairment of energy sensors, SIRT1 and AMPK, in lipid induced inflamed adipocyte is regulated by Fetuin A / M. Chattopadhyay, S. Mukherjee, S. K. Chatterjee [et al.] // Cell Signal. – 2018. – Vol. 42. – P. 67-76.  
<https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2017.10.005>
6. High levels of SIRT1 expression as a protective mechanism against disease-related conditions / B. Elibol, U. Kilic // Front. Endocrinol. – 2018. – Vol. 9. – P. 614.  
<https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00614>
7. Механізми дії метформіну за діабету та пов'язаних із діабетом патологій / Л. К. Соколова, В. М. Пушкарьов, О. І. Ковзун // Ендокринологія. – 2020. – Т. 25, № 2. – С. 143-157.
8. Metformin improves metabolic memory in high fat diet (HFD)-induced renal dysfunction / K. Tikoo, E. Sharma, V. R. Amara [et al.] // J. Biol. Chem. – 2016. – Vol. 291 (42). – P. 21848–21856. <https://doi.org/10.1074/jbc.C116.732990>
9. SIRT1 Gene Polymorphisms Affect the Protein Expression in Cardiovascular Diseases / U. Kilic, O. Gok, A. Bacarsiz [et al.] // PLOS ONE. – 2014. – Vol. 9, № 2. – P. e90428.
10. Kurylowicz, A. In search of new therapeutic targets in obesity treatment: sirtuins / A. Kurylowicz // Int. J. Mol. Sci. – 2016. – Vol. 17. – P. 572.
11. Mechanistic insights into cardiovascular protection for omega-3 fatty acids and their bioactive lipid metabolites / T. D. O'Connell, R. P. Mason, M. J. Budoff [et al.] // Eur Heart J Suppl. – 2020. – Vol. 22 (Suppl. J). – P. J3-J20.  
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/suaa115>
12. Adipokines, hepatokines and myokines: focus on their role and molecular mechanisms in adipose tissue inflammation / Y. Ren, H. Zhao, C. Yin [et al.] // Front. Endocrinol. – 2022. – Vol. 13. – P. 873699.

## **ВПЛИВ ДОКСИЦИКЛІНУ НА ЖИТТЄЗДАТНІСТЬ КЛІТИН ТА ОЦІНКА ЦИТОТОКСИЧНОГО ВПЛИВУ *IN VITRO* НА ЕТАПІ ДОКЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ**

**Попова М.Е.<sup>1</sup>, Салій О.О.<sup>1</sup>, Рибачук О.А.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Київський університет технологій та дизайну, Київ, Україна

<sup>2</sup>Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ, Україна

[popova.me@knutd.edu.ua](mailto:popova.me@knutd.edu.ua)

**Вступ.** Загоєння ран – складний і динамічний процес, що включає послідовні стадії запалення, проліферації та ремоделювання, спрямовані на

відновлення цілісності тканин. На перебіг цього процесу впливають багато факторів, зокрема ступінь запалення, ускладнення бактеріальною інфекцією, ангіогенез (новоутворення судин), синтез позаклітинного матриксу (колагену та інших білків) і активність протеолітичних ферментів та ін.

Доксициклін – напівсинтетичний антибіотик з групи тетрациклінів, широко застосовуваний в клініці, привертає увагу дослідників як потенційний модулятор загоєння ран завдяки своїм “супутнім” властивостям. Окрім встановленої антимікробної дії доксициклін має протизапальні та протектибричні властивості. Зокрема, він пригнічує активність матриксних металопротеїназ (ММР) – ферментів, відповідальних за деградацію колагену та інших компонентів матриксу під час запалення. Це сприяє збереженню новоутвореного колагенового каркасу і попереджає надмірний розпад тканин у рані. Також доксициклін знижує продукцію прозапальних цитокінів – наприклад, інтерлейкіну-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) та фактора некрозу пухлин- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) – що в сукупності пом’якшує надмірну запальну реакцію у рані. Водночас, дослідження показали, що доксициклін здатен стимулювати ангіогенез: він підвищує експресію судинного ендотеліального фактора росту (VEGF), тим самим покращуючи кровопостачання ушкодженої зони [1]. Є дані і про безпосередню дію на клітини сполучної тканини – фібробласти: під впливом доксицикліну ці клітини активніше синтезують колаген та інші компоненти позаклітинного матриксу, що сприяє швидшому утворенню грануляційної тканини. Але незважаючи на великий потенціал ранозагоючої дії відмічається відсутність комерційних лікарських форм для місцевого застосування. Отже при розробці нових форм для парентерального застосування, зокрема місцевого, актуальним напрямком є визначення цитотоксичної дії доксицикліну у місці аплікації.

**Мета дослідження.** Проаналізувати методи визначення цитотоксичності доксицикліну на процес загоєння ран на етапі доклінічних досліджень та потенціал діючої речовини для розробки антибактеріальних ранозагоювальних засобів місцевого застосування.

**Матеріали та методи.** В ході дослідження було використано методи системного підходу, бібліографічного, інформаційного пошуку, аналізу, порівняння та узагальнення, статистичної обробки отриманих даних.

**Результати та обговорення.** Важливим етапом оцінки регенеративних властивостей препаратів на етапі доклінічних досліджень є дослідження цитотоксичності – відсутність токсичного впливу на клітини. Існує кілька основних методів оцінки цитотоксичності: оцінка життєздатності клітин (МТТ-тест, Alamar Blue, Trypan Blue exclusion test), оцінка пошкодження клітин

(LDH-тест (лактатдегідрогеназа), визначення апоптозу або некрозу клітин (V/PI, TUNEL-тест).

Varshosaz et al. (2020) [2] досліджували вплив доксициклін-навантаженої нанофібрильної мембрани модифікованого RGD-пептидом (PBAT) на життєздатність фібробластів L929. Цитотоксичність нанофібрів RGD-DOX-PBAT/GEL та DOX-PBAT/GEL вивчали після 1, 2, 3 та 7 діб інкубації з фібробластами миші лінії L929. PBAT/GEL нанофібри не спричиняли цитотоксичної дії на фібробласти протягом перших 24 годин. Подовжена інкубація понад 48 годин супроводжувалася збільшенням кількості життєздатних клітин. Отримані результати свідчать, що нанофібри стимулювали проліферацію клітин упродовж досліджуваного періоду та на 6,6% більш високе закриття рани.

Aldaghi et al., 2024 оцінювали вплив гідрогелю на основі карбоксиметилцелюлози/альгінату натрію/желатину (СМС/Alg/Gel), що містить доксициклін (DOX), на покращення процесу загоєння пролежнів. Додавання 1% доксицикліну в гідрогель значно покращило загоєння пролежнів у щурів: через 14 днів рани у групі з доксицикліном закрилися на ~56,7% (що було найкращим результатом). дослідження МТТ-тест продемонстрували >80% життєздатності клітин, що відповідає критеріям біосумісності [3].

Altoé et al. (2021) у своїй роботі зазначають, що доксициклін знижує рівень проапоптотичних факторів (СОХ-2, простагландину Е2), і не тільки не викликає загибелі клітин, а навпаки – покращує клітинне виживання та активує макрофаги для підтримки загоєння, цитотоксичної дії після інкубації клітин з Dх не виявлено. Більше того, найбільш виражене підвищення проліферації клітин було зафіксовано при концентраціях 100  $\mu\text{g}/\text{mL}$  ( $182,03 \pm 6,57$ ) та 300  $\mu\text{g}/\text{mL}$  ( $253,05 \pm 30,92$ ), що свідчить про чітко виражений дозозалежний ефект. Застосування доксицикліну забезпечило збільшення швидкості загоєння рани на 21% [4].

У дослідженні Chang et al. (2023) [5] було вивчено вплив доксицикліну на життєздатність, апоптоз та молекулярні характеристики людських плюрипотентних стовбурових клітин (hPSC), включно з ембріональними (hESC) та індукованими (hiPSC), у стандартних умовах культивування. Метою роботи було оцінити потенційну цитобезпеку та підтримку самооновлення клітин під дією доксицикліну при стресових умовах *in vitro*. Обробка клітин доксицикліном у концентрації 1–2  $\mu\text{g}/\text{mL}$  призводила до зниження частки апоптотичних клітин (визначених як Annexin V<sup>+</sup>/PI<sup>+</sup>), порівняно з необробленими контролями. Метаболічна активність клітин, за результатами аналізу CellTiter-Blue

(альтернативи МТТ), залишалась високою або зростала після введення доксицикліну, що свідчить про відсутність цитотоксичності та потенційний стимулюючий вплив на проліферацію. На транскрипційному рівні спостерігалось зниження експресії апоптотичних маркерів (наприклад, CASP3, BAX) та активація генів, пов'язаних із виживанням (BCL2, NANOG, SOX2).

Під час використання системи індукованої доксицикліном експресії було випадково виявлено, що сам доксициклін (1 мг/мл) суттєво підвищує виживання hNSC. Цей ефект не був пов'язаний із активацією експресії трансгенів, що привернуло увагу до потенційної прямої біологічної дії доксицикліну на стовбурові клітини. Встановлено, що дія доксицикліну опосередковується прямою активацією сигнального шляху PI3K–АКТ, який визнаний ключовим регулятором самовідновлення плюрипотентних стовбурових клітин [6].

Загалом, доксициклін проявляє сприятливий профіль безпеки *in vitro* [7-9]. Він не індукує значної цитотоксичності чи апоптозу в клітинах шкіри та сполучної тканини при концентраціях, що використовуються для моделювання загоєння ран. Лише при значно вищих дозах спостерігалось дозозалежне зниження життєздатності клітин, що підкреслює важливість дотримання оптимальних концентрацій [10]. Таким чином, на доклінічному рівні отримано підтвердження, що доксициклін нешкідливий для клітин і придатний до подальшого вивчення як засіб для поліпшення регенерації тканин.

**Висновки.** Аналіз результатів доклінічних досліджень свідчить, що доксициклін у концентраціях, застосовуваних у моделях регенерації ран, характеризується сприятливим цитобіологічним профілем та не проявляє цитотоксичної дії на клітини шкіри та сполучної тканини. За даними різних тест-систем (МТТ, CellTiter-Blue, LDH-тест, аналіз апоптозу V/PI), доксициклін не лише не знижує життєздатність клітин, але у ряді випадків стимулює клітинну проліферацію та зменшує рівень апоптотичних маркерів. Встановлено, що його вплив може бути опосередкованим активацією сигнального шляху PI3K–АКТ, що забезпечує підтримку виживання та самооновлення клітин, включно зі стовбуровими.

Кандидати на лікарські форми на основі доксицикліну, такі як нанофібрильні мембрани та гідрогелі, виявляють високу біосумісність та сприяють прискоренню репаративних процесів, що підтверджується підвищенням швидкості закриття ран ( $\approx 21$ – $56\%$ ), посиленням реепітелізації та зниженням експресії MMP2/MMP9, важливих медіаторів деструкції позаклітинного матриксу.

Таким чином, доксициклін можна розглядати не лише як

антибактеріальний агент, але і як перспективний регулятор регенерації тканин із вираженою цитопротекторною та матрикс-модулюючою дією. Отримані дані обґрунтовують доцільність подальшого його дослідження як компонента сучасних раногоюючих препаратів.

### Література.

1. Saliy Olena, Popova Mariia, Tarasenko Hanna, Getalo Olga. Development strategy of novel drug formulations for the delivery of doxycycline in the treatment of wounds of various etiologies, *European Journal of Pharmaceutical Sciences* (2024), Vol.195, 106636 <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2023.106636>
2. Stan D, Ruta LL, Bocancia-Mateescu LA, Mirica AC, Stan D, Micutz M, Brincoveanu O, Enciu AM, Codrici E, Popescu ID, Popa ML, Rotaru F, Tanase C. Formulation and Comprehensive Evaluation of Biohybrid Hydrogel Membranes Containing Doxycycline or Silver Nanoparticles. *Pharmaceutics*. 2023 Nov 28;15(12):2696. doi: 10.3390/pharmaceutics15122696. PMID: 38140037; PMCID: PMC10747233.
3. Aldaghi N, Kamalabadi-Farahani M, Alizadeh M, Salehi M. Doxycycline-loaded carboxymethyl cellulose/sodium alginate/gelatin hydrogel: An approach for enhancing pressure ulcer healing in a rat model. *J Biomed Mater Res*. 2024; 112(12): 2289-2300. doi:10.1002/jbm.a.37778
4. Altoé, Luciana S., Alves, Raul S., Miranda, Lyvia L., Sarandy, Mariáurea M., Bastos, Daniel S. S., Gonçalves-Santos, Elda, Novaes, Rômulo D., Gonçalves, Reggiani V., Doxycycline Hyclate Modulates Antioxidant Defenses, Matrix Metalloproteinases, and COX-2 Activity Accelerating Skin Wound Healing by Secondary Intention in Rats, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021, 4681041, 16 pages, 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/4681041>
5. Chang MY, Rhee YH, Yi SH, Lee SJ, Kim RK, Kim H, Park CH, Lee SH. Doxycycline enhances survival and self-renewal of human pluripotent stem cells. *Stem Cell Reports*. 2014 Aug 12;3(2):353-64. doi: 10.1016/j.stemcr.2014.06.013. Epub 2014 Jul 24. PMID: 25254347; PMCID: PMC4175555.
6. Moore AL, desJardins-Park HE, Duoto BA, Mascharak S, Murphy MP, Irizarry DM, Foster DS, Jones RE, Barnes LA, Marshall CD, Ransom RC, Wernig G, Longaker MT. Doxycycline Reduces Scar Thickness and Improves Collagen Architecture. *Ann Surg*. 2020 Jul;272(1):183-193. doi: 10.1097/SLA.0000000000003172. PMID: 30585822; PMCID: PMC6588503.
7. Jessy Mercy, D., Thirumalai, A., Udayakumar, S., Deepika, B., Janani, G., Girigoswami, A., & Girigoswami, K. (2024). Enhancing Wound Healing with Nanohydrogel-Entrapped Plant Extracts and Nanosilver: An In Vitro Investigation.

*Molecules*, 29(21), 5004. <https://doi.org/10.3390/molecules29215004>

8. Khosravian, P., Motamedi, N., Javdani, M. et al. Histopathologic evaluation of skin wound healing due to local application of transdermal chitosan patch in combination with doxycycline, zinc nanoparticles, and selenium nanoparticles in mice. *BMC Vet Res* 21, 221 (2025). <https://doi.org/10.1186/s12917-025-04672-5>

9. Sivakumar S, et al. Influence of doxycycline on wound healing: a systematic review, meta-analysis and GRADE assessment of animal experimental trials. *Wound Practice and Research* 2024;32(3):145-157.

10. Varshosaz, J., Arabloo, K., Sarrami, N., Ghassami, E., Yazdani Kachouei, E., Kouhi, M., & Jahanian-Najafabadi, A. (2020). RGD peptide grafted polybutylene adipate-co-terephthalate/gelatin electrospun nanofibers loaded with a matrix metalloproteinase inhibitor drug for alleviating of wounds: an in vitro/in vivo study. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 46(3), 484–497. <https://doi.org/10.1080/03639045.2020.1730397>

## REGENERATIVE & ANTI-AGING POTENTIAL OF NATURAL BIOACTIVES

Tarapata M. O.<sup>1</sup>, Kukhtenko O. S.<sup>1</sup>, Galuzinska L. V.<sup>1</sup>,  
Manskiy O. A.<sup>1</sup>, Plantus V. M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

<sup>2</sup>KNP "Hlybetskaya BPL" Municipal Hospital

[automcorporation@gmail.com](mailto:automcorporation@gmail.com)

**Abstract.** The intricate processes of cutaneous wound regeneration and premature skin aging involve complex molecular pathways such as inflammation, oxidative stress, and extracellular matrix (ECM) degradation. This paper elucidates the synergistic biochemical and molecular effects of a combination of propolis, *Lavandula angustifolia* (lavender), and Aloe Vera on enhancing wound healing and mitigating premature aging markers. These agents act complementarily to modulate inflammation, promote fibroblast proliferation, improve collagen synthesis, and protect against oxidative damage. The combination presents a promising multi-target therapeutic strategy for dermatological applications.

**Keywords.** *Propolis*, *Aloe Vera*, *Lavandula angustifolia*, wound healing, premature aging, synergy, molecular mechanisms, NF- $\kappa$ B, TGF- $\beta$ , oxidative stress.

**Introduction.** The skin, as the body's largest organ, serves as a primary barrier against environmental insults. Its ability to regenerate following injury and its structural integrity over time are crucial for human health. Two significant challenges in dermatology are the management of complex wounds and the prevention or reversal